

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Научные консультанты:
Член-корр. РАН, профессор
Хохлов Александр Леонидович
Доктор медицинских наук
Каграманян Игорь Николаевич

Нижний Новгород – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ ПРОБЛЕМ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКОЙ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ РАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	15
1.1. Анализ существующих подходов и проблемы оптимизации и рационального назначения лекарственных препаратов в РФ	15
1.2. Методологические основы развития рациональной системы назначения лекарственных препаратов и их использование в условиях стационара.....	18
1.3. Принципы и роль математико-статистических методов и компьютерных технологий в современном научном знании и здравоохранении	23
1.4. Этиология и принципы лечения болезней органов дыхания. Роль фармакотерапии .	29
1.5. Фармакотерапия в условиях угрозы возникновения чрезвычайной ситуации (пандемия COVID-19)	38
Глава 2. МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1. Программа исследования	54
2.2. Структура концепции определения риска	62
2.3. Методика использования формул Байеса в определении причинно-следственных связей между фактором риска и развитием события	69
2.4. Элементы корреляционно-регрессионного анализа в определении роли факторов риска	70
2.4.1. Определение силы корреляционной связи между случайными величинами	70
2.4.2. Определение вида регрессионной модели	71
2.5. Распределение изучаемых факторов риска по уровням значимости (высокий, средний, низкий). Метод Фишберна	71
2.6. Анализ клинической эффективности лекарственных препаратов и схем фармакотерапии, используемых в терапии заболевания	71
2.6.1. Бета-распределение в сравнении клинической эффективности используемых лекарственных препаратов и схем фармакотерапии	72
2.6.2. Имитационное моделирование методом Монте-Карло	74
2.6.3. Построение диаграммы «дерево решений» при проведении клинико-экономической оценки медицинских технологий	74
2.6.4. Марковское моделирование в прогнозировании течения заболевания.....	76
2.6.5. Оценка экономического бремени заболевания на систему здравоохранения	76
2.7. Анализ мнения специалистов о терапии заболевания.....	77
2.8. Материалы исследования.....	79
Глава 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ	84
3.1. Прогнозирование заболеваемости на примере болезней органов дыхания в медико-фармацевтических исследованиях с использованием линии тренда	84
3.2. Линейное прогнозирование изменения показателя объема форсированного выдоха у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, как методика оценки изменения степени тяжести заболевания на временном горизонте.....	92
Глава 4. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	95

4.1. Математико-статистическая оценка роли «атипичных» бактериальных и вирусных патогенов как факторов риска в формировании острого бронхита и внебольничной пневмонии у детей	97
4.2. Методика оценки риска развития внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей при инфицированности «атипичными» возбудителями с использованием формул Байеса	107
4.3. Влияние «атипичных» персистирующих возбудителей на формирование хронических форм бронхолегочных заболеваний	111
4.4. Корреляционно-регрессионный анализ влияния «атипичных» персистирующих возбудителей на формирование бронхиальной астмы у детей с острым бронхитом	115
4.5. Факторы риска бронхиальной астмы у детей	118
4.6. Курение – наиболее значимый фактор риска в течении хронической обструктивной болезни легких	121
4.7. Этиологические агенты внебольничной пневмонии как факторы риска. Их значимость в развитии заболевания	122
Глава 5. АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	130
5.1. Исследование антимикробной терапии внебольничной пневмонии взрослых в реальной клинической практике	130
5.2. Фармакоэпидемиологический анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в реальной клинической практике	133
5.3. Сопоставление результатов фармакоэпидемиологического анализа терапии в стационарах различного уровня подчинения	138
5.4. Межлекарственные взаимодействия в терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара	144
5.4. Комплексный анализ терапии бронхиальной астмы у детей в условиях стационара	148
5.5. Оценка потребления лекарственных препаратов на основе их доли в общем числе установленных суточных доз	152
5.6. Распределение лекарственных препаратов по величине затрат на их приобретение	157
Глава 6. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И СХЕМ ТЕРАПИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	163
6.1. Определение клинической эффективности антибиотиков, используемых в терапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей в условиях стационара	163
6.2. β -распределение – наглядный метод оценки клинической эффективности лекарственных препаратов	168
6.2.1. β -распределение в оценке клинической эффективности антибиотикотерапии острого бронхита с бронхоспазмом	168
6.2.2. β -распределение в оценке клинической эффективности схем противоастматической терапии у детей	171
6.3. Математико-статистическая зависимость клинической эффективности лекарственных препаратов в терапии заболевания (на примере включения монтелукаста в схему противоастматической терапии у детей)	174
Глава 7. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	182
7.1. Особенности расчета средней стоимости терапии при проведении фармакоэкономического анализа. Диаграмма «дерево решений» (на примере противоастматической терапии у детей в стационаре)	182
7.2. Особенности клинико-экономической оценки терапии хронических заболеваний	187

7.3. Несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов терапии хронических заболеваний (на примере противоастматической терапии у детей).....	192
7.4. Имитационное моделирование – наглядный метод оценки клинико-экономической эффективности лекарственных препаратов (на примере противоастматической терапии у детей в условиях стационара на основании ретроспективных исследований)	195
7.5. Монте-Карло моделирование в определении оптимальных с клинико-экономической точки зрения лекарственных препаратов (на примере антибиотикотерапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей)	198
7.6. Определение чистой денежной выгоды	203
7.7. Результаты оценки мнения специалистов о терапии заболевания.....	205
Глава 8. ПРОГНОЗ ВЛИЯНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И НА СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ	208
8.1. Элементы депрескрайбинга как основы оптимизации фармакотерапии, снижения лекарственной нагрузки и частоты нежелательных явлений	212
Глава 9. ФАРМАКОТЕРАПИЯ COVID-19 С ПОЗИЦИЙ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С УЧЕТОМ ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ	220
9.1. Экономическое бремя COVID-19	220
9.2. Оценка влияния на бюджет схем этиотропной терапии	221
9.3. Особенности назначения и экономическая составляющая назначения антитромботических препаратов для лечения COVID-19.....	226
9.4. Экономическая оценка депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара.....	227
9.5. Анализ эффективности лекарственных препаратов	229
9.5.1. Сравнительная характеристика фавипиравира и ремдесивира при лечении COVID-19.....	229
9.5.2. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 по данным литературных источников на основании методик атрибутивной статистики и анализа взаимодействий.....	232
9.6. Клиническая и экономическая составляющие использования дексаметазона и тоцилизумаба при лечении тяжелых состояний COVID-19	238
9.7. Моделирование влияния тоцилизумаба на показатели смертности среди пациентов с тяжелыми формами COVID-19	246
Глава 10. ЭЛЕКТРОННЫЕ ПРОГРАММНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОТЕРАПИИ. МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ	255
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	261
Выводы.....	289
Практические рекомендации.....	292
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	292
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	295
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	322
Приложение А. Статистические материалы	322
Приложение Б. Международная классификация бронхита	328
Приложение В. Статистический анализ влияния персистирующих возбудителей на формирование острого бронхита.....	329
Приложение Г. Система гуморального иммунитета.....	330

Приложение Д. Моделирование развития бронхиальной астмы	331
Приложение Е. Статистический анализ влияния курения на развитие частых обострений хронической обструктивной болезни легких.....	333
Приложение Ж. Препараты для антимикробной терапии в стационаре	334
Приложение И. Лечение внебольничной пневмонии	335
Приложение К. Структура фармакотерапии тяжелой степени бронхиальной астмы.....	338
Приложение Л. Схемы этиотропной терапии COVID-19.....	341
Приложение М. Антитромботическая терапия COVID-19.....	364
Приложение Н. Результаты статистического анализа влияния ЛП (ингибитор ИЛ-6, ингибитор ИЛ-1, ингибитор янус-киназ, системный глюкокортикостероид) на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с COVID-19 (на основании методик атрибутивной статистики)	368
Приложение О. Расчет потребности в лекарственном препарате для лечения хронического заболевания на федеральном и региональном уровнях на примере рофлумапта для лечения пациентов с ХОБЛ.....	375
Приложение П. Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.....	378

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. 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 [104; 300]. Но не всегда увеличение финансирования ведет к улучшению качества предоставления медицинской помощи, 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 [58; 71].

Адекватное лекарственное обеспечение важно для достижения необходимых целей системы здравоохранения – сохранение и укрепление здоровья населения как главной социально-экономической ценности государства [65]. На лекарственное обеспечение в Российской Федерации приходится значительная доля затрат в системе здравоохранения. Согласно рекомендациям ВОЗ к одним из важнейших компонентов национальной лекарственной политики относятся выбор основных или важнейших лекарственных средств (ЛС) и их рациональное использование.

Система рационального назначения и использования лекарственных средств 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.

Комплексная оценка потребления ЛП или аудит назначения и применения ЛП в реальной клинической практике должны способствовать рациональному использованию ЛП и оптимизации прогнозирования потребления. Основной задачей оценки потребления ЛП является определение рациональности фармакотерапии, что согласуется с основной целью исследования потребления ЛС, определенной ВОЗ в 1977 г., как «...исследование назначения и использования ЛС с особым вниманием к вытекающим медицинским, социальным и экономическим последствиям».

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 [18; 56]. Основной из них остается бронхиальная астма (БА), на ее долю в общей цифре болезней бронхов и легких приходится четвертая часть. К остальным от-

носят воспалительные заболевания: пневмонии, бронхиты, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и другие. С ХОБЛ и БА связаны две трети случаев утраты трудоспособности среди заболеваний органов дыхания. Затраты на лечение БА и ХОБЛ в России занимают ведущее место среди заболеваний пульмонологического профиля [56].

30 января 2020 г. ВОЗ признала вспышку новой коронавирусной инфекции (COVID-2019), сопровождающееся преимущественным поражением легочной ткани, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение.

Выбор фармакотерапии должен осуществляться на основании тяжести состояния пациента, на анализе факторов риска, сопутствующих заболеваний и проводимой фармакотерапии, что требует, в свою очередь, систематического анализа имеющихся данных и их прогнозирования.

Особенностью современного этапа развития науки является ее математизация. Применение статистических методов для проверки выдвинутых гипотез, обоснованного формирования выборок, построения математических моделей различных явлений и процессов являются составной частью научного знания. Для управления лечебным процессом, для достижения положительных результатов при наименьших затратах нужно уметь использовать современные математические методы и модели, полученные с помощью средств вычислительной техники и программных 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) [15; 19; 28; 29; 46; 57; 69; 74], специалистами в области фармации (Г. Т. Глембоцкая, Н.Б. Дремова, Э. А. Коржавых, Е. А. Тельнова, Р. И. Ягудина) [10; 14; 67; 87], так и специалистами-экономистами (Л. Д. Попович, С. В. Шишкин) [89], организаторами здравоохранения (М. В. Аксентьева, Н. В. Юргель) [1; 81].

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.

Представляемое исследование направлено на совершенствование лекарственного обеспечения пациентов с острыми и хроническими 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, в том числе в условиях угрозы возникновения чрезвычайной ситуации (пандемия COVID-19), практики 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 трудоспособности 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. Учеб-

ные 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.).

Степень достоверности и апробация материалов диссертации. 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. 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. Под руководством и при непосредственном участии автора разработаны и внедрены в практическую работу методические рекомендации «Основы фармакоэпидемиологического анализа в практике клинического фармаколога». 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.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Система рационального назначения и применения ЛП 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 ЛП 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 ЛП в условиях повседневной практики.

4. Анализ реальной клинической практики использования ЛП, в том числе в условиях угрозы возникновения чрезвычайной ситуации при назначении off-label, позволил получить данные о клинической эффективности ЛП 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ ПРОБЛЕМ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКОЙ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ РАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1.1. Анализ существующих подходов и проблемы оптимизации и рационального назначения лекарственных препаратов в РФ

По данным библиодосье, подготовленного Парламентской библиотекой к «круглому столу» на тему «Законодательные аспекты совершенствования обеспечения льготных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами» по запросу Комитета Государственной Думы по охране здоровья на основе информационно-библиографических ресурсов Парламентской библиотеки, «на сегодняшний день система лекарственного обеспечения в РФ столкнулась с рядом системных проблем, оказывающих прямое влияние на показатели доступности лекарственных средств, качество и своевременность оказания медицинской помощи» (март 2017, Москва) (URL: <http://komitet22.km.duma.gov.ru/folder/143115/item/202572/>). Лекарственная помощь, по оценке специалистов, составляет от 70% до 95% всех врачебных назначений, поэтому она является важнейшей составляющей лечебного процесса. Для общества обеспечение лекарственными препаратами выступает одним из важнейших индикаторов доступности и качества медицинской помощи [56].

Лекарственное обеспечение всегда сопровождает оказание медицинской помощи. По критерию оказания медицинская помощь подразделяется на стационарную помощь и амбулаторную помощь, которые отличаются механизмом реализации, нормативной базой и источником финансирования. Источником финансирования стационарной помощи выступают средства Фонда медицинского страхования, средства бюджета; для амбулаторной помощи – это средства бюджета; личные средства граждан; лекарственное обеспечение в рамках Государственных программ. Основой лекарственного обеспечения является принцип государственной компенсации расходов на ЛП для отдельных категорий населения, выделяемых по различным признакам.

На государственном уровне решению проблем лекарственного обеспечения посвящена Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, в которой определены важнейшие проблемы и целевые показатели. Целью Стратегии 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 первой задачей Стратегии является формирование системы рационального назначения и использования ЛС.

Согласно ВОЗ «Для рационального использования лекарственных средств требуется, чтобы «пациенты получали медикаментозное лечение, соответствующее клиническим показаниям,

в таких дозах, которые отвечают их индивидуальным потребностям, в течение достаточного периода времени и при наименьших затратах для них и общества» [201].

Среди рекомендаций по оптимизации использования ЛП в системе медицинской помощи ВОЗ предлагает: создание межведомственного государственного органа, определяющего принципы назначения ЛП; использование клинических протоколов при назначении ЛП; создание перечней необходимых ЛП с учетом лучших стандартов лечения; организацию эффективной деятельности лекарственных и терапевтических комитетов в регионах и больницах; реализацию программы по рациональному использованию ЛП для студентов в медицинских вузах и специалистов на этапе последиplomного образования; проведения надзора и аудита при контроле применения ЛП; внедрение независимых информационных ресурсов о ЛП, обучение населения и предоставление пациентам достоверной информации о ЛП¹.

Выше перечисленные мероприятия имеют основу для их реализации в РФ. Частично рекомендации ВОЗ реализуются в практике системы здравоохранения России. Созданы перечни ЛП², аналогичные тем, которые выпускаются ВОЗ, как, например, «Примерный перечень ВОЗ жизненно важных лекарственных препаратов (перечень ЖНВЛП)» (WHO Model List of Essential Medicines). Работа по формированию перечня ЖНВЛП в РФ ведется с 1992 г. При Министерстве здравоохранения РФ был создан Формулярный комитет, главной задачей которого, стало создание формулярного списка, представляющего собой перечень ЛП ограничительного характера, составленный экспертным советом по результатам клинического и фармакоэкономического анализов (и предназначенный для закупок, распределения и использования ЛП). Основы создания перечня ЖНВЛП в России были заложены еще в 2000 г. За истекший период уточнялись принципиальные подходы к его формированию, что прослеживается в ряде нормативно-правовых актов: приказ Минздрава России от 21.10.2012 № 321 «О введении в действие отраслевого стандарта «Порядок организации работы по формированию Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.05.2009 № 276н «О порядке формирования проекта перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». В 2014 г. в Федеральный закон № 61-ФЗ³ было введено понятие «комплексной оценки лекарственного препарата», исходя из которого решение о включении ЛП в ограничительные перечни принимается на основании результатов анализа сравнительной клинической эффективности и безопасности, анализа эко-

¹ The World Medicines Situation 2011. 3rd Edition. Rational Use of Medicines. Available at: <http://apps.who.int/medi-cinedocs/documents/s18064en/s18064en.pdf>.

² Распоряжение Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. N 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

³ Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

номических последствий его применения и изучения дополнительных последствий применения ЛП. На основании изменений в законодательстве в 2014 г. было принято Постановление Правительства РФ № 871¹, которое регламентирует не только единый порядок формирования основных ограничительные перечней на федеральном уровне, но и устанавливает порядок проведения комплексной оценки [43].

В процедуре комплексной оценки принимают участие экспертные организации и ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи». Экспертные организации по результатам клинической и клинико-экономической оценки ЛП на основе интегральных шкал представляют заключение о целесообразности включения/не включения ЛП в перечни. Эксперты ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» осуществляют оценку методологического качества исследований, поданных в составе досье, в качестве обоснования экономических последствий в случае включения ЛП в ограничительные перечни и изучают дополнительные последствия применения ЛП. Главные внештатные специалисты Минздрава России на основании заключений экспертных организаций представляют научно обоснованные рекомендации о включении (исключении, отказе во включении) ЛП. На основании результатов комплексной оценки и научно-обоснованных заключений главных внештатных специалистов комиссия Минздрава России принимает решение о включении ЛП в перечни, отказе или исключении.

Перечень ЖНВЛП составляется по международным непатентованным названиям (МНН) тех ЛП, которые предназначены для специфической терапии социально значимых заболеваний, а также тех ЛП, без применения которых (по мнению экспертов) при угрожающих жизни состояниях наступит смерть пациента, произойдет прогрессирование или ухудшение течения его болезни, возникнут осложнения. Однако при внедрении системы Перечней сохраняется проблема выбора торгового наименования ЛП. Зачастую каждому МНН соответствуют десятки торговых наименований. Поэтому врачебный выбор, основанный на собственном усмотрении, очень часто имеет элементы субъективизма, что нередко приводит к некорректному взаимодействию фармацевтических компаний – производителей ЛП с медицинским сообществом, например, при формировании заявок на закупку ЛП в рамках бюджетных средств.

Ключевыми составляющими рационального фармацевтического менеджмента являются: использование согласованных и принятых на международном и (или) государственном уровне практических рекомендаций (стандартов) лечения; обеспечение доказательно-обоснованный подход к ведению рациональной фармакотерапии; тщательный анализ структуры заболеваемости; доказательно-обоснованные данные о наиболее клинически и экономически эффективным

¹ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

и безопасным ЛП; данные исследований по уровню потребления и стоимости курса лечения каждого заболевания.

Соблюдение всех составляющих на уровне каждой МО и региона в целом позволит решить проблему рационального использования ЛП и денежных средств.

Однако в системе лекарственного обеспечения РФ имеются недостатки, и наблюдается отсутствие слаженности работы.

Внедрение современных клинических рекомендаций ведения пациентов, содержащих индикаторы качества оказания медицинской помощи, алгоритмы диагностики и лечения способствует оптимизации медицинской помощи в целом и фармакотерапии, как составной ее части. В настоящее время рациональное использование ЛП является не просто способом уменьшения затрат на фармакотерапию, а целью оптимального соотношения затрат на ЛП и терапевтического эффекта от его применения, в т. ч. и отсроченного. С 01 января 2019 г. на уровне Минздрава России утверждено, что клинические рекомендации определяют объем медицинской помощи, порядки оказания медицинской помощи, которые в свою очередь определяют этапы оказания помощи, штатные нормативы, правила организации деятельности МО. В настоящее время ведется активная работа по пересмотру клинических рекомендаций. В пункте 4 статьи 3 закона № 489-ФЗ¹ указано, что клинические рекомендации, утвержденные до дня вступления в силу настоящего Федерального Закона, применяются до их пересмотра и утверждения профессиональными сообществами и научно-практическим советом Минздрава России.

1.2. Методологические основы развития рациональной системы назначения лекарственных препаратов и их использование в условиях стационара

Внедрение в практику работы МО, региона в целом, современных принципов стандартизации лечебного процесса, причинно-следственных связей в течении заболевания (определение роли факторов риска), формулярной системы, фармакоэкономического анализа и доказательной медицины, а также создание программ для комплексного медико-экономического (в том числе фармакоэкономического) анализа и анализа эффективности затрат позволит решить проблему рационального назначения и использования ЛП.

В ходе изучения особенностей развития системы лекарственного обеспечения в стране, ее проблем и перспектив развития установлена необходимость и целесообразность проведения оценки потребления ЛП в реальной клинической практике с целью последующей оптимизации назначения и использования ЛП, которая в свою очередь позволит снизить показатели заболеваемости по хроническим формам, замедлить переход в более тяжелые стадии заболевания.

¹ Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».

Внедрение системы оценки потребления ЛП в условиях реальной клинической практики способно привести к оптимизации схем фармакотерапии при использовании результатов комплексного анализа в разработке и пересмотре стандартов лечения и клинических рекомендаций.

Разработка подходов к оптимизации фармакотерапии является актуальной задачей как отечественного здравоохранения [15; 16; 43], так и зарубежного здравоохранения [255].

Использование оценки медицинских технологий в здравоохранении в целом позволит рационально распределять денежные средства для достижения максимально возможных клинических результатов [152; 292; 326]. В настоящее время при разработке отечественных клинических рекомендаций не проводится анализ стоимости, публикации по фармакоэкономике не анализируются, прогноз (количественный) развития заболевания на различных схемах фармакотерапии не проводится. Для получения таких результатов необходимы объективные стандартизованные методы, позволяющие качественно и количественно, без элементов субъективного мнения, оценить ту или иную медицинскую технологию. Поэтому использование математического аппарата для достижения данной цели является в настоящее время единственно рациональным и оправданным.

Математические методы при проведении оценки медицинских технологий являются перспективным инструментом, позволяющим не только оценить влияние того или иного фактора или групп факторов на течение заболевания у пациента, в популяции, но и сделать прогноз на определенный временной горизонт относительно развития заболевания при использовании различных схем терапии, при введении профилактических мероприятий и т. д.

Разнообразие математических методов велико, их можно использовать на любом этапе определения оптимальных медицинских технологий, а также можно объединить и представить концепцию определения оптимальных медицинских технологий для изучаемой нозологии, включающую ее разностороннее изучение с определением факторов риска в количественном выражении и моделированием влияния терапии (как в клиническом, так и в экономическом аспектах, в долгосрочном периоде) на данные факторы риска.

Используя концепцию логического структурного подхода, нами были выявлены проблемы лекарственного обеспечения стационарных больных, имеющиеся в настоящее время и связанные с нерациональным назначением ЛП, определены мероприятия, необходимые для изменения сложившейся ситуации с целью применения оптимизированных схем фармакотерапии с учетом клинической и экономической составляющих, позволяющих достичь снижения показателей заболеваемости по хроническим формам и перехода в более тяжелые формы (Таблица 1).

Таблица 1 – Логико-структурный подход к оценке проблем и перспектив развития лекарственного обеспечения стационарных больных

<i>Настоящая ситуация</i>	<i>Основополагающие действия</i>	<i>Будущая ситуация</i>
Высокие показатели развития хронических форм заболеваний, высокая частота перехода в более тяжелые формы (стадии) заболевания, и как следствие, высокие затраты на их лечение	Стандартизация анализа клинико-экономической составляющей проводимой фармакотерапии в МО	Снижение случаев развития хронических и более тяжелых форм заболеваний, и как следствие, снижение затрат на их лечение
	Определение наиболее оптимальных схем фармакотерапии на уровне региона	
	Межведомственный государственный орган, определяющий принципы назначения ЛП на основе региональных данных	
	Создание перечней , протоколов лечения с учетом лучших результатов (клинико-экономических) лечения	
Основа – нерациональное назначение и использование ЛП	Основа – внедрение системы аудита назначения и использования ЛП в условиях реальной клинической практики	Основа – оптимизированные схемы фармакотерапии с учетом клинико-экономических составляющих

Составными частями проблемы нерационального назначения и использования ЛП в условиях стационара являются: слабая система профилактики (управления рисками) и ранней диагностики заболеваний, достаточная для предотвращения развития тяжелых осложнений или лечения заболеваний на ранней стадии, что ведет к постоянному удорожанию стоимости лечения; отсутствие системы прогнозирования развития заболеваний и их осложнений (долгосрочная оценка факторов риска); анализ фармакотерапии в реальной клинической практике в каждом стационаре и регионе в целом; отсутствие единой системы оценки результатов фармакотерапии в МО на уровне региона (Таблица 2).

Таблица 2 – Проблемы и цели развития назначения и использования ЛП в условиях стационаров МО (на основании логико-структурного подхода)

<i>Проблемы. Настоящая ситуация</i>	<i>Преобразование проблем в цели на основании логико-структурного подхода</i>	<i>Цели. Будущая ситуация</i>
Слабая система профилактики (управления рисками) и ранней диагностики заболеваний, достаточная для предотвращения развития тяжелых осложнений или лечения заболеваний на ранней стадии, что ведет к постоянному удорожанию стоимости лечения	Эпидемиологический мониторинг	Установление качественной роли факторов риска в развитии заболеваний и их количественного вклада. Определение целевых ЛП и схем терапии
Отсутствие системы прогнозирования развития заболеваний и их осложнений (долгосрочная оценка факторов риска)	Эпидемиологический мониторинг. Математическое моделирование, использование программ для ЭВМ региональными органами управления здравоохранением, вузами	Определение наиболее значимых этиологических факторов, факторов риска, их комбинаций и их отсроченного влияния на показатели заболеваемости. Определение целевых ЛП и схем терапии
Отсутствие эффективного анализа фармакотерапии в реаль-	Мониторинг потребления ЛП в реальной клинической прак-	Уменьшение лекарственной нагрузки на пациента при вы-

<i>Проблемы. Настоящая ситуация</i>	<i>Преобразование проблем в цели на основании логико-структурного подхода</i>	<i>Цели. Будущая ситуация</i>
ной клинической практике в каждом стационаре и регионе в целом	тике (фармакоэпидемиологический, клинико-экономический анализ)	боре наиболее эффективных ЛП, снижение затрат на терапию в целом в стационарах. Назначение стартовых схем с наименьшей вероятностью неудачи в каждом конкретном стационаре
Отсутствие единой системы оценки результатов фармакотерапии в МО на уровне региона	Проведение клиническими фармакологами МО оценки эффективности фармакотерапии	Определение наиболее эффективных с клинико-экономической точки зрения схема фармакотерапии, используемых в реальной клинической практике
Слабая система профилактики (управления рисками) и ранней диагностики заболеваний, достаточная для предотвращения развития тяжелых осложнений или лечения заболеваний на ранней стадии, что ведет к постоянному удорожанию стоимости лечения	Эпидемиологический мониторинг	Установление качественной роли факторов риска в развитии заболеваний и их количественного вклада. Определение целевых ЛП и схем терапии
Отсутствие системы прогнозирования развития заболеваний и их осложнений (долгосрочная оценка факторов риска)	Эпидемиологический мониторинг. Математическое моделирование, использование программ для ЭВМ региональными органами управления здравоохранением, вузами	Определение наиболее значимых этиологических факторов, факторов риска, их комбинаций и их отсроченного влияния на показатели заболеваемости. Определение целевых ЛП и схем терапии
Отсутствие эффективного анализа фармакотерапии в реальной клинической практике в каждом стационаре и регионе в целом	Мониторинг потребления ЛП в реальной клинической практике (фармакоэпидемиологический, клинико-экономический анализ)	Уменьшение лекарственной нагрузки на пациента при выборе наиболее эффективных ЛП, снижение затрат на терапию в целом в стационарах. Назначение стартовых схем с наименьшей вероятностью неудачи в каждом конкретном стационаре
Отсутствие единой системы оценки результатов фармакотерапии в МО на уровне региона	Проведение клиническими фармакологами МО оценки эффективности фармакотерапии	Определение наиболее эффективных с клинико-экономической точки зрения схема фармакотерапии, используемых в реальной клинической практике

Таким образом, проведение аудита назначения ЛП в стационаре способно достичь значительных успехов в решении проблемы нерационального использования ЛП, позволяя устано-

вить тип нерационального использования; количество случаев нерационального использования; причины нерационального использования.

Определение типа нерационального использования необходимо для разработки мероприятий по изменению сложившейся ситуации. Установление количества случаев нерационального использования необходимо для количественной оценки используемых стратегий. А установление причины нерационального использования – для выбора соответствующих эффективных мер по устранению нерационального назначения и использования ЛП.

Эффективность назначения и использования ЛП следует контролировать в рамках технологии аудита в соответствии со стандартным циклом контроля качества, который дает системную основу для непрерывного улучшения качества применения ЛП (Рисунок 1).

Стандартный цикл контроля качества (на основании методологии логико-структурного подхода) включает в себя системный анализ ситуации в реальной клинической практике (анализ назначения ЛП, схем терапии, определение их клинической и экономической составляющих) и определения отрицательных показателей, имеющих место быть в системе назначения ЛП (низкая клиническая эффективность, высокие затраты, нерациональные сочетания ЛП, высокая частота побочных эффектов, частые смены ЛП и схем фармакотерапии, высокая лекарственная нагрузка). После выделения отрицательных показателей в лечении и конкретно в назначении ЛП должны быть предложены меры по изменению ситуации в лучшую сторону (пересмотр алгоритма назначения ЛП, приведение фармаконазначений в соответствии с клиническими протоколами, устранение полипрагмазии, определение стоимости терапии и клинико-экономических показателей в ретроспективных исследованиях, выделение оптимальных с клинико-экономической точки зрения ЛП). На третьем этапе через определенный временной промежуток времени должна проводиться оценка внедрения принятых мер по достижению ключевых показателей (изменению отрицательных показателей, выделенных на первом этапе в лучшую сторону). Далее проводится анализ недостижения моделируемых конечных результатов (установление причинно-следственных связей). После чего цикл контроля качества назначения ЛП повторяется вновь.

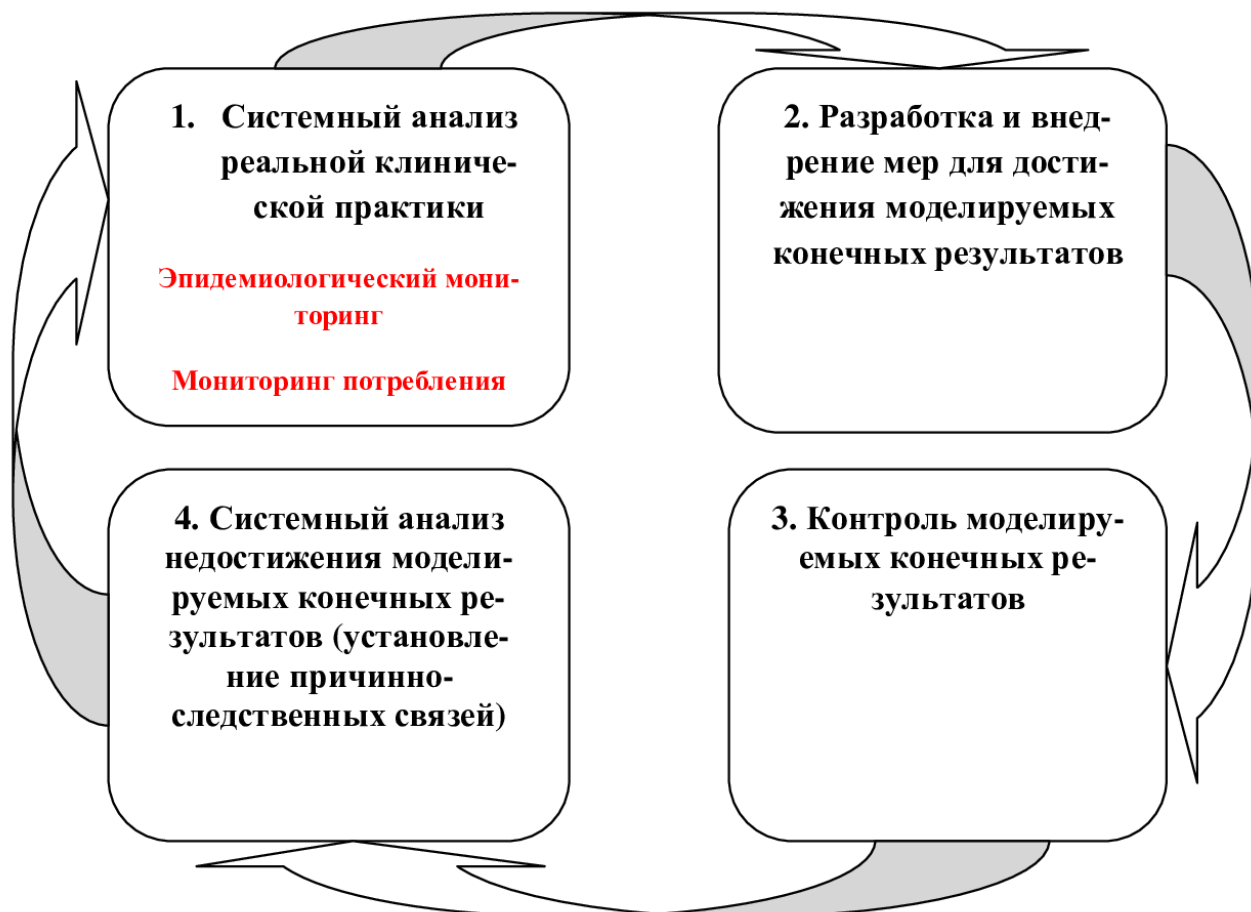


Рисунок 1– Схема аудита назначения ЛПП

1.3. Принципы и роль математико-статистических методов и компьютерных технологий в современном научном знании и здравоохранении

Для оценки результатов как научной, так и практической деятельности очень широко в последнее десятилетие стали применяться методы количественного и качественного анализа. Данный процесс сопровождается интенсивным внедрением количественных методов, основанных на использовании математического аппарата.

В настоящее время имеется множество компьютерных технологий (программы Excel, Mathcad, MathLab, Statistica, SPSS, Statgraphics, Stadia и др.), позволяющие обрабатывать массивы данных и представлять информацию, как в числовом значении, так и графически. Но использование программных средств при отсутствии методологии использования методов математико-статистического анализа в исследованиях может привести к некорректному, формальному использованию математического аппарата, не позволяя сформулировать правильные выводы и снижая качество обоснованности и достоверности полученных результатов.

Основными задачами использования методов математико-статистического анализа в любой области исследований являются:

- проверка достоверности различий между полученными результатами;

- сравнение одновременно нескольких групп результатов измерений (выборок), объединенных в единый статистический комплекс (дисперсионный анализ);
- выявление силы связи между отдельными явлениями, объектами (корреляционный анализ);
- изучение влияния одних признаков на другие (регрессионный анализ);
- распределение данных по факторам, позволяющий выявлять весомости каждого фактора (факторный анализ);
- прогнозирование и моделирование изучаемых процессов на основе компьютерных технологий и математико-статистических методов, например, диаграмма «Дерево решений», модель Маркова, нейронные сети и др.

В последнее время в нашей стране, как и во всем мире, возрастает количество математико-статистических исследований в различных областях научного знания, отраслях экономики и народного хозяйства. Точные и естественные науки давно используют методы математического анализа при проектировании материалов, продуктов, прогнозировании их эффективности.

Также математические методы являются научным направлением экономики, направленным на исследование с помощью математических моделей экономических процессов и систем. Также математические методы применяются специалистами в сфере управления. Использование математических методов позволяет снизить временные затраты на проведение экономического анализа, при этом данные методы способствуют более полному учету факторов, оказывающих влияние на результат деятельности организации. Другим важным преимуществом математических методов выступает значительное снижение риска ошибочного вывода и точность расчетов и вычислений [3; 37].

Исследуется и анализируется глобальное развитие экономики страны, регионов, отдельных отраслей и предприятий [7; 30; 79]. Данное направление прочно вошло в систему подготовки специалистов в области финансов и экономики [39].

Поиск оптимального решения, оптимальной стратегии, использование которых приводит к наилучшим из возможных результатов в заданных условиях, является целью моделирования.

Многие работы направлены на разработку рекомендаций по формированию последовательности в процессе принятия решений. Так, коллективом авторов [39] обобщены эти рекомендации и предложен «алгоритм типового процесса принятия решений, включающий предварительное формулирование проблемы; определение целей операции и выбор соответствующих критериев оптимальности; выявление и формулирование дисциплинирующих условий; составление возможно более полного списка альтернатив и предварительный их анализ с целью отбрасывания явно неэффективных; сбор необходимой информации и прогнозирование изменений параметров операции в будущем; точное формулирование постановки задачи; разработку математической модели операции, позволяющей оценивать эффективность каждой альтернативы; выбор метода решения задачи и разработка алгоритма решения; оценку альтернатив и

определение наиболее эффективных; принятие решения ответственным руководителем; выполнение решения и оценку результатов» [39].

Переработка информации происходит последовательно по трем фазам. Каждая фаза характеризуется собственным уровнем определенности решения задачи: структуризация; характеристизация; оптимизация.

Основой операционного исследования является математическая модель. Построение и расчет математической модели позволяют проанализировать ситуацию и выбрать оптимальные решения по управлению ею или обосновать предложенные решения. Применение модели необходимо в тех случаях, когда проблема сложна, зависит от большого числа факторов, по-разному влияющих на её решение. В этом случае непродуманное и научно не обоснованное решение может привести к серьезным последствиям. Примеров этому имеется немало, в частности в экономике. Использование математических методов и моделей позволяет осуществить предварительный выбор оптимальных или близких к ним вариантов решений по определенным критериям. Они научно обоснованы, и лицо, принимающее решение, может руководствоваться ими при выборе окончательного решения. В настоящее время математические модели применяются в задачах анализа, прогнозирования и выбора оптимальных решений в различных областях экономики. Это планирование и оперативное управление производством, управление персоналом, управление запасами, распределение материальных ресурсов, планировка и размещение активов, руководство инновационным проектом, формирование портфеля заказов и т. п.

Существует множество математических моделей. Классификация их подробно представлена в работе Надеждина Е. Н., Смирновой Е. Е., Варзакова В. С. [39]. «По числу критериев эффективности математические модели делятся на однокритериальные и многокритериальные. Многокритериальные математические модели содержат два и более критерия. По учёту неизвестных факторов математические модели делятся на детерминированные, стохастические и модели с элементами неопределенности. В стохастических моделях неизвестные факторы – это случайные величины, для которых известны функции распределения и различные статистические характеристики (математическое ожидание, дисперсия, среднееквадратическое отклонение и т. п.). К стохастическим относятся модели стохастического программирования, в которых либо в целевую функцию, либо в ограничения входят случайные величины» (Рисунок 2).

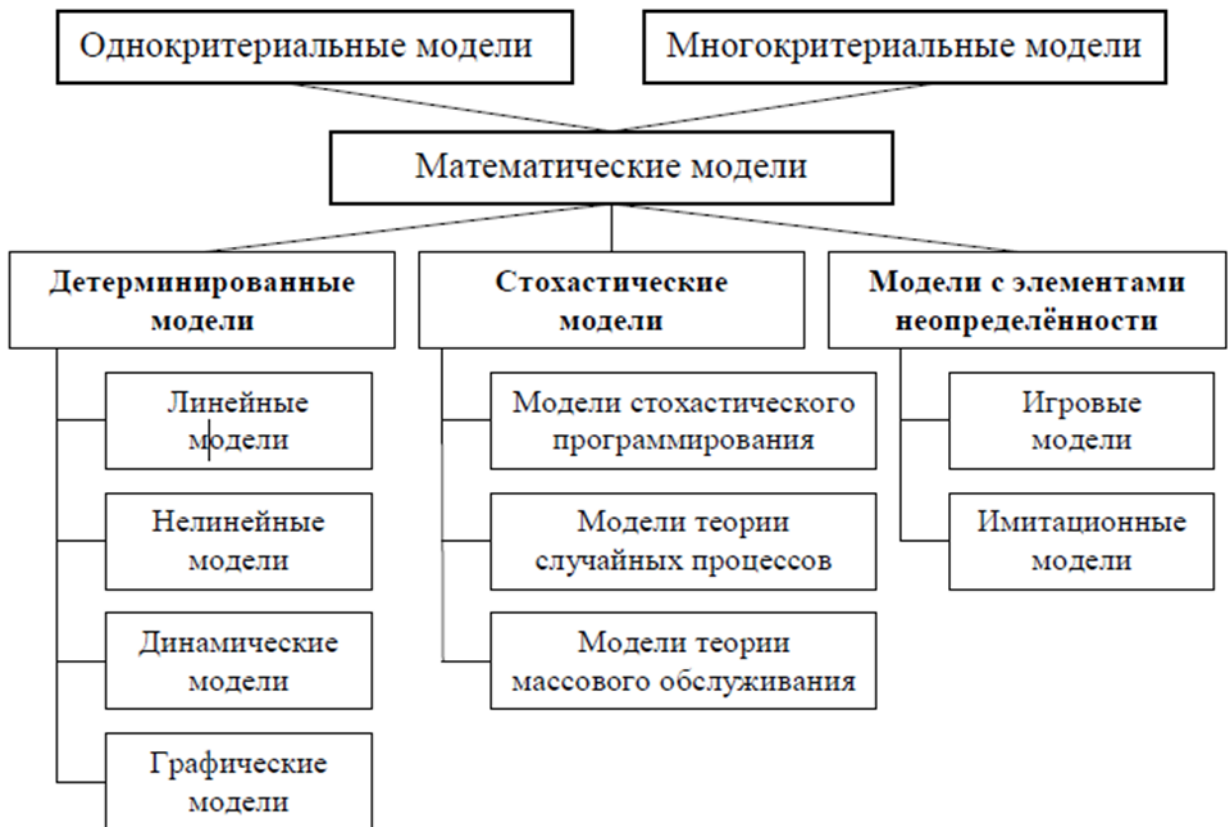


Рисунок 2 – Классификация математических моделей

В медицине и здравоохранении часто используются различные статистические концепции при принятии решений по таким вопросам как оценка состояния здоровья, его прогноз, выбор стратегии и тактики профилактики и лечения, оценка отдаленных результатов и выживаемости. Знания принципов статистики абсолютно необходимо для планирования, проведения и анализа научных исследований в медицине. Особенно это актуально для области общественного здоровья и здравоохранения, базирующихся на данных популяционных исследований. Состоятельность таких исследований и их результатов зависит от применения на всех стадиях разумных статистических принципов. Медико-статистическая информация является основой подготовки решений по совершенствованию стратегии развития отрасли здравоохранения [66; 79].

Использование методов математической и прикладной статистики, а также компьютерных технологий является в настоящее время закономерным требованием качественного развития системы здравоохранения в плане оптимизации технологий здравоохранения. Современные технические и программные средства информатизации обеспечивают возможность создания электронных баз данных в достаточных объемах для получения достоверных результатов. Наличие соответствующих пакетов прикладных программ по математико-статистической обработке и анализу данных позволяют применять многомерные математические методы и процедуры специалистами предметных областей, далеких от фундаментальных знаний прикладной математики. Создаваемые на этой основе многомерные математико-статистические модели сложных медицинских систем позволяют перейти от интуитивных представлений врача о ме-

дицинских процессах к математически обоснованному количественному анализу и моделированию. Но такая возможность в нашей стране используется недостаточно [12].

Появляются работы по моделированию, разработке методик, алгоритмов для системы здравоохранения, направленные на автоматизацию принятия решений и совершенствование системы здравоохранения в целом. Ульянов В. С., Негреева М. Б., Родионова Л. В. рассматривают математический подход в моделировании базы данных для прогнозирования рисков сопутствующих осложнений как факторов риска хирургического лечения [72].

Моделированием в фармакоэкономике, в т. ч. и математическим, очень широко занимается коллектив кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики и лаборатории фармакоэкономических исследований Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) под руководством Ягудиной Р. И. Авторами разрабатываются и методология проведения фармакоэкономических исследований с применением инструментов моделирования [72] и моделирование фармакоэкономической эффективности терапии различных нозологий [84; 85].

В частности, Марковское моделирование используется при клинико-экономической оценке терапии заболеваний, особенно хронических. Большое количество исследований посвящено оценке базисной терапии ХОБЛ в виде сравнения используемых схем, новых комбинаций [168; 169; 264; 282; 296; 301; 327; 344].

Так, в исследовании [308], включавшем 1097 пациентов, страдающих ХОБЛ, на основании Марковской симуляции, прогнозировались инкрементальные показатели затраты – эффективность при гипотетическом использовании противовоспалительных ЛП, приводящих к увеличению объема форсированного выдоха (ОФВ1) на 50 мл и снижающих частоту обострений на 26%. Данное обстоятельство связано с увеличением как клинической, так и экономической эффективности. Коэффициенты затраты – эффективность составили от €13 000 / QALY¹ до приблизительно €207 000 / QALY в зависимости от тяжести пациентов. При этом затраты на использование гипотетических ЛП составили €35/месяц.

Также был проанализирован обзор по оценке экономического анализа терапии ХОБЛ и БА, проведенный в 2015 г. [167]. Авторы вели поиск в Medline и Embase с момента создания до конца февраля 2015 года и анализировали моделирование эффективности, коэффициента затрат/полезности. В анализируемых авторами исследованиях изучались, по крайней мере, один ЛП относительно плацебо либо другого ЛП, либо стандартной терапии при БА или ХОБЛ. Проанализировано 53 статьи: 14 (25%) – БА и 39 (75%) –ХОБЛ. Марковские модели обычно использовались как для оценки астмы, так и для ХОБЛ. Относительно немногие исследования подтвердили свою модель [167].

¹ QALY – Quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество.

Британские исследователи (McLean, Barbour Sarah, Wild, Simpson) в области организации здравоохранения в 2014–2015 гг. провели поиск и анализ эпидемиологических моделей для оценки распространенности и бремени ХОБЛ [247]. Поиск включал базы данных Medline, Embase, CAB Abstracts и ВОЗ с 1980 по ноябрь 2013 гг. Авторы определили 22 модели, в которых используется множество методов для расчета распространенности и/или бремени ХОБЛ. Модели рассчитывали распространенность и/или смертность или другие аспекты бремени болезней с использованием демографических факторов и факторов риска или тенденций, моделирование типа Маркова и моделирование микросимуляции. Определены шесть моделей, которые были высококачественными: модель Peabody, которая представляла оценки распространенности ХОБЛ [269]; Модель ВОЗ DISMOD II, в которой были сделаны оценки бремени с точки зрения инвалидности, скорректированных с годами с ХОБЛ, и лет жизни, утраченных в ХОБЛ; Модель Atsou, которая дала прирост ожидаемой продолжительности жизни отдельных курильщиков, которые бросили курить и связанные с этим расходы [82]; две голландские модели ХОБЛ, в которых оценивались расходы на здравоохранение, связанные с ХОБЛ; модель Pichon – Riviere, которая представляла издержки и экономическую эффективность программ по отказу от курения [271].

При анализе БА также проводится моделирование как течения заболевания, так и влияния терапии и ее режимов. В 2016 г. в Чили и Колумбии проводилось исследование, в основе которого лежало моделирование, сопоставления затрат и полезности дозирования ингаляционных глюкокортикостероидов (один раз в день и два раза в день) при БА у детей [294]. Было показано, что по сравнению с дозированием два раза в день стратегия дозирования один раз в день включала более низкие затраты (1529,3 долл. США против средней стоимости 1709,1 долл. США на одного пациента в течение 12 месяцев) и имела наибольший прирост в QALY (0,8284 против 0,8084 QALY в среднем на одного пациента в течение 12 месяцев).

Моделируется использование омализумаба – ЛП на основе гуманизированных моноклональных антител против IgE в лечение персистирующей БА [314; 356]. Показана высокая как клиническая, так и экономическая эффективность омализумаба в терапии БА, особенно тяжелой, неконтролируемой.

Помимо омализумаба проводится анализ влияния на течение БА антагониста лейкотриеновых рецепторов (АЛР) – монтелукаста. У детей, которых лечили с помощью монтелукаста снижалось количество госпитализаций (относительный риск (ОР) = 1,99; 95%-й доверительный интервал (ДИ) от 1,15 до 3,44) по сравнению с пациентами, получавшими флутиказона пропионат. Однако лечение монтелукстом сопряжено с более высокими затратами на лечение по сравнению с пациентами, получавшими флутиказона пропионат (оценка параметра = 0,418, $P < 0,0001$) [310]. Исследование, проведенное в Мексике, показывает, что комбинация салметерола и флутиказона может быть экономически более выгодной для лечения детей с астмой по

сравнению с монтелукастом. Комбинация салметерола и флутиказона обеспечила сокращение числа серьезных обострений, частых симптомов астмы. Инкрементальный анализ экономической эффективности показал доминирование комбинации из-за более низких затрат, и большей эффективности [285].

Большое количество исследований в последнее время посвящено вакцинопрофилактике ВП. Проводится моделирование снижения случаев возникновения ВП, госпитализации пациентов, прогнозирование снижения затрат на терапию ВП при вакцинопрофилактике, при сочетании пневмококковой вакцины с другими видами вакцин [120; 276; 324; 128; 139; 161; 196].

Фармакоэкономические исследования проводятся в области нозокомиальной пневмонии; пневмонии, сопровождающейся осложнением [298; 142; 157; 236; 334]. Исследователи для описания этих процессов используют моделирование, например, построение диаграмм «дерево решений».

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.

1.4. Этиология и принципы лечения болезней органов дыхания. Роль фармакотерапии

Заболевания органов дыхания остаются одной из ведущих проблем современного здравоохранения. Среди них большую долю составляют инфекционные заболевания, такие как бронхит и пневмония. Эти заболевания широко распространены как среди взрослого населения, так и среди детей. Летальность при внебольничных пневмониях составляет от 1% до 30% [60].

Диагностика и лечение этого заболевания во всем мире остается одной из сложных проблем современного здравоохранения. Согласно данным официальной статистике РФ, «в заболеваемость ВП в РФ в 2017 г. составила 412,3 на 100 тыс. населения со снижением ростом этого показателя по сравнению с 2016 г. на 1,4% [64]. Наиболее высокие цифры заболеваемости отмечены в Дальневосточном и Приволжском федеральном округах (565,3 и 510,2 на 100 тыс. населения соответственно). Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых (≥ 18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1–11,6%; в старших возрастных группах – 25–44%» [26]. В США ежегодно регистрируется 5–6 млн. случаев ВП, из них $>1,5$ млн. человек нуждаются в госпитализации. [281].

Потребление антибиотиков широко распространено при различных состояниях [117; 278; 279; 321; 225]. Назначение и потребление данных ЛП требует проведения мероприятий по мониторингу и оптимизации их использования [249, 136, 175, 224, 90, 126]. В настоящее

время разрабатываются различные математические модели по оптимизации использования антибиотиков в клинической практике [125]. Терапия ВП сопровождается значительным потреблением антибиотиков. К препаратам выбора при лечении ВП относятся цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения. Альтернативным режимом эмпирической антибактериальной терапии тяжелой ВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

В настоящее время пневмонии представляют собой не только медицинскую, но и экономическую проблему. Так, в США затраты на терапию инфекций дыхательных путей (исключая грипп) в течение года составляют почти 40 млрд долларов США, из них прямые медицинские затраты – 17 млрд долларов, а непрямые – 22,5 млрд долларов. Ежегодные затраты, связанные с ВП, в странах Европы составляют около 10 млрд евро [275].

Интерес к фармакоэкономической оценке антимикробной терапии (АМТ) ВП достаточно высок, однако системные исследования в масштабах страны отсутствуют. При этом в отдельно взятых регионах такие исследования проводятся [44; 61]. Так, прямые медицинские затраты на лечение ВП в Самарской области составили 350,9 млн руб. в 2010 г., а непрямые – 40,5 млн руб. Непрямые затраты, связанные с лечением ВП, в РФ за 2010 г. составили 1964,5 млн руб. [61].

Современные отечественные и международные руководства по лечению пневмоний подчеркивают необходимость установления этиологического диагноза для обоснования этиотропной терапии, что существенно повышает требования к уровню лабораторного обследования больных. В последние годы за рубежом и в Российской Федерации в этиологической диагностике заболеваний респираторного тракта широко используются молекулярно-биологические методы, главным образом, различные варианты полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР-анализ, основанный на амплификации специфических фрагментов генома микроорганизмов, характеризуется высокой чувствительностью (100–1000 клеток или вирионов), экспрессностью (получение результата в течение 6–8 час.), прецизионной специфичностью (до 100%). Рядом авторов обоснована необходимость более широкого применения ПЦР для этиологической диагностики ВП, а в ряде случаев рекомендовано использование ПЦР в качестве «золотого» стандарта [33, 144].

К числу наиболее актуальных «типичных» бактериальных возбудителей тяжелой ВП относятся *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), энтеробактерии – *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) и др., *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*).

У некоторых категорий пациентов в этиологии тяжелой ВП существенно возрастает актуальность *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*).

Среди «атипичных» возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) и *Chlamydophila pneumoniae* (*C.pneumoniae*) [179, 192, 231, 237, 277, 316, 339, 359].

Наиболее частой причиной внебольничных пневмоний является *S.pneumoniae* (20–60%) [60; 195]. *S.pneumoniae* занимает среди причин ВП первое место, второе место принадлежит «атипичным» микроорганизмам (*Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) (8–30%) [148; 187; 245; 261; 303]. В последние годы на фоне снижения иммунного статуса населения возрастает эпидемиологическая значимость ранее малоизвестных трудно культивируемых возбудителей пневмонии, таких как легионеллы, микоплазмы, хламидии, которые характеризуются своим спектром чувствительности к антибиотикам [5; 283]. В 3–40% случаев определяется сочетание типичных и атипичных возбудителей. Отмечается частое смешанное инфицирование при пневмониях, когда пневмококковая инфекция ассоциируется с гемофильной, хламидийной, микоплазменной, легионеллезной, вирусной.

Mycoplasma pneumoniae и *Chlamydophila pneumoniae* являются внутриклеточными возбудителями и, по мнению ряда исследователей, могут длительно персистировать в клетках эпителия, лимфоглоточном кольце, способствовать аллергии, обуславливать более тяжелое течение неспецифических заболеваний легких и являться причиной обострения хронической бронхолегочной патологии у взрослых [303]. Выделение этих возбудителей с помощью традиционного бактериологического исследования мокроты невозможно. Бета-лактамы, антибиотики и аминогликозиды не оказывают на них действия.

В настоящее время разработаны чувствительные методы этиологической диагностики этих пневмоний и имеются эффективные антибиотики для их лечения – макролиды, фторхинолоны и тетрациклины. [16; 55].

Несмотря на это, наблюдаются трудности в лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний [260; 348]. В литературе указывается, что у лиц, переболевших микоплазменной или хламидийной пневмонией, отмечались повторные инфекции дыхательных путей, протекающие с обструкцией, тенденцией к затяжному течению и рецидивированию [245].

Это связано с тем, что их развитие, как правило, происходит на фоне снижения антиинфекционной резистентности организма, обусловленного угнетением иммунитета. При этом микоплазмы и хламидии на разных стадиях развития располагаются как внутриклеточно, так и внеклеточно, что требует для их элиминации участия гуморальных и клеточных механизмов иммунитета. Большинство антимикробных средств действует преимущественно на внеклеточную форму возбудителей. В этой ситуации создаются условия для персистенции возбудителя, диссеминации его в организме, хронизации процесса, формирования осложнений. Кроме того, применение антимикробных средств без иммунокорректирующей терапии у многих больных приводит к временному подавлению возбудителей; на фоне такой терапии происходит сохра-

нение и даже усугубление иммунологических расстройств, что повышает риск рецидива заболеваний [20; 75]. Все это требует комплексного подхода к терапии пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии, включающей, помимо антимикробных средств, препараты, направленные на коррекцию иммунного ответа.

Чаще всего *Mycoplasma pneumoniae* проникает в организм через дыхательные пути. Это наиболее естественный путь заражения и, видимо, наиболее частый. Инкубационный период длится от 1 до 4 недель, чаще всего, как показали опыты на добровольцах, от 12 до 14 дней [331].

Chlamydomphila pneumoniae, как и все виды хламидий, обладает тропизмом к клеткам столбчатого цилиндрического эпителия слизистых оболочек человека, в частности к эпителию бронхиол, бронхов, альвеолярным макрофагам, моноцитам, эндотелиальным клеткам сосудов [303].

Ситуация отягощается также тем, что в большинстве случаев речь идет о микст-инфекции. *Streptococcus pneumoniae* является ведущим возбудителем ВП. Однако демонстрируется роль «атипичных» возбудителей [257].

Так, *C. pneumoniae* была этиологическим агентом ВП в 6–20% случаев (Таблица 3).

В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению роли «атипичных» персистирующих возбудителей в этиологии бронхолегочных заболеваний среди детей [215; 266]. По данным литературы, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* выделяются в 10–50% случаев острых бронхолегочных заболеваний, особенно в период эпидемических вспышек. Так, среди детей в возрасте до 5 лет с острым бронхитом (ОБ), частота *C. pneumoniae*-инфекции может достигать 43% [241]. При рецидивирующих формах бронхолегочных заболеваний, в частности, при рецидивирующем бронхите, *C. pneumoniae* определялась в 7–31% случаев, *M. pneumoniae* – в 15–20% [241].

Таблица 3 – Выявляемость «атипичных» возбудителей у пациентов с ВП (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*) [149]

Группа пациентов с ВП	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , %	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , %
Взрослые с ВП на амбулаторном лечении	1,3–18	1,8–5
Взрослые с ВП, госпитализированные в стационар	3–10	2–3
Взрослые с ВП, госпитализированные в стационар (ОРИТ)	2–3	0–3
Примечание: N – общее количество пациентов		

Значительную роль в этиологии бронхолегочных заболеваний у детей также играют бактериально-вирусные ассоциации традиционных и «атипичных» возбудителей [140; 221; 234]. ВП, этиологическим агентом которых является *M. pneumoniae*, наблюдают у 15% больных, а *C. pneumoniae* – у 3–7%. У детей в возрасте старше 5 лет распространенность ВП пневмококковой этиологии встречается в 35–40% всех случаев, количество же «атипичных» пневмоний, обусловленных *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* составляет 23–44% и 15–30% соответственно [98].

Ведущее место в терапии ОБ и ВП занимают антибиотики [228]. Интерес представляет проведенное в нескольких стационарах Европы исследование, определяющее какому числу больных была назначена антимикробная терапия и по какому поводу. Оказалось, что в среднем 30% госпитализированных больных получали антибактериальный препарат, и чаще всего он назначался по поводу инфекций дыхательной системы [98]. Таким образом, оптимизация антибиотикотерапии является актуальной задачей медицины и здравоохранения во всем мире [117, 225, 278, 279]. Затраты на антибиотики составляют значительную часть всех расходов на ЛП, закупаемые многопрофильным стационаром, поэтому оптимизация структуры ассортимента антибактериальных препаратов и прогнозирование количества случаев заболевания является важной задачей практического здравоохранения и клинической фармации. Адекватность прогноза во многом определяется выбором анализируемых прогностических признаков, влияющих на течение и исход заболевания. Среди них, прежде всего, следует выделить этиологический фактор. Знание показателей частоты встречаемости этиологических агентов бронхолегочных заболеваний позволяет прогнозировать количество случаев заболевания и, как следствие, формировать оптимальный ассортимент антибактериальных препаратов для стационара или региона в целом.

Для 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 лиц, не имеющих изучаемого заболевания, могут использоваться формулы Байеса.

Формулы Байеса являются следствием теоремы умножения вероятностей и формулы полной вероятности, они позволяют переоценить вероятности гипотез после выполнения эксперимента, когда уже известно, произошло или нет событие. В настоящее время формулы Байеса широко применяются для оценки вероятности наступления того или иного события в медицине и здравоохранении [68].

В последние годы много внимания уделяется роли «атипичных» возбудителей в развитии БА. По данным различных исследователей, от 5 до 30% всех обострений БА обусловлено острой инфекцией, этиологическим агентом которой являются *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* [211].

Распространенность *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* среди детей, страдающих бронхолегочными заболеваниями, значительно варьирует в интервале от 6 до 50% [40].

В исследовании [16] показано, что *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* приводят к формированию неспецифической гиперреактивности бронхов, что усугубляет течение БА, а у части детей приводит к дебютированию БА.

Тяжелая БА ложится непосильным бременем на пациента, службы здравоохранения и общество в целом. У госпитализированных по поводу БА пациентов очень высока вероятность повтор-

ных госпитализаций. Вероятность смерти от любой причины в течение года у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой БА в 2 раза выше, чем у пациентов с лёгким течением заболевания [9; 64].

Классификация БА по степени тяжести на основании клинической картины до начала терапии [42]:

Ступень 1: интермиттирующая БА:

- симптомы реже 1 раза в неделю,
- короткие обострения,
- ночные симптомы не чаще двух раз в месяц.

Ступень 2: легкая персистирующая БА:

- симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день,
- ночные симптомы чаще двух раз в месяц.

Ступень 3: персистирующая БА средней тяжести:

- ежедневные симптомы,
- обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна,
- ночные симптомы чаще 1 раза в неделю,
- ежедневное использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия (КДБА).

Ступень 4: тяжелая персистирующая БА:

- ежедневные симптомы,
- частые обострения,
- частые ночные симптомы,
- ограничение физической активности.

Классификация тяжести БА у пациентов, получающих лечение, основана на наименьшем объеме терапии, который требуется для поддержания контроля над течением заболевания. Легкая БА – это БА, контроль которой может быть достигнут при небольшом объеме терапии (низкие дозы ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС), АЛР или кромоны). Тяжелая БА – это БА, для контроля которой необходим большой объем терапии, или БА, контроля которой достичь не удастся, несмотря на большой объем терапии [42; 45].

Целью лечения БА является достижение стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания.

Подход к лечению БА в настоящее время ориентирован на степень контроля заболевания.

Основными направлениями терапии БА являются:

- устранение воздействия причинных факторов;
- превентивная длительная фармакотерапия (базисная, контролирующая);
- фармакотерапия острого периода болезни;
- аллергенспецифическая терапия;
- реабилитация;

– обучение пациентов [16].

Существенный прогресс в лечении бронхиальной астмы был достигнут при введении базисной (контролирующей) терапии, воздействующей на хронический аллергический воспалительный процесс в бронхах, тем самым уменьшающей вероятность развития бронхообструкции и формирования необратимой структурной перестройки стенки бронха. К средствам базисной терапии относятся:

- ИГКС и системные глюкокортикостероиды (ГКС);
- АЛР;
- длительно действующий бета-агонист (ДДБА) в комбинации с ИГКС;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- пролонгированные теофиллины;
- антитела к IgE [42; 45].

В международных руководствах (GINA-2011, PRACTALL-2008), а также в российской Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012) отмечается, что вне зависимости от степени тяжести БА у детей для контроля за течением заболевания необходимо использовать препараты, обладающие противовоспалительной активностью [42; 45].

Схема ступенчатой терапии БА [42]:

Степень 1. Легкая интермиттирующая астма

- коротко действующий бета-агонист (КДБА) по потребности,
- комбинация КДБА и ипратропия бромид.

Степень 2. Стартовая поддерживающая терапия:

- низкие дозы ИГКС,
- АЛР.

Степень 3. Увеличение объема поддерживающей терапии:

- низкие дозы ИГКС + ДДБА,
- средние или высокие дозы ИГКС,
- низкие дозы ИГКС + АЛР,
- низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения

Степень 4. 2 или более препарата для поддерживающей терапии. Один вариант или более:

- средние или высокие дозы ИГКС + ДДБА,
- АЛР,
- теофиллин замедленного высвобождения.

Степень 5. Дополнительные средства поддерживающей терапии. Один вариант или оба:

- минимально возможная доза перорального ГКС,
- антитела к IgE.

При назначении терапии подавляющее число врачей использует в качестве базисной терапии ИГКС и их комбинацию с ДДБА [42].

Лечение больных тяжелой, рефрактерной к терапии БА представляет серьезную проблему. Больным БА тяжелого течения необходимы высокие дозы комбинированных препаратов: ИГКС и ДДБА, а при их неэффективности возникает потребность в назначении ГКС.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [76]. Обострения заболевания вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз течения заболевания [184].

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой. В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (свыше 20% в Чили), в других – меньше (около 6% в Мексике). Причинами такой вариативности служат различия в образе жизни людей, их поведении и контакте с разнообразными повреждающими агентами. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше, по данным глобального исследования BOLD, среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8\%$; в том числе для мужчин – $11,8 \pm 7,9\%$ и для женщин – $8,5 \pm 5,8\%$. В недавно опубликованном поперечном, популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD) и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а среди лиц общей популяции – 15,3%. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0,20 на 100 000 населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100 000 в Румынии. Согласно недавно опубликованным данным, глобальная летальность от ХОБЛ за период от 1990 г. до 2010 г. практически не изменилась: среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, колеблется между 3 млн и 2,8 млн человек. Основной причиной смерти пациентов ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания; около 50–80% больных ХОБЛ умирают от респираторных причин, либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (от 8,5 до 27%), либо от других респираторных проблем [184].

Обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением – обострением ХОБЛ респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии. Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до несколько недель) показателей функции дыхания

и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качеству жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение.

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты, однако причины примерно 20–30% случаев обострений установить не удается. Обобщая литературные данные можно сказать, что аэробные микробы являются причиной обострения ХОБЛ в 45% случаев, вирусы – в 30%, «атипичные» возбудители – в 5%. Неинфекционные причины имеют место в оставшихся 20% случаев. Частота смешанных или ко-инфекций (сочетание бактерий и вирусов, типичных и «атипичных» бактериальных возбудителей) составляет около 15%.

Однозначного мнения о роли антимикробной терапии ХОБЛ нет. Не удалось продемонстрировать клиническое превосходство антибиотика перед плацебо в исследованиях Petersen и соавт. [270]. Noviello и соавт. [262] демонстрирует клиническое превосходство антимикробной терапии над плацебо в лечении обострений ХОБЛ.

Несомненный интерес представляет изучение эффективности профилактического применения АМП с целью уменьшения частоты и выраженности обострений заболевания. Как показали результаты систематического обзора проведённых плацебо-контролируемых исследований [119], эффективность данного метода профилактики обострений ХОБЛ является статистически достоверной, но невысокой. Статистически достоверное уменьшение частоты обострений при приёме антибиотика отмечали Davis и соавт. [160].

В последнее десятилетие выполнен ряд плацебо-контролируемых исследований, посвящённых изучению эффективности применения системных ГКС при обострении [159; 258]. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение препаратов (внутрь и/или парентерально) способствует более быстрому разрешению симптомов обострения, улучшению спирометрических показателей и восстановлению газового состава крови, а также сопровождается сокращением продолжительности госпитализации и числа случаев клинической неэффективности терапии. Результаты 2,5-летнего наблюдения за 101 пациентом с ХОБЛ продемонстрировали достоверное увеличение длительности периода без обострений в группе пациентов, принимавших ГКС во время обострения заболевания в сравнении с пациентами, их не принимавшими [301].

Таким образом, в настоящее время получены доказательства, обосновывающие применение системных ГКС у пациентов с тяжёлым и средне-тяжёлым обострением ХОБЛ (уровень доказательности I). Пероральное или внутривенное введение ГКС осуществляется параллельно с бронхолитической терапией. Продолжительность лечения составляет 5–14 дней. Для достижения эффекта в большинстве случаев достаточно назначения ГКС в дозе, эквивалентной 30–40 мг преднизолона внутрь. Несмотря на ряд исследований, демонстрирующих сравнимую с системными ГКС эффективность высокодозных режимов применения ингаляционных ГКС, их место в лечении обострений ХОБЛ окончательно не определено.

1.5. Фармакотерапия в условиях угрозы возникновения чрезвычайной ситуации (пандемия COVID-19)

30 января 2020 г. ВОЗ признала вспышку нового коронавируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. 11 февраля 2020 года заболевание получило название нового коронавирусного заболевания (COVID-2019). ВОЗ опубликовала данные, согласно которым по состоянию на 29 марта 2020 г. количество смертей относительно диагностированных случаев, составляло 4,7 % (29 957/634 835 [154]).

COVID-2019 представляет собой глобальную проблему, особенно в связи с быстрым увеличением числа больных пациентов, в том числе и в критическом состоянии, а также по причине отсутствия этиотропного лечения [216; 244].

COVID-19 характеризуется многообразием форм проявления вплоть до быстро прогрессирующей пневмонии с множественной органной дисфункцией и смерти [146; 206; 238; 335].

Ведение пациентов в основном сосредоточено на оказании поддерживающей помощи (оксигенация, вентиляция легких и пр.) [95; 156].

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV- 2, включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [50].

Исследование, проведенное Li Q. с соавт., показало, что средний возраст (425 пациентов) заболевших SARS-CoV-2 составил 59 лет, из них 56% – мужчины, средний инкубационный период составил 5,2 суток, при этом почти половину пациентов составили лица 60 лет и старше [230].

Смертность среди пациентов старше 80 лет по сравнению является очень высокой 14,8%. Также высок показатель смертности среди коморбидных пациентов [295].

В PubMed представлены две публикации, в которых достаточно подробно представлена эпидемиологическая характеристика пациентов с COVID-19 [322; 361]. Исследование, представленное Toniati с соавт. выполнено в Италии. Оно включало 100 пациентов с COVID-19. Исследование, представленное Zhou с соавт., выполнено в КНР. Оно включало 191 пациента с COVID-19 (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика пациентов с COVID-19 по данным двух исследований

	<i>Исследование Toniati и соавт.</i>	<i>Исследование Zhou и соавт.</i>
Количество пациентов, включенных в исследование, чел.	100	191
Распределение пациентов по степени тяжести, % (чел.):		
Средняя	–	38% (72)
Тяжелая	57% (57)	35% (66)

Критическая	43% (43)	28% (53)
Смертность, % (чел.)	20% (20)	28% (54)
Сопутствующие заболевания, % (чел.)	66% (66)	48% (92)
Артериальная гипертензия	46% (46)	30% (57)
Ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность	16% (16)	8% (15)
Сахарный диабет	17% (17)	19% (36)
Хроническая почечная недостаточность	11% (11)	1% (2)
ХОБЛ	9% (9)	3% (6)
Злокачественные новообразования	6% (6)	1% (2)

Из приведенных данных видно высокое распространение сопутствующих хронических заболеваний у пациентов с диагнозом COVID-19, особенно артериальной гипертензии и сахарного диабета, что усугубляет течение инфекционного процесса. Сосудистые заболевания как фактор риска тяжелого течения COVID-19 и повешения показателя смертности отмечаются во многих исследованиях [166].

В исследовании, проведенном Zhou F. с соавт., подробно представлены показатели смертности от COVID-19 среди пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями [361]. В исследование было включено 191 пациент, из них 91 (48%) имели сопутствующие заболевания: (артериальная гипертензия – 64%, сахарный диабет – 40%, хроническая сердечная недостаточность – 16%, ХОБЛ – 3%, хроническая почечная недостаточность – 1%, прочие сопутствующие заболевания были выявлены в 24% случаев). Наиболее часто встречалась комбинация артериальной гипертензии и сахарного диабета. Смертность среди пациентов с сопутствующими заболеваниями выше в 2 раза по сравнению со случаями COVID-19 среди пациентов, не страдающих от хронических заболеваний (Рисунок 3).

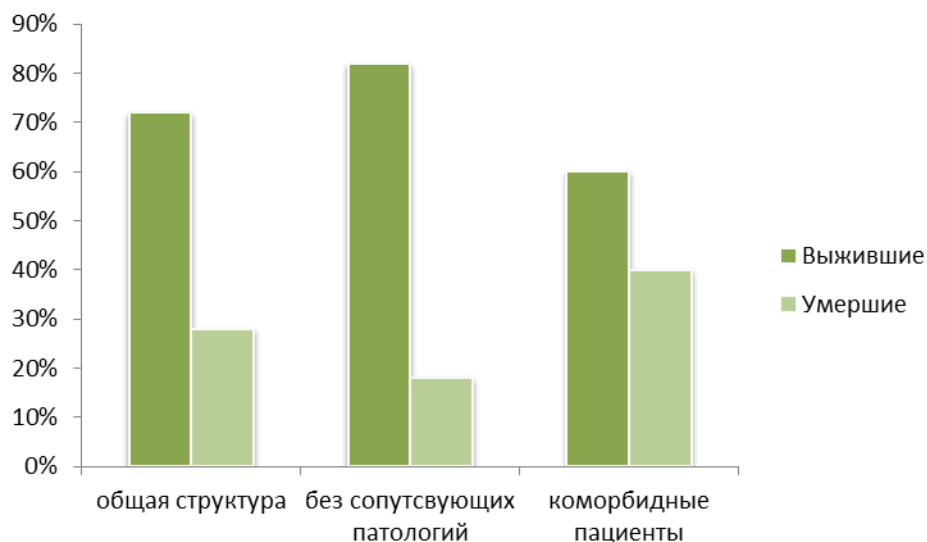


Рисунок 3 – Выживаемость и смертность при COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний по данным исследования [361].

Наибольшее количество смертельных исходов было среди пациентов страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом (Рисунок 4).

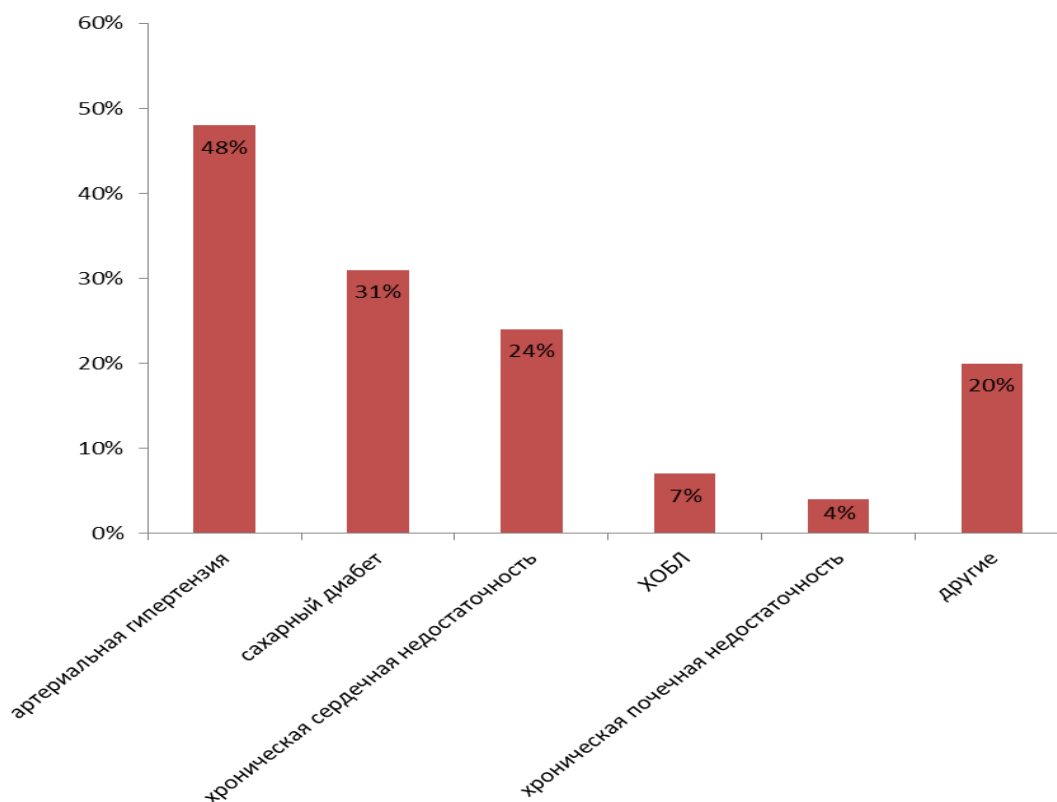


Рисунок 4 –Смертность при COVID-19 среди пациентов с сопутствующими заболеваниями по данным исследования [361]

Течение заболевания, а также его лечение осложняются коморбидностью пациентов [349].

Основным подходом к терапии COVID- 19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса.

Лечение COVID- 19 в соответствии с протоколами настоящих рекомендаций проводится в подтвержденных и вероятных случаях заболевания.

В лечении используется этиотропная терапия, патогенетическая и симптоматическая терапия. Значительное место занимает антимикробная терапия. Лечение проводится в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Версия 8 от 03 сентября 2020 года).

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вследствие COVID- 19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм). Синдром высвобождения цитокинов создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС,

причем интервал времени между первым и вторым событием может составлять менее 1 суток. Чрезвычайно важно диагностировать цитокиновый шторм на ранних стадиях его развития.

Тяжелые формы COVID-19 с признаками цитокинового шторма сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (гемофагоцитарного синдрома, ГФС). Первичный и вторичный ГФС характеризуются массивной, неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением цитокинов (цитокиновым штормом), развитием гипервоспалительной реакции и полиорганной недостаточности.

Симптоматическое лечение включает купирование лихорадки (жаропонижающие препараты, например, парацетамол); комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты); комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

Антибактериальная терапия согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (Версия 7 от 03 июня 2020 года) назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$, появление гнойной мокроты).

Выбор антибиотиков и способ их введения должен осуществляться на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков и др.), результатов микробиологической диагностики). Выбор оптимальной фармакотерапии является ведущей задачей врача – клинического фармаколога. Минюст России 26 августа 2020 г. зарегистрировал Приказ Минтруда России от 31.07.2020 № 477н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – клинический фармаколог».

Для лечения COVID-19 используются различные группы ЛП, но имеющиеся сведения о результатах терапии не позволяют утверждать о наличии высокой клинической эффективности или неэффективности ЛП. В связи с этим назначение и использование ЛП допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения [8].

В настоящее время определено несколько ЛП как этиотропных для лечения COVID-19: гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, азитромицин (в сочетании с гидроксилорохином), лопинавир + ритонавир, препараты интерферонов, фавипиравир, ремдесивир, умифеновир [95; 115].

Хлорохин [251; 297], широко используемый противомаларийный препарат, был зарегистрирован как потенциальный противовирусный препарат широкого спектра действия [155; 351].

Хлорохин применялся для борьбы с малярией лечение и хемофилактики, а гидроксихлорохин – для лечения ревматоидного артрита, системной красной. Оба препарата обладают активностью против SARS-CoV, SARS-CoV-2 и других коронавирусов, при этом гидрок-

сихлорохин обладает относительно более высокой активностью против SARS-CoV-2 [336; 151; 353]. Особенностью этих исследований является то, что были проведены *in vitro*. Исследования показали, что он имеет потенциальную противовирусную активность широкого спектра действия за счёт увеличения эндосомный pH, необходимого для слияния вирусов/клеток, а также препятствует гликозилированию клеточных рецепторов SARS-CoV [299; 351].

Chen с соавт. анализировали эффективность и безопасность гидроксихлорокина при лечении пациентов с COVID-19 (в исследование было включено 30 человек, из них 15 – пациенты с COVID-19, 15 – контрольная группа, получающая стандартное лечение) [145]. Пациенты в группе в гидроксихлорокина получали ЛП в дозировке 400 мг в день в течение 5 дней, в то время как в контрольной группе пациенты получили стандартное лечение. Первичной конечной точкой оценки эффективности был отрицательный коэффициент конверсии нуклеиновой кислоты COVID-19 в мазке на 7-й день.

Нуклеиновая кислота COVID-19 в мазках не была выявлена в 13 (86,7%) случаях в группе гидроксихлорокина и в 14 (93,3%) случаях в контроле.

Медиана времени нормализации температуры тела в группе гидроксихлорохинов составила 0–2 дней после госпитализации, что также было сопоставимо с контрольной группой 0–3 дня. Улучшение на снимках компьютерной томографии было отмечено в 5 случаях (33,3%) в группе гидроксихлорокина и в 7 случаях (46,7%) – в контрольной группе, и все предметы показали улучшение на последующих экзаменах.

Gautret P. с соавт. [180] провели клиническое исследование по оценке эффективности гидроксихлорокина у пациентов с COVID-19. Пациенты ежедневно получали 600 мг гидроксихлорокина. Авторы обнаружили, что использование гидроксихлорокина связано с уменьшением вирусной нагрузки у больных COVID-19. Это действие усиливается добавлением азитромицина, который блокировал вирусную интернализацию в клетке [323].

Gao J. с соавт. провели исследование, в которое было включено 100 пациентов с COVID-19. Авторы отметили, что хлорохин оказывал значительное влияние с точки зрения клинического результата на вирусный клиренс по сравнению с контрольными группами [178].

Zhou D. с соавт. продемонстрировали, что гидроксихлорохин может дать лучшие результаты в сравнении с хлорохином при лечении атипичной пневмонии на фоне SARS-CoV-2. Авторы выделили три вероятных механизма того, как данные препараты действуют в отношении вируса COVID-19: 1) ингибирование связывания рецепторов вирусом; 2) ингибирование слияния мембран вирусом; 3) иммунная модуляция, приводящая к снижению концентрации цитокинов [360]. Кроме того, авторы предложили, что гидроксихлорохин, по сравнению с хлорохином, имеет меньше побочных эффектов и более сильный клинический эффект при максимально допустимых дозах.

Достаточно широко в терапии пациентов с COVID-19 во всем мире применяется лопинавир/ритонавир [311]. Некоторые исследователи отмечали достаточно высокую эффективность данной терапии [233]. В исследовании, проводимом Сао В. с соавт. были включены 199 пациентов с подтвержденной лабораторными исследованиями инфекцией SARS-CoV-2. 99 пациентов были отнесены к группе лопинавир/ритонавир, а 100 – к группе стандартной терапии. Результаты показали, что лечение комбинацией лопинавир/ритонавир не показало лучшего эффекта по сравнению со стандартным лечением по показателю – времени наступления клинического улучшения. Смертность на 28-е сутки была сопоставимой в группе лопинавир/ритонавир и в группе стандартной терапии (19,2% и 25,0%, соответственно). Процентное соотношение пациентов с детектируемой вирусной РНК в разные моменты времени было одинаковым [137].

Использование же лопинавира/ритонавира в комбинации с интерфероном $\beta 1b$ демонстрирует более высокую эффективность в отношении COVID-19, поэтому данная комбинация включена в рекомендации по лечению коронавирусной инфекции [8]. Данная комбинация подтвердила свою эффективность в ранее проведенных исследованиях, посвященных терапии Ближневосточного респираторного синдрома [101].

В исследовании Hung I. F. и соавт. [207] была показана значительная эффективность комбинации лопинавира/ритонавира, рибавирина и интерферона бета-1b в альтернативные дни в течение 14 дней по сравнению с 14-дневным использованием лопинавира/ритонавира. Медиана время от начала лечения до отрицательного носоглоточного мазка составила 7 дней [IQR 5-11] в комбинированной группе, что было значительно меньше, чем в контрольной – 12 дней [IQR 8-15].

Показано, что один только ингибитор протеазы лопинавир/ритонавир не обеспечивает более высокой противовирусной эффективности по сравнению со стандартным лечением [213].

Также определенное место в терапии COVID-19, как препарат этиотропной терапии, занимает умифеновир. В частности, в исследовании Zhu Z. с соавт. [362] продемонстрировано преимущество монотерапии умифеновиром перед терапией лопинавиром/ритонавиром. Deng L. с соавт. отмечают повышение эффективности при совместном использовании умифеновира с лопинавиром/ритонавиром [162]. В исследовании Wen C. Y. с соавт. не выявлено преимуществ умифеновира относительно лопинавира/ритонавира, также отмечается отсутствие преимуществ относительно их совместного применения [339].

В настоящее время проводится широкомасштабное исследование клинической эффективности ремдесивира (200 мг на 1-й день, затем 100 мг один раз в день) [122; 172; 189; 190; 198; 319; 346].

В исследовании, проводимом Beigel J. H. с соавт. и включавшем 1059 пациентов (538 получали ремдесивир, 521 – плацебо), было определено среднее время до улучшения состояния 11 дней (95%-й ДИ 9–12) – в группе ремдесивира, по сравнению с 15 днями (95%-й ДИ 13–19)

– в группе плацебо. По оценкам Каплана – Мейера смертность на 14 дней составила 7,1% в группе ремдесивира и 11,9% – в группе плацебо. Серьезные нежелательные реакции на фоне терапии были зарегистрированы у 114 пациентов из 541 в группе ремдесивира, (21,1%) и у 141 пациента из 522 в группе плацебо (27,0%) [111].

Несмотря на положительные результаты по ингибированию коронавируса как *in vitro*, так и *in vivo*, для доказательства и подтверждения эффективности и безопасности ремдесивира требуются дополнительные исследования [232].

Также в настоящее время довольно активно проводятся исследования по клинической оценке эффективности фавипиравира для пациентов с COVID-19.

Препарат фавипиравир разрабатывался как ингибитор РНК- зависимой РНК полимеразы вируса гриппа. В ряде исследований было продемонстрировано, что фавипиравир эффективно ингибирует SARSCoV- 2 в культуре клеток. В январе 2020 г. в Китае было проведено открытое нерандомизированное исследование фавипиравира при лечении инфекции COVID- 19 в сравнении с комбинацией лопинавир + ритонавир. В группе фавипиравира медиана времени до элиминации вируса составила 4 дня и была значительно меньше, чем в группе сравнения (11 дней). При этом к десятому дню элиминация вируса была зарегистрирована у 80% пациентов, получавших фавипиравир. Улучшение по данным КТ грудной клетки через 14 дней после окончания исследуемой терапии зафиксировано у 91,4% пациентов в группе фавипиравира и только у 62,2% пациентов в группе контроля. Нежелательные реакции в группе фавипиравира наблюдались в 5 раз реже, чем в группе сравнения [129].

В апреле 2020 г. в Российской Федерации стартовало клиническое исследование эффективности и безопасности фавипиравира у пациентов с COVID- 19. Исследование включило 330 пациентов со среднетяжелым течением инфекции (пневмония без дыхательной недостаточности). Были получены результаты, демонстрирующие эффективность препарата, которая заключалась в элиминации вируса к 10 дню лечения и была достигнута более чем у 85% пациентов [8].

30 апреля было опубликовано исследование, объединяющее в себе информацию по использованию фавипиравира у пациентов с COVID-19 [272]. 29 исследований были определены в качестве потенциальных источников доказательств клинической безопасности фавипиравира, объединяющих в общей сложности 4299 участников. Фавипиравир демонстрировал благоприятный профиль безопасности. Однако проблемы безопасности терапии сохраняются: гиперурикемия, тератогенность и удлинение интервала QT еще до конца не изучены. Фавипиравир может быть безопасным и переносимым при кратковременном применении, но для оценки долгосрочного эффекта лечения необходимо больше доказательств. Поэтому необходимо проявлять осторожность при широком использовании фавипиравира. Было отмечено, что при использовании фавипиравира наблюдается повышение уровня мочевой кислоты [5,8% против 1,3% для препаратов сравнения; $p < 0,0001$].

15 апреля 2020 г. на сайте <https://www.medrxiv.org/> были опубликованы предварительные результаты оценки фавипиравира, которую проводили путем сравнения с умифеновиром [143]. В исследование были включены группа пациентов с COVID-19, принимающие фавипиравир (116 пациентов) и группа пациентов, принимающих умифеновир (Арбидол) (120 пациентов). Среди пациентов с COVID-19, принимающих фавипиравир не было значительных улучшений по сравнению с группой умифеновира. Применение фавипиравира в большей степени, быстрее, чем применение умифеновира, приводило к устранению лихорадки и выраженного кашля. Исследование зарегистрировано на [Chictr.org.cn](https://www.chictr.org.cn/). (ChiCTR2000030254).

Поэтому, несмотря на достаточно большое количество различных исследований различных лекарственных препаратов, зачастую демонстрирующих очень обнадеживающие результаты, об однозначном утверждении или опровержении эффективности и безопасности исследуемых лекарственных препаратов, говорить нельзя. Для подтверждения или опровержения требуются дополнительные и в первую очередь более длительные исследования.

Особенностью COVID-2019 является возможность быстрого развития тяжелых и критических состояний, для которых характерны высокие показатели смертности, от 49% [347] до 60,5% [352].

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм). Синдром высвобождения цитокинов создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС, причем интервал времени между первым и вторым событием может составлять менее 1 суток. Чрезвычайно важно диагностировать цитокиновый шторм на ранних стадиях его развития [8].

Тяжелые и критические формы COVID-19 характеризуются развитием «цитокинового шторма», который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. Поэтому одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение концентрации провоспалительных цитокинов и нивелирование их действия на организм пациента [354]. Среди ЛП, направленных на снижение концентрации провоспалительных цитокинов, нашли применение при COVID-19 ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1, ингибиторы янус-киназ и системные глюкокортикостероиды. Все эти ЛП в настоящее время назначаются off-label. В настоящее время проводятся дополнительные исследования по эффективности и безопасности этих лекарственных препаратов в терапии COVID-19.

Использование ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба показало значительное улучшение основных показателей в течении COVID-19 и снижение смертности в тяжелых и критических состояниях [141; 349; 280; 243].

Тоцилизумаб – это антагонист ИЛ-6, который подавляет функцию иммунной системы. В настоящее время тоцилизумаб применяется в основном при аутоиммунных заболеваниях, такие

как ревматоидный артрит [113]. Тоцилизумаб сам по себе оказывает воздействие на ИЛ-6 [315]. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови значительно повышается у тяжелобольных пациентов с COVID-19. Исследования показали, что тоцилизумаб эффективен в лечении тяжелобольных пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6.

В июне 2020 г. ВОЗ назвала исследование учёных Оксфордского университета, обнаруживших возможный положительный эффект дексаметазона при тяжелых состояниях COVID-19, «научным прорывом» [200].

Кортикостероиды – класс стероидных гормонов, обладающих противовоспалительными функциями. Кортикостероиды обычно используются для подавления воспаления. Во время эпидемии атипичной пневмонии 2003 года кортикостероиды были основным средством иммуномодуляции. Своевременное введение кортикостероидов часто приводит к улучшениям, таким как снижение температуры, снижение инфильтрации в легких и улучшение оксигенации [105; 197; 350].

Согласно результатам проведенного анализа наибольшей клинической эффективностью в терапии тяжелых форм COVID-19 обладает ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб. Особое место в развитии «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 принадлежит ИЛ-6, поэтому воздействие на ИЛ-6 и/или механизмы, связанные с его продукцией являются точкой приложения в лечении тяжелых пациентов. Для лечения «цитокинового шторма» при COVID-19 применяются блокаторы интерлейкина 6 (ИЛ-6) [355]. Так, тоцилизумаб, представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое оказывает антагонистическое действие на рецептор ИЛ-6 и использующийся согласно рекомендациям в лечении ревматоидного артрита, может играть ключевую роль в лечении тяжело больных пациентов с COVID-19 [241]. При использовании тоцилизумаба показано улучшение основных показателей в течении COVID-19 и снижение смертности в тяжелых и критических состояниях [141].

В настоящее время проводятся два клинических исследования по использованию тоцилизумаба в лечении тяжелых форм COVID-19: TOCIVID-19 [203] и COVACTA [202].

Показатели смертности в приведенных исследованиях различаются на 8%. В исследовании Toniatì с соавт. смертность составила 20%, но данное исследование включало только пациентов в тяжелом и критическом состояниях. Особенностью лечения пациентов в данном исследовании было назначение тоцилизумаба (100%) к стандартным схемам лечения. В исследовании, описанном Zhou и соавт., тоцилизумаб не использовался.

В литературе имеются результаты исследований, ставивших своей целью оценку эффективности применения тоцилизумаба. Два исследования, проведенных в КНР, демонстрируют обнадеживающие результаты использования тоцилизумаба у пациентов в тяжелом состоянии. Безусловным ограничением данных исследований является малая выборка: 15 и 21 пациентов, соответственно [349; 361]. В исследовании, представленном Luo с соавт., 47% пациентов были

в критическом состоянии, 40% – в тяжелом, а 13% имели среднюю степень. Тоцилизумаб использовался у всех пациентов в средней дозировке 80–600 мг с кратностью 1,47. 20% пациентов умерли, у 80% было отмечено существенное улучшение состояния. Заболевание усугублялось наличием хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия (60%), сахарный диабет (27%). У 20% пациентов был зарегистрирован инсульт [243].

В исследовании, описанном Хи с соавт., структура пациентов в зависимости от тяжести была следующей: 19% – в критическом состоянии, 81% – в тяжелом. Эпидемиологическая структура относительно хронических заболеваний: артериальная гипертензия – 43%, сахарный диабет – 24%, ХОБЛ – 5%. У 5% пациентов был зарегистрирован инсульт [349]. В результате лечения 90% выписаны из стационара, 10% – оставались на стационарном лечении на момент написания статьи на фоне улучшения состояния.

В систематическом обзоре, посвященном возможностям фармакотерапии COVID-19 приводятся данные о 4 пациентах, которые получали тоцилизумаб в течение длительного времени до постановки диагноза COVID-19 [94; 99]. Установлено, что один из пациентов получал ЛП в течение 3 лет [252]. У него была диагностирована средняя степень течения. Все четыре пациента были живы на момент публикации обзора, причем 3 из них уже выздоровели (без развития тяжелых состояний).

С использованием тоцилизумаба в терапии тяжелых и критических состояний при COVID-19 связаны многие надежды относительно снижения смертности [358]. Потому что именно снижение вероятностей перехода в критическое состояние, связанное с развитием «цитокинового шторма» является ключевым в снижении общего показателя смертности при COVID-19.

Также установлено, что в патогенезе COVID-19 важную роль играет поражение микроциркуляторного русла, генез которых требует дальнейшего изучения, но наиболее вероятным представляется прямое вирусное повреждение. Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты не редки).

Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбозов, так как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) также характерна для COVID-19 [102]. Тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки) [93]. Это отличает изменения в легких при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1. Описанные поражения легких являются причиной смерти без присоединения бактериальной или микотической суперинфекции.

Следствием «цитокинового шторма» может стать развитие нарушений свертывания крови [223; 248]. В начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома. ДВС-синдром развивается, как правило, на поздних стадиях

заболевания. Он встречается лишь у 0,6% выживших больных и в 71,4% у умерших больных. Развитие гиперкоагуляции сопряжено с риском развития тромботических осложнений. Частота тромботических осложнений колеблется по данным разных наблюдений от 8 до 27%, клинически они проявляются ТЭЛА, тромбозами глубоких вен (ТГВ), ишемическим инсультом, острым коронарным синдромом. У больных с ОРДС, вызванным COVID-19, ТЭЛА встречалась в 3 раза чаще, чем при ОРДС другой этиологии. Факторами риска развития тромботических осложнений являются старший возраст, длительное пребывание больного в ОРИТ. Венозные тромбозомболические осложнения часто трудно обнаружить у больных, которым проводится ИВЛ, клиническая симптоматика у них может быть не выражена [8; 92].

При госпитализации пациентов с подозрением на COVID- 19 или подтвержденным COVID- 19 рекомендуется тесты для скрининга нарушений гемостаза: определение в крови уровня D- димера, протромбинового времени, фибриногена и развернутого анализа крови, включающего количество тромбоцитов. Согласно временным рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции, профилактику ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА необходимо проводить пациентам с COVID- 19 и в условиях амбулаторного лечения [8].

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), как минимум, в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки [318]. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ). В исследовании, проведенном Ayerbe L. с соавт., продемонстрировано снижение смертности при использовании НМГ в тяжелых случаях COVID-19 [106].

Продлённая профилактика у больных с COVID- 19 после выписки (предпочтительно с помощью НМГ) может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозомболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям.

У многих пациентов, получающих антитромботическую терапию по другим показаниям, может развиваться COVID-19, что может иметь последствия для выбора, дозировки и лабораторного мониторинга антитромботической терапии [114].

Противопоказания для использования профилактических доз НМГ/НФГ – продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ).

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, для профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия, в отличие препаратов НМГ/НФГ, лишен потенциально благоприятных плейотропных эффектов, однако он не вызывает гепарин-индуцированную

тромбоцитопению. НМГ, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек.

При COVID-19 нет данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов. Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при не тяжелых проявлениях COVID-19, их прием можно продолжить. При неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID-19 (приём лопиновира/ритонавира), а также при тяжелой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ) [8].

Таким образом, помимо этиотропной терапии пациентам с COVID-19 проводится в обязательном порядке анти тромботическая терапия. Все это сопряжено со значительной лекарственной нагрузкой на пациента, учитывая зачатую его полиморбидность, а также со значительной экономической нагрузкой на систему здравоохранения.

Особенностью течения COVID-19 является развитие поражения легких. Поэтому в медицинских организациях в терапии таких пациентов зачастую используются антимикробные препараты. Пациентам в тяжелом состоянии (в ОРИТ) рекомендована комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил,) внутривенная комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в. Альтернативой является применение цефалоспоринов третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим), внутривенная комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно. При совместном использовании фторхинолонов с препаратами группы 4-аминохинолонов (хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин) следует учитывать риск потенцирования кардиотоксического эффекта.

Пациентам с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* (длительная терапия системными глюкокортикостероидами, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибиотиков) рекомендованы – комбинация β-лактамного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) с ципрофлоксацином или левофлоксацином; альтернатива – комбинация β-лактамного препарата с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторным фторхинолоном.

В случае клинической неэффективности, развития нозокомиальных осложнений, выбор режима антимикробной терапии осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.) [8].

Распространенность сопутствующих инфекций среди COVID-19 достигает 50% [212]. Сообщается о сопутствующих патогенах, включая бактерии, такие как *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-устойчивый *S. aureus*), мультирезистентный *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Acinetobacter baumannii* для пациентов, проходящих длительную госпитализацию (более 6 дней) [212], поэтому зачастую оправдано назначение антимикробных препаратов при COVID-19. Так, Karampela I. с соавт. предлагают использовать фторхинолоны при лечении атипичной пневмонии, связанной с SARS-CoV-2, основываясь на их потенциальной противовирусной активности и иммуномодулирующих свойствах, благоприятной фармакокинетике и профиле безопасности [217].

Антимикробные препараты очень широко используются в терапии пациентов с COVID-19. В исследовании, проведенном китайскими специалистами, 58% пациентов, поступивших в больницу, получили антибиотики [191]. В двух небольших исследованиях из Цзянсу и Ухани, антибиотики были назначены почти всем пациентам [345; 361]. Другое исследование сообщает об использовании антибиотиков у 71% их пациентов [219].

Исследование, проведенное В. Веović с соавт., выявило значительное использование антибиотиков широкого спектра действия у пациентов с COVID-19 [112]. Исследование включало 23 страны и 82 медицинских организаций.

Наибольшее количество назначений среди пациентов со средне-тяжелым течением COVID-19 сопряжено с комбинацией цефтриаксона/цефотаксима с макролидами (Рисунок 5).

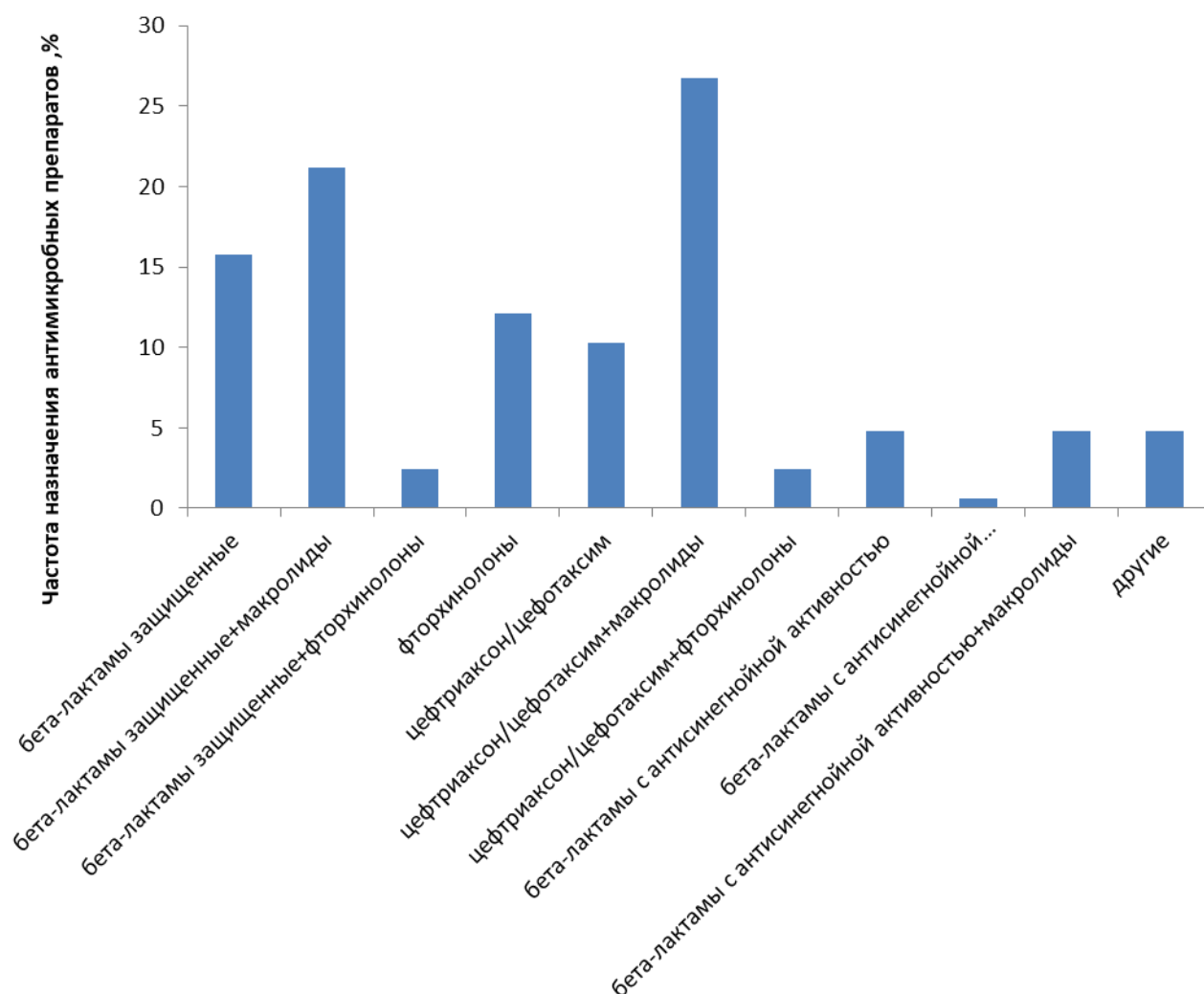


Рисунок 5 – Структура назначений антимикробных препаратов среди пациентов со средне-тяжелым течением COVID-19 [112]

Наибольшее количество назначений среди пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 сопряжено с пиперациллином/тазобактамом (Рисунок 6).

Широкое использование антимикробных препаратов среди пациентов с COVID-19 требует применения принципов рационального использования антибиотиков с позиций доказательной медицины с целью снижения лекарственной нагрузки и снижения частоты побочных эффектов и нежелательных реакций.

Заключение по главе 1

В ходе изучения особенностей развития системы лекарственного обеспечения в стране, ее проблем и перспектив развития установлена необходимость и целесообразность проведения оценки потребления ЛП в реальной клинической практике с целью последующей оптимизации назначения и использования ЛП, которая в свою очередь позволит снизить показатели заболеваемости по хроническим формам, замедлить переход в более тяжелые стадии заболевания.

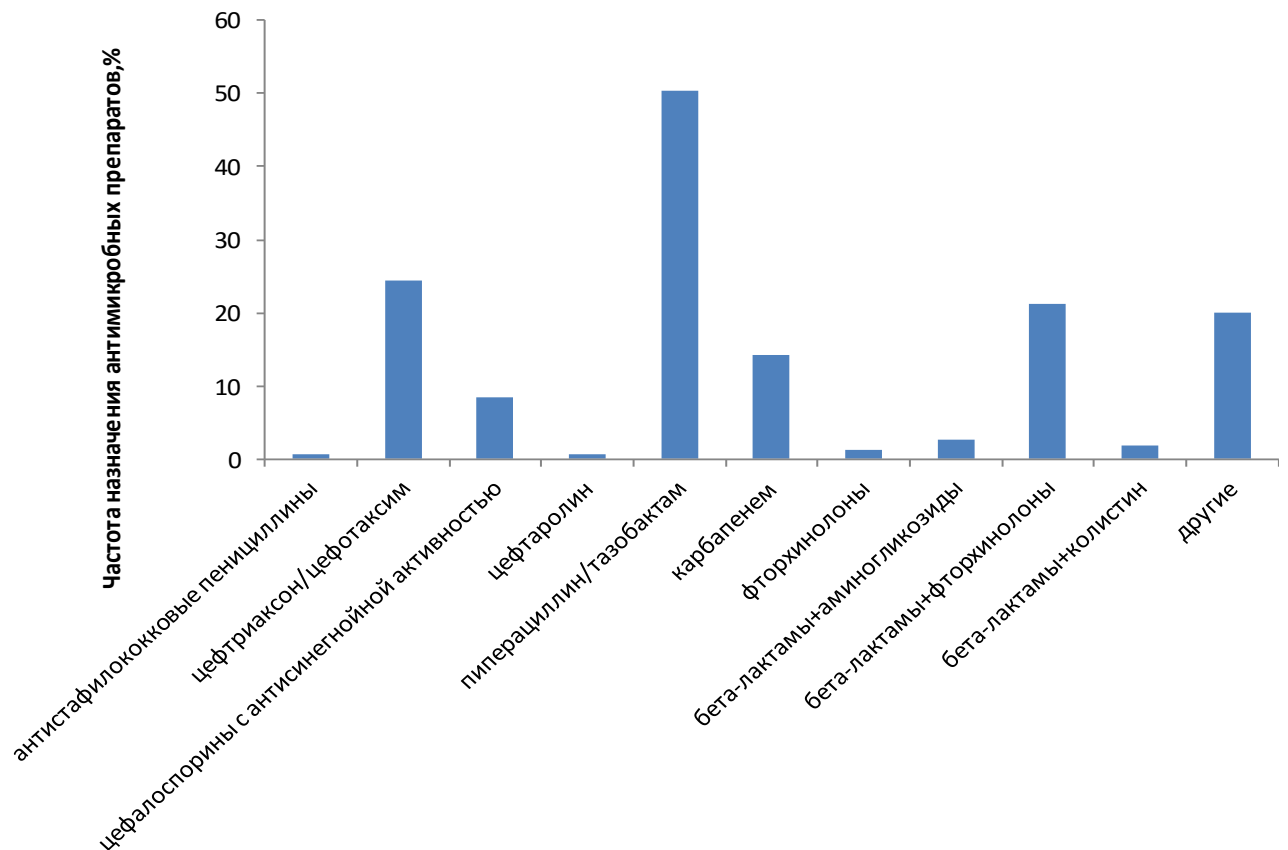


Рисунок 6 – Структура назначений антимикробных препаратов среди пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 (пациенты палат интенсивной терапии) [112]

Цель любого лечения – клинически эффективная и экономически целесообразная терапия. В настоящее время вводятся стандарты лечения, разрабатываются клинические рекомендации. Однако аудита назначения ЛП в условиях реальной клинической практике не проводится, а его необходимость очевидна. Основными задачами аудита потребления ЛП является оценка клинической и экономической составляющих терапии. Использование ЛП следует контролировать в соответствии с результатами аудита назначения и применения ЛП, который дает систематическую основу для улучшения качества.

Аудит назначения и использования ЛП может применяться на разных уровнях – от местных или региональных групп, состоящих из врачей, клинических фармакологов или провизоров, до национальных и международных инициатив. При сравнении данных о потреблении ЛП, полученных из разных территориальных источников, представляется возможность выявить существенные различия, требующие дальнейшей оценки. В свою очередь эта дополнительная оценка может позволить определить лучшую практику назначения ЛП и меры для ее обеспечения. Такие сравнения будут точными и объективными при условии сбора и обобщения данных стандартизованными и унифицированными методами.

Внедрение системы оценки потребления (аудита назначения и использования) ЛП в условиях реальной клинической практики способно привести к оптимизации схем фармакотерапии при использовании результатов комплексного анализа в разработке и пересмотре стандартов лечения и клинических рекомендаций. Разработка подходов к фармакотерапии с учетом клинико-экономических составляющих является актуальной задачей отечественного здравоохранения.

В ходе проведенного анализа литературных источников было выявлено, что математико-статистические исследования приобретают большое значение в различных областях научного знания, отраслях экономики и народного хозяйства, в т. ч. и в медицине. Математическое моделирование в оценке терапии и течения заболевания, в прогнозировании эффективности в последние десятилетия активно внедряется в здравоохранение, позволяя оптимизировать систему принятия управленческих решений. Данное положение находит достаточно широкое отражение в зарубежной литературе. Доля использования «математического моделирования» в публикациях по медицине, имеющихся в РИНЦ, составила менее 0,1% (0,09%). При этом основная масса публикаций затрагивала вопросы моделирования в фундаментальной и прикладной медицине. Вопросы применения математического моделирования в лекарственном обеспечении, оптимизации фармакотерапии, клинико-экономическом анализе слабо освещены в современной отечественной научной литературе. В литературе не отражен комплексный подход к оптимизации потребления ЛП, учитывающий не только особенности лечения, но и особенности течения заболевания, в т. ч. влияние факторов риска.

В ходе анализа научной литературы, касающейся фармакотерапии БОД, выявлено, что совершенствование фармакотерапии для достижения положительной динамики лечения является перспективной задачей медицины и здравоохранения в целом. Особенно остро стоит проблема рациональной антибиотикотерапии БОД, в частности ВП. В последнее время большое значение приобретают микст-инфекции, в которых составную часть занимают «атипичные» возбудители. Все это приводит к необходимости оптимизации особенно стартовой антимикробной терапии с целью снижения лекарственной нагрузки на пациента и выбора антимикробного препарата, спектр действия которого перекрывает наиболее возможных этиологических агентов.

Особое место в структуре заболеваемости в настоящее время занимает COVID-19. COVID-19 характеризуется многообразием форм проявления вплоть до быстро прогрессирующей пневмонии с множественной органной дисфункцией и смерти. Анализ, в т. ч. с использованием математико-статистических методов, эффективности фармакотерапии данного заболевания, сопоставление результатов, полученных в разных наблюдениях, исследованиях, является неотъемлемой частью формирования основополагающих принципов терапии с позиций доказательной медицины.

Глава 2. МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научной основой методологии исследования является системный (комплексный клинико-фармакологический и экономический с использованием математико-статистических методов) анализ потребления ЛП медицинских технологий. В ходе проведения исследования на каждом этапе использовались общенаучные методы такие, как структурный анализ, сравнительный анализ, логический анализ, методы группирования, методы типологизации, анализ и синтез полученной информации.

2.1. Программа исследования

На основании поставленных цели и задач исследования разработана программа, позволяющая получить научно-обоснованные результаты. Программа исследования включает в себя три модуля исследования.

Первый модуль – **информационный** (Рисунок 7), позволяющий выделить объекты исследования и конкретизировать задачи в соответствии с имеющимися требованиями клинической медицины и фармации. Данный модуль включает в себя четыре блока исследования: анализ распространенности БОД; анализ роли персистирующих инфекций в составе БОД у детей и взрослых; анализ диагностики и терапии бронхолегочных заболеваний; клинико-экономический анализ терапии БОД.

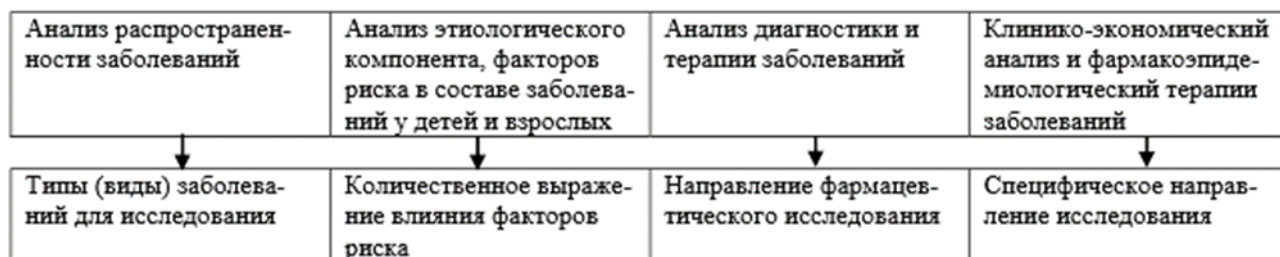


Рисунок 7 – Структура информационного модуля программы исследования

Второй модуль, научно-исследовательский (Рисунок 8), включает основные направления фармацевтического исследования, основанные на методах математико-статистического моделирования, применение которых позволяет получить объективные результаты. Данный модуль включает в себя семь блоков, каждый из которых включает в себя определенные математические методы.

Третий модуль, **результативный**, представляет итоги комплексного анализа на основе математико-статистических методов исследования.

Представленная программа исследования строится на подходах оценки технологий здравоохранения.

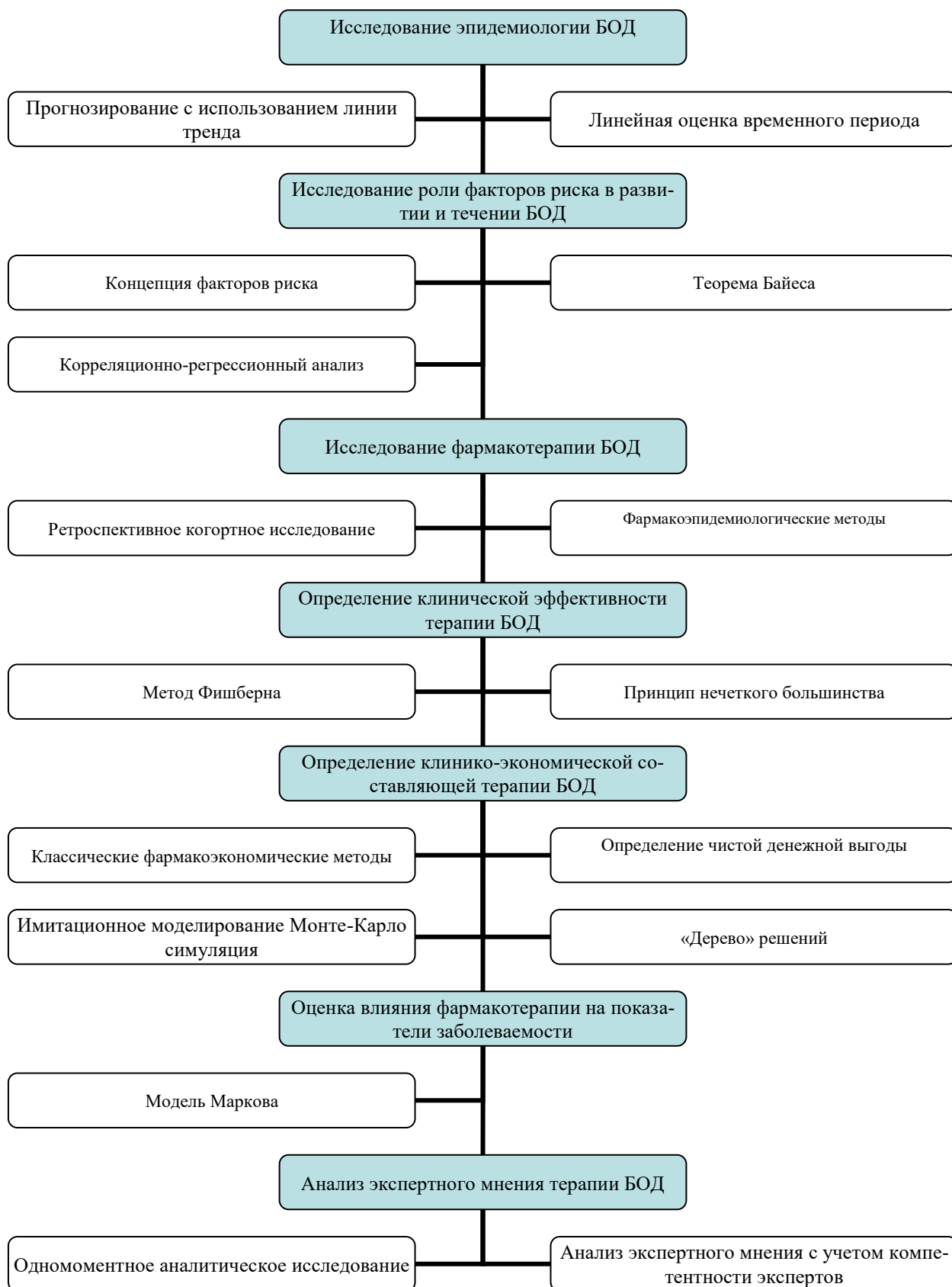


Рисунок 8 – Структура научно-исследовательского модуля программы

Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) – систематическая оценка характеристик (свойств), результатов применения и влияния технологий, использующихся в здравоохранении.

ОТЗ включает оценку последствий применения технологий: прямых, (ожидаемых) и непрямых, нецелевых (побочных) (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Организационная структура оценки технологий здравоохранения

ОТЗ представляет собой изучение последствий от внедрения технологий, оказывающих действие на здоровье человека, населения. Это могут быть технологии и медицинские, и социальные, которые оказывают влияние на здоровье население (запрет курения в общественных местах, введение акцизов на алкогольную продукцию и т. д.).

Более конкретным понятием ОТЗ является оценка медицинских технологий.

Согласно Национальному стандарту Российской Федерации «Оценка медицинских технологий» ГОСТ Р 56044-2014 **медицинские технологии** – методы диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения, профилактики и реабилитации, системы охраны и укрепления здоровья, использующиеся в здравоохранении.

Составной частью оценки медицинских технологий является клинико-экономический анализ.

Клинико-экономический анализ – методология сравнительной оценки двух и более медицинских технологий на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов применения медицинских технологий и затрат на их выполнение.

Согласно Национальному стандарту Российской Федерации «Оценка медицинских технологий» ГОСТ Р 56044-2014 клинико-экономический анализ складывается из анализа эффективности медицинских технологий, анализа затрат при использовании медицинских технологий и оценки экономичности (экономической приемлемости) медицинских технологий.

Оценка экономичности и оптимальности медицинских технологий является областью фармакоэкономического анализа.

Математические методы при проведении оценки медицинских технологий являются перспективным инструментом, позволяющим не только оценить влияние того или иного фактора или групп факторов на течение заболевания у пациента, в популяции, но и сделать прогноз на определенный временной горизонт относительно развития заболевания при использовании различных схем терапии, при введении профилактических мероприятий и т. д.

Разнообразие математических методов велико, их можно использовать на любом этапе определения оптимальных медицинских технологий, а также можно объединить и представить концепцию определения оптимальных медицинских технологий для изучаемой нозологии, включающую ее разностороннее изучение с определением факторов риска в количественном выражении и моделированием влияния терапии (как в клиническом, так и в экономическом аспектах, в долгосрочном периоде) на данные факторы риска (Рисунок 10).

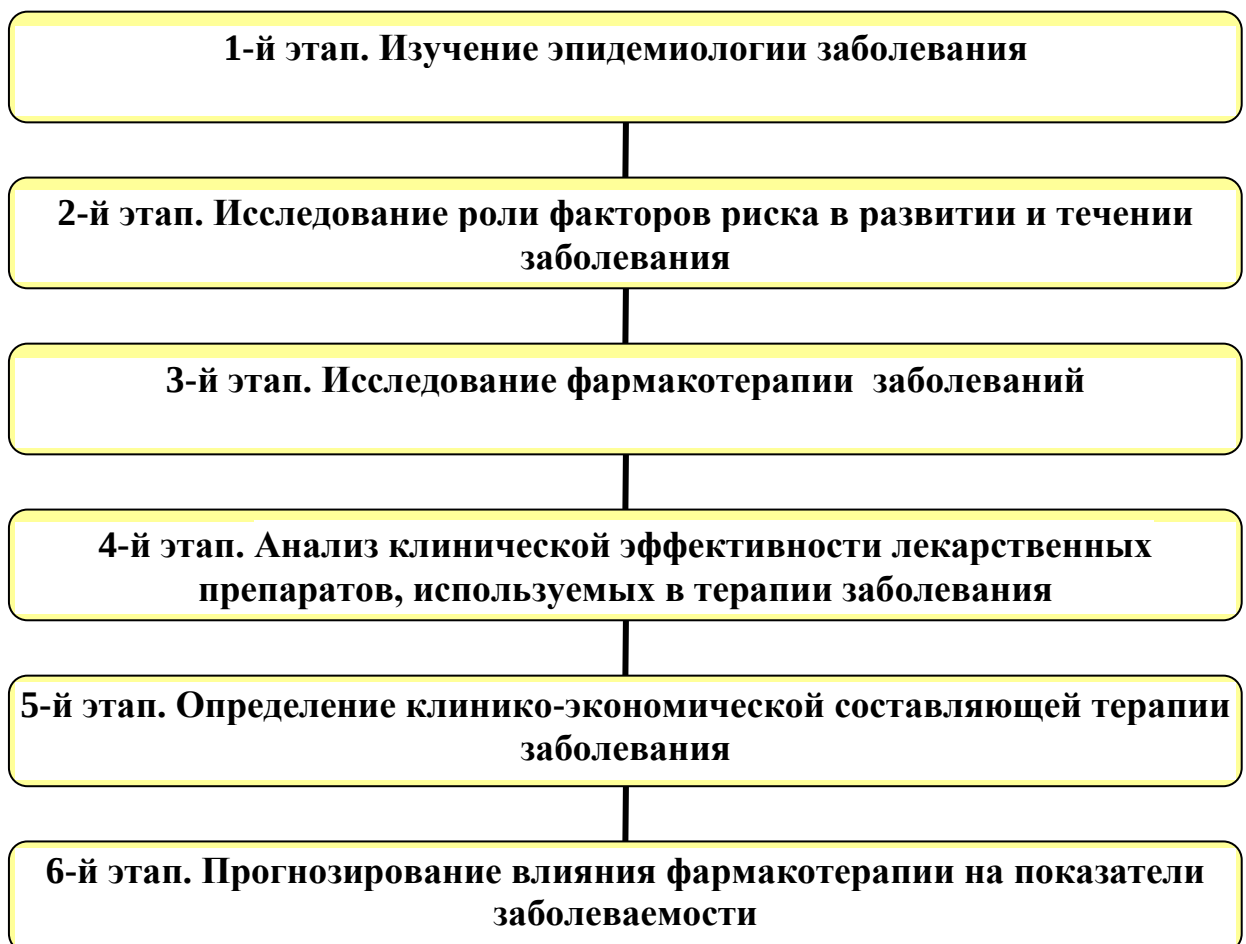


Рисунок 10 – Организационная структура математической составляющей определения оптимальных медицинских технологий

1-й этап. Эпидемиология и структура заболевания

Материалами для исследования являются: статистические отчеты по заболеваемости за 5–10-летний период по стране и региону.

Методы, применяемые на этом этапе: системный анализ; выделение среднего значения распространенности заболевания.

Результатом данного этапа является определение частоты распространенности изучаемой нозологии и представление об актуальности дальнейшего изучения.

2-й этап. Исследование роли факторов риска в развитии и течении заболевания (необходим при оценке медицинских технологий, направленных на какой-либо фактор, воздействие которого влияет на течение, распространенность заболевания).

Материалы исследования. 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.

Методы исследования: концепция определения факторов риска, основанная на определении абсолютного, относительного, атрибутивного и популяционного атрибутивного риска воздействия изучаемого фактора на заболевание; теорема Байеса; корреляционно-регрессионный анализ; метод Фишберна (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура методического обеспечения 2-го этапа (исследование роли факторов риска в развитии и течении заболевания)

<i>Метод</i>	<i>Содержание</i>	<i>Результат</i>
Концепция определения риска	Статистическая оценка влияния фактора риска на течение заболевания. Определение абсолютного, относительного, атрибутивного и популяционного атрибутивного риска воздействия изучаемого фактора на заболевание	<i>Статистически значимо или нет воздействие изучаемого фактора на течение заболевания</i>
Теорема Байеса	Определение причинно-следственной связи в провоцировании заболевания, его обострения либо усугубления (переход в более тяжелую стадию)	<i>Насколько (количественно) наличие фактора усугубляет течение заболевания</i>
Элементы корреляционно-регрессионного анализа	Анализ влияния фактора риска на течение (усугубление) заболевания	<i>Определение количественной зависимости влияния фактора риска на течение (усугубление) заболевания</i>
Метод Фишберна	Сравнение изучаемых факторов риска по распространенности	<i>Распределение изучаемых факторов риска по уровням значимости (высокий, средний, низкий)</i>

3-й этап. Исследование фармакотерапии заболеваний

Материалы исследования. Данные историй болезни пациентов и листов назначений.

Методы исследования: ретроспективное когортное исследование; методы фармакоэпидемиологии (ABC-анализ, анализ количества потребленных DDD, DU90%-анализ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Структура методического обеспечения 3-го этапа (исследование фармакотерапии заболевания)

<i>Метод</i>	<i>Содержание</i>	<i>Результат</i>
Проспективное наблюдение/Ретроспективное когортное исследование терапии	Анализ фармакотерапии. Выделение схем и определение их клинической эффективности	Терапия и ее клиническая эффективность в условиях реальной клинической практики
АВС-анализ	Распределения лекарственных средств по доле затрат на каждое из них в общей структуре расходов от наиболее затратных к наименее затратным в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период с выделением трех групп	Группы наиболее и наименее затратных ЛП в соответствии с их фактическим потреблением
Анализ количества потребленных DDD	DDD (Defined Daily Dose) – расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых. Для регионов рассчитывается количество DDD на 1000 жителей в сутки, для стационаров – количество DDD на 100 койко-дней.	АВС-анализ по DDD для стационара (или региона) с разделением всех (100%) лекарственных средств на 3 группы: группу А – препараты с максимальным показателем DDD на 100 койко-дней (или на 1000 жителей в сутки) – 80% DDD; группу В – 15% DDD; группу С – 5% DDD

4-й этап. Анализ клинической эффективности лекарственных препаратов и их схем, используемых в терапии заболевания

Материалы исследования. Данные, полученные в ходе анализа фармакотерапии на 3-м этапе.

Методы исследования: метод Фишберна, нечеткого большинства, бета-распределение, синтез и анализ (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура методического обеспечения 4-го этапа (анализ клинической эффективности медицинских технологий (лекарственных препаратов и их схем, используемых в терапии заболевания, методов диагностики))

<i>Метод</i>	<i>Содержание</i>	<i>Результат</i>
Метод Фишберна Принцип нечеткого большинства	Распределение ЛП по уровням клинической эффективности (высокий, средний, низкий)	Выделение групп ЛП и их схем высокой, средней и низкой клинической эффективности
Бета-распределение	Сравнение клинической эффективности используемых ЛП и их схем	Графическое представление клинической эффективности ЛП и их схем. Доверительный интервал клинической эффективности ЛП
Синтез и анализ	Сопоставление результатов анализа клинической эффективности используемых лекарственных препаратов и их схем	Определение оптимальных с клинической точки зрения лекарственных препаратов и их схем.

5-й этап. Определение клинико-экономической составляющей терапии заболевания

Материалы исследования. Данные, полученные в ходе анализа фармакотерапии на 3-м этапе. Отпускные цены оптовых поставщиков или закупочные цены МО.

Методы исследования: имитационное моделирование методом Монте-Карло; построение диаграмм «дерево решений» (Таблица 8).

Таблица 8 – Структура методического обеспечения 5-го этапа (определение клинико-экономической составляющей терапии заболевания)

<i>Метод</i>	<i>Содержание</i>	<i>Результат</i>
Имитационное моделирование методом Монте-Карло	При невозможности экспериментировать на реальном объекте используется имитационное моделирование. При использовании метода Монте-Карло в анализе «затраты – эффективность» для каждого из оцениваемых методов лечения строится математическая модель	С помощью модели рассчитывались коэффициенты «затраты – эффективность» для каждого из сравниваемых методов лечения
Построение диаграмм «дерево решений»	Оценка экономической составляющей фармакотерапии заболевания с учетом наступления всех возможных клинических эффектов и дополнительных затрат при отрицательных клинических эффектах	Диаграммы «дерева решений», отражающие среднюю стоимость фармакотерапии, учитывая вероятность наступления положительных и отрицательных клинических эффектов от анализируемых ЛП или схемы терапии

Монте-Карло моделирование позволяет получить значительные данные для клинико-экономической эффективности той или иной медицинской технологии (Рисунок 11).

6-й этап. Прогнозирование течения заболевания

Материалы исследования. 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.

Методы исследования: Модель Маркова (Рисунок 12).

7-й этап. Анализ мнения специалистов о терапии заболевания.

Материалы исследования. Результаты опроса специалистов по вопросам терапии заболевания.

Методы исследования: одномоментное аналитическое исследование по вопросам терапии заболевания; анализ экспертного мнения с учетом компетентности экспертов.



Рисунок 11 – Организационная структура использования данных, полученных в результате моделирования Монте-Карло



Рисунок 12 – Организационная структура использования Марковского моделирования в оценке медицинских технологий

2.2. Структура концепции определения риска

В общем случае концепция рисков рассматривает отношение между лицами, подвергающимися и не подвергающимися воздействию какого-либо фактора. В случае биомедицинских исследованиях, чаще всего анализ рисков проводится в группах лиц с определенной болезнью и не имеющими ее.

Данный подход характерен для клинической эпидемиологии, а в последнее время рассматривается в рамках более широкого понятия «доказательная медицина». Концепция определения рисков строится на определении абсолютного риска в экспонируемой и неэкспонируемой группах (т. е. в группах, подверженных воздействию изучаемого фактора риска и неподверженных), атрибутивного риска, относительного риска, популяционного атрибутивного риска, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида риска и доверительного интервала [35].

Определение роли фактора риска в развитии или течении того или иного заболевания позволяет актуализировать (выявить значимость) проведение оценки различных медицинских технологий в диагностике и терапии заболевания.

Методология определения роли фактора риска состоит из следующих последовательных этапов:

1. **Выделение группы**, экспонируемой изучаемым фактором риска, а также группы, в которой действие изучаемого фактора отсутствует.

2. **Разделение группы**, находящейся под воздействием изучаемого фактора риска, на группу в гипотетическом состоянии (развитие заболевания, к которому предположительно приводит воздействие анализируемого фактора риска) (**a**) и группу, не достигшую гипотетического состояния (**b**).

3. **Разделение группы**, на которую не оказывает действия изучаемый фактор риска, на группу, находящуюся в гипотетическом состоянии (**c**), а также на группу, не достигшую гипотетического состояния (**d**).

4. **Построение таблицы сопряженности** (Таблица 9), которая отражает фактическую зависимость между воздействием анализируемого фактора и развитием гипотетического состояния (заболевания или какой-то из его стадий).

Входными данными для таблицы сопряженности служат данные, полученные в пунктах 2 и 3 данной методики. Расположение строк и столбцов этой таблицы находится в определенном порядке для того, чтобы показатели, рассчитанные из нее в дальнейшем, имели смысл и могли быть корректно интерпретированы. Первая строка отводится для группы, объекты которой имели исследуемый фактор риска. Вторая строка содержит показатели, характеризующие угрозу развития гипотетического состояния среди пациентов без воздействия изучаемого фактора

риска. Исследуемый фактор риска в данной группе отсутствовал. Таким образом, первой является группа, представляющая исследовательский интерес, т. е. та группа, пациенты которой подвергались фактору риска. Во второй строке должны быть результаты, полученные в той группе, с которой будет происходить сравнение эффекта. Аналогично, в первом столбце записывается, сколько раз исследуемое событие было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце – сколько раз оно отсутствовало.

Таблица 9 – Таблица сопряженности

Фактор риска	Гипотетическое состояние, к которому приводит действие фактора риска		Всего
	Да	Нет	
Есть	(a) Группа в гипотетическом состоянии <i>с воздействием</i> изучаемого фактора риска	(b) Группа вне гипотетического состояния <i>с воздействием</i> изучаемого фактора риска	(A) Сумма a + b
Нет	(c) Группа в гипотетическом состоянии <i>без воздействия</i> изучаемого фактора риска	(d) Группа вне гипотетического состояния <i>без воздействия</i> изучаемого фактора риска	(B) Сумма c + d
Всего	(C) Сумма a + c	(D) Сумма b + d	(Q) Сумма A + B или C + D (должны быть одинаковы)

5. **Формирование гипотезы** о том, что изучаемый фактор риска приводит к развитию/формированию гипотетического состояния.

6. **Расчет абсолютного риска (AP)** – частота развития гипотетического состояния *в экспонируемой группе* (подверженной воздействию фактора риска).

$$AP_{\text{э}} = \frac{a}{A}. \quad (1)$$

где $AP_{\text{э}}$ – абсолютный риск в экспонируемой группе,

a – количество пациентов с воздействием изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии,

A – общее количество пациентов с воздействием изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии.

7. **Расчет AP** – частота развития гипотетического состояния *в неэкспонируемой группе* (без воздействия фактора риска).

$$AP_{\text{н}} = \frac{c}{B}, \quad (2)$$

где $AP_{\text{н}}$ – абсолютный риск в неэкспонируемой группе,

c – количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии,

B – общее количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии.

8. Расчет стандартной ошибки AP . В п. 6 и п. 7. получены точечные оценки относительных частот развития гипотетического состояния в группе риска и контрольной группе. Точечные оценки подвержены статистической ошибке, поэтому возможно, что в следующей выборке будут получены другие значения, поскольку рассчитываем эти частоты на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части, приблизительно отражающей свойства популяции. Поэтому далее рассчитывается стандартная ошибка полученных AP , т. е. статистическая ошибка каждой из частот, которая дает представление о точности оценки. Стандартная ошибка определяется по формуле (3).

$$S_{AP} = \sqrt{\frac{AP \times (1 - AP)}{n}}, \quad (3)$$

где S_{AP} – стандартная ошибка абсолютного риска,

AP – абсолютный риск,

n – объем экспонируемой или неэкспонируемой группы, т. е. А или В.

9. Определение 95%-го доверительного интервала (95%-го ДИ) абсолютного риска.

Полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке. Поэтому нужно определить, насколько существенны будут эти изменения, и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомых частот. То есть, какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью, например, 95%. Такой интервал является в статистике 95%-м доверительным интервалом (95%-м ДИ). С практической точки зрения 95%-й доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок дадут значения частот, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы.

$$ДИ_{AP} = AP \pm t \times S, \quad (4)$$

где $ДИ_{AP}$ – доверительный интервал абсолютного риска (95%-й ДИ),

AP – абсолютный риск,

t – критическое значение для уровня статистической значимости. Для 95%-го ДИ $t = 1,96$;

S – стандартная ошибка AP .

В результате будут получены абсолютные показатели развития/формирования гипотетического состояния в группах, находящихся и не находящихся под воздействием фактора риска. Однако, еще неизвестно, насколько существенный вклад вносит фактор риска в данное увеличение? Потому необходим расчет атрибутивного риска.

10. Расчет атрибутивного риска (AmP), который представляет именно ту часть риска (долю) развития гипотетического состояния, которая связана с данным фактором риска и объясняется им.

$$AmP = AP_{\text{э}} - AP_{\text{н}} = \frac{a}{c} - \frac{c}{B}, \quad (5)$$

где AmP – атрибутивный риск,

$AP_{\text{э}}$ – абсолютный риск в экспонируемой группе,

$AP_{\text{н}}$ – абсолютный риск в неэкспонируемой группе,

a – количество пациентов с воздействием изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии,

A – общее количество пациентов с воздействием изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии,

c – количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии,

B – общее количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии.

11. Расчет объединенной оценки доли (особенность статистического анализа). Необходимо для расчета стандартной ошибки.

$$F = C/Q, \quad (6)$$

где F – объединенная оценка доли (статистический показатель),

C – количество пациентов в гипотетическом состоянии с воздействием и без воздействия изучаемого фактора риска,

Q – суммарное количество пациентов согласно таблице сопряженности.

12. Расчет стандартной ошибки AmP .

$$S_{AmP} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right)}, \quad (7)$$

где S_{AmP} – стандартная ошибка атрибутивного риска,

F – объединенная оценка доли (статистический показатель),

A – общее количество пациентов с воздействием изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии,

B – общее количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии.

13. Расчет 95%-го ДИ AmP по формуле (4) п. 9.

Положительные значения 95%-го ДИ AmP свидетельствуют о том, что $AP_{\text{э}} > AP_{\text{н}}$ (воздействие фактора риска увеличивает вероятность наступления события).

Если же 95%-й ДИ AmP включает в себя отрицательные значения и 0, то нельзя говорить о статистически значимой роли изучаемого фактора в развитии/формировании гипотетического события. Согласно концепции факторов риска, в случае, если $AP_{\text{э}} = AP_{\text{н}}$, то воздействие фактора риска не изменяет вероятность наступления гипотетического события. Если же $AP_{\text{э}} < AP_{\text{н}}$, то воздействие фактора риска уменьшает вероятность наступления события.

Методология оценки рисков основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Поэтому, рассчитывая те или иные риски, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости. В свою очередь, зависимость исхода от воз-

действующего фактора может быть резко выраженной. В этом случае статистически достоверная вероятность подобной зависимости обнаруживается при достаточно небольших выборках. Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее вероятности необходимы большие по объему выборки, порой, даже в пределах популяции (например, население конкретного региона).

14. Расчет относительных рисков (OR), с помощью которых можно показать силу связи между воздействующим фактором риска и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается риск развития/формирования гипотетического состояния от наличия изучаемого фактора риска. По формуле (8) рассчитывается OR .

$$OR = \frac{AP_{\text{э}}}{AP_{\text{н}}} = \frac{a/A}{c/B}, \quad (8)$$

где OR – относительный риск,

$AP_{\text{э}}$ – абсолютный риск в экспонируемой группе,

$AP_{\text{н}}$ – абсолютный риск в неэкспонируемой группе,

a – количество пациентов с воздействием изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии,

A – общее количество пациентов с воздействием изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии,

c – количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии,

B – общее количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии.

Если возникновение гипотетического события выше в экспонируемой группе, то отношение $AP_{\text{э}}/AP_{\text{н}}$ будет больше 1, если ниже – то отношение $AP_{\text{э}}/AP_{\text{н}}$ будет меньше 1, если же вероятность наступления гипотетического события в двух группах одинаковая, то их соотношение будет равно 1. Таким образом, согласно гипотезе, с математической точки зрения, необходимо доказать, что отношение показателей развития гипотетического события в двух группах (экспонируемые и неэкспонируемые) больше 1.

15. Расчет стандартной ошибки OR .

$$S_{OR} = \sqrt{\frac{1 - AP_{\text{э}}}{a} + \frac{1 - AP_{\text{н}}}{c}}, \quad (9)$$

где S_{OR} – стандартная ошибка относительного риска,

$AP_{\text{э}}$ – абсолютный риск в экспонируемой группе,

$AP_{\text{н}}$ – абсолютный риск в неэкспонируемой группе,

a – количество пациентов с воздействием изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии,

c – количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии.

Поскольку речь идет о расчетах, производимых на выборке, то необходимо показать статистическую значимость полученного результата.

16. Расчет 95%-го ДИ OP .

$$ДИ_{OP} = OP \pm \text{Exp} \left(\ln \frac{AP_э}{AP_n} \times t \times S \right),$$

где $ДИ_{OP}$ – доверительный интервал относительного риска (95%-й ДИ),
 OP – относительный риск,
 $AP_э$ – абсолютный риск в экспонируемой группе,
 AP_n – абсолютный риск в неэкспонируемой группе,
 t – критическое значение для уровня статистической значимости (для 95%-го ДИ $t = 1,96$),
 S – стандартная ошибка относительного риска. (10)

Возможные (истинные) значения, попадающие в 95%-й ДИ, могут свидетельствовать о следующем:

1. $OP > 1$, то есть, воздействие изучаемого фактора риска увеличивает вероятность развития/формирования гипотетического состояния;
2. $OP = 1$, то есть, воздействие изучаемого фактора риска не изменяет вероятность развития/формирования гипотетического состояния;
3. $OP < 1$, то есть, воздействие изучаемого фактора риска уменьшает вероятность/формирования гипотетического состояния.

17. Расчет популяционного атрибутивного риска, $ПАР$ (англ. population attributable risk, PAR) – абсолютная разница показателей (или риска) во всей популяции и в неэкспонированной группе. $ПАР$ аналогичен AmP , но в отличие от последнего характеризует популяционную составляющую риска и, поэтому, зависит от того, насколько широко распространены факторы риска в данной популяции, $ПАР$ варьирует в зависимости от распространенности фактора риска в популяции.

$$ПАР = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B}, \quad (11)$$

где $ПАР$ – популяционный атрибутивный риск,

C – количество пациентов в гипотетическом состоянии с воздействием и без воздействия изучаемого фактора риска,

Q – суммарное количество пациентов согласно таблице сопряженности,

c – количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в гипотетическом состоянии,

B – общее количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии.

18. Расчет средней ошибки $ПАР$.

$$S_{ПАР} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left(\frac{1}{Q} + \frac{1}{B} \right)}, \quad (12)$$

где $S_{ПАР}$ – стандартная ошибка популяционного атрибутивного риска,

F – объединенная оценка доли (статистический показатель),

Q – суммарное количество пациентов согласно таблице сопряженности,

B – общее количество пациентов без воздействия изучаемого фактора риска в / вне гипотетическом состоянии.

19. Расчет 95%-го ДИ ПАР.

$$ДИ_{ПАР} = ПАР \pm t \times S, \quad (13)$$

$ДИ_{ПАР}$ – доверительный интервал популяционного атрибутивного риска (95%-й ДИ),

$ПАР$ – популяционный атрибутивный риск,

t – критическое значение для уровня статистической значимости (для 95%-го ДИ $t = 1,96$),

S – стандартная ошибка популяционного атрибутивного риска.

Если получены отрицательные значения нижней границы 95%-го ДИ, то по аналогии с AmP данное положение указывает на возможную несостоятельность гипотезы о влиянии изучаемого фактора риска на развитие/формирование гипотетического события. Также подтверждением недостоверности $ПАР$ может являться высокое значение стандартной ошибки, в несколько раз превышающее среднее значение. Как следствие, такие показатели включают в свой диапазон отрицательные значения и 0.

20. Еще одним показателем, являющимся производным от AmP является **индекс потенциального вреда (ИПВ)** или **число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ)**. Если воздействующий фактор предположительно вызывает негативные изменения в состоянии здоровья, то речь идет о **ИПВ**. Если же воздействующий фактор улучшает состояние здоровья (например, новый вид лечения снижает количество рецидивов, введение профилактических мероприятий снижает заболеваемость), имеют в виду **ЧБНЛ**. Оба показателя представляют собой отношение 1 к AmP .

$$ИПВ(ЧБНЛ) = \frac{1}{AmP}, \quad (14)$$

где $ИПВ$ – индекс потенциального вреда,

AmP – атрибутивный риск.

Данная методология отражена нами в ряде публикаций¹.

¹ Жукова О. В., Кононова С. В., Коньшкіна Т. М. Концепция факторов риска в оценке влияния курения на обострения хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. 2015. № 3. С. 23–26; Жукова О. В. Концепция факторов риска в оценке влияния «атипичных» возбудителей на формирование бронхиальной астмы у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом // Российский медицинский журнал. 2016. Т. 22, № 2. С. 77–81; Жукова О. В., Бруснигина Н. Ф., Кононова С. В., Сперанская Е. В., Ефимов Е. И. Математико-статистическая оценка персистирующих возбудителей как факторов риска внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 2. С. 79–82; Olga V. Zhukova, Svetlana V. Kononova, Tatjana M. Konyshkina Role of "atypical" microorganisms on the formation of bronchial asthma in children with acute and recurrent obstructive bronchitis // Asian J. Pharm. Clin. Res. 2017. V.10, iss. 4. P. 239–242.

2.3. Методика использования формул Байеса в определении причинно-следственных связей между фактором риска и развитием события

Формулы Байеса, которые позволяют «переставить причину и следствие»: по известному факту события вычислить вероятность того, что оно было вызвано данной причиной. События, отражающие действие «причин», в данном случае называют гипотезами, так как они – предполагаемые события, повлекшие данное следствие. Безусловную вероятность справедливости гипотезы называют априорной (насколько вероятна причина вообще), а условную – с учетом факта произошедшего события – апостериорной (насколько вероятной оказалась причина с учетом данных о событии).

Формула Байеса (15):

$$p(A/B) = p(B/A) \cdot p(A)/p(B), \quad (15)$$

где $p(A)$ – априорная вероятность гипотезы A ;

$p(A/B)$ – вероятность гипотезы A при наступлении события B (апостериорная вероятность);

$p(B/A)$ – вероятность наступления события B при истинности гипотезы A ;

$p(B)$ – полная вероятность наступления события B .

Если событие A может наступить только при появлении одного из несовместных событий (гипотез) $H_1, H_2, \dots, H_n$, то вероятность события A вычисляется по формуле полной вероятности:

$$p(A) = p(H_1) \cdot p(A/H_1) + p(H_2) \cdot p(A/H_2) + \dots p(H_n) \times p(A/H_n), \quad (16)$$

где $p(H_i)$ – вероятность гипотезы H_i , $\sum p(H_i) = 1$;

$p(A/H_i)$ – условная вероятность события A при выполнении гипотезы H_i ($i = 1, 2, \dots$).

Иллюстрация формулы полной вероятности дает граф с выделенной вершиной (Рисунок 13).

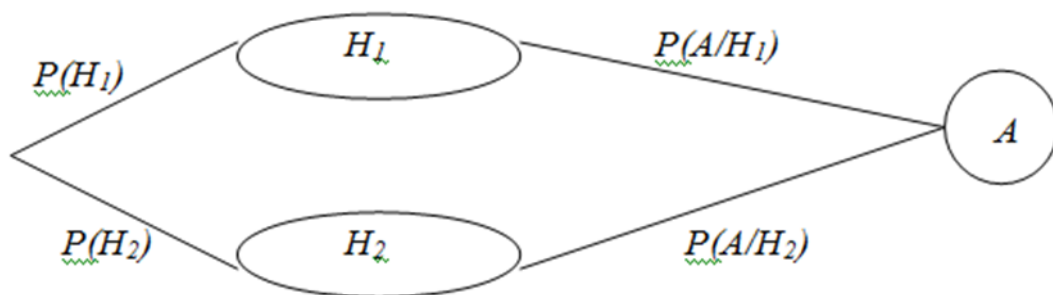


Рисунок 13 – Граф полной вероятности

Полная вероятность события A равна весу всего вероятностного графа с гипотезами. С формулой полной вероятности тесно связана формула Байеса. Если до опыта вероятности гипотез были $p(H_1), p(H_2), \dots, p(H_n)$, а в результате опыта появилось событие A , то с учетом этого события «новые», т. е. условные вероятности гипотез вычисляются по формуле Байеса (17).

$$p(H_i/A) = p(H_i) \cdot p(A/H_i)/p(A), i=1,2,...,n, \quad (17)$$

$$p(A) = \sum_{i=1}^n p(H_i) \cdot p\left(\frac{A}{H_i}\right), \quad (18)$$

где $p(H_i/A)$ - условная вероятность гипотезы,

$p(H_i)$ – вероятность гипотезы H_i , $\sum p(H_i) = 1$,

$p(A)$ – априорная вероятность гипотезы A ,

$p(A/H_i)$ – условная вероятность события A при выполнении гипотезы H_i ($i = 1, 2, \dots$).

Формула Байеса дает возможность «пересмотреть» вероятность гипотез с учетом наблюдавшегося результата опыта. Условная вероятность $p(H_n/A)$ может находиться как отношение веса ветви, проходящей через вершину, соответствующую гипотезе H_n , к весу всего вероятностного графа.

2.4. Элементы корреляционно-регрессионного анализа в определении роли факторов риска

Могут использоваться для оценки влияния изучаемых факторов на формирование тех или иных событий. Линейный регрессионный анализ, заключающийся в подборе графика для набора наблюдений с помощью метода наименьших квадратов, используется для анализа воздействия на отдельную зависимую переменную значений (угроза развития того или иного состояния) независимых переменных (фактор, предположительно или достоверно усугубляющих течение заболевания).

2.4.1. Определение силы корреляционной связи между случайными величинами

Определение силы корреляционной связи основывается на определении коэффициента корреляции между случайными величинами. Коэффициент корреляции – безразмерная величина, его значения лежат в диапазоне от минус 1 до +1.

Корреляционная связь между случайными величинами устанавливается по результатам наблюдений и характеризуется коэффициентом корреляции, который вычисляется по формуле (19).

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}, \quad (19)$$

где r_{xy} – коэффициент корреляции случайных величин X и Y ;

$\bar{x}, \bar{y}$ – средние арифметические значения случайных величин;

n – количество наблюдаемых объектов.

Средние арифметические значения определяются по классическим формулам.

Свойства коэффициента корреляции:

1. Коэффициент корреляции – величина безразмерная; значения ее заключаются в интервале $[-1, +1]$.

2. Если $r_{xy} = 1$, то имеет место функциональная связь между величинами X и Y , если $r_{xy} = 0$ – то линейная связь между величинами отсутствует.

3. Если $r_{xy} > 0$, то имеет место положительная или прямая связь между величинами X и Y , если $r_{xy} < 0$, то связь отрицательная или обратная.

4. Сила корреляционной связи:

а) если $|r_{xy}| < 0,3$, то корреляция считается слабой;

б) если $0,3 \leq |r_{xy}| \leq 0,7$, то корреляция считается умеренной;

в) если $|r_{xy}| > 0,7$, то корреляция считается сильной.

2.4.2. Определение вида регрессионной модели

Вид регрессионной модели обосновывается двумя путями: теоретическим и эмпирическим. В первом случае используются качественные рассуждения о законе связи между исследуемым показателем и каждым из факторов, а также результаты других исследователей по построению аналогичных регрессионных моделей. При эмпирическом подходе выводы о форме связи делаются на основе анализа фактических данных, представленных в виде первичных полей корреляции. Чаще всего для анализа используется линейный вид модели либо модель, которую можно привести к линейному виду путем некоторых преобразований и замены переменных.

Определяя силу корреляционной связи, получается результат, показывающий достоверно или недостоверно исследуемый фактор оказывает влияние на формирование заболевания или состояния.

2.5. Распределение изучаемых факторов риска по уровням значимости (высокий, средний, низкий). Метод Фишберна

В том случае, когда анализируется влияние многих факторов риска, возникает необходимость сгруппировать их по значимости влияния. В этом случае идеально подходит метод Фишберна, который позволяет разделить изучаемые факторы на имеющие высокое, среднее и низкое значения.

2.6. Анализ клинической эффективности лекарственных препаратов и схем фармакотерапии, используемых в терапии заболевания

В настоящее время ФЭА лекарственной терапии является основополагающим и предопределяющим направлением при планировании и определении приоритетных лечебных мероприятий. Использование результатов ФЭА может упорядочить систему назначения ЛП, устранить назначение излишних ЛП. Сравнительная оценка качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения является основной методикой ФЭА.

Определение клинической эффективности лекарственных препаратов, схем лечения является важной задачей при проведении ФЭА. Особенно большое значение приобретает эта задача в связи с широким ассортиментом ЛП, а также значительным количеством генерических препаратов. Сравнение клинической эффективности оригинальных и генерических препаратов возможно при распределении их по так называемым уровням эффективности. Для этого могут быть использованы такие математические методы как метод Фишберна и принцип нечеткого большинства. Также данные способы исследования можно использовать для сравнения ЛП различных групп и классов в терапии заболевания.

Проведение двух методов по определению, к какому уровню клинической эффективности относится ЛП, повышает значимость полученных результатов. Данная методология отражена в ряде наших публикаций¹.

2.6.1. Бета-распределение в сравнении клинической эффективности используемых лекарственных препаратов и схем фармакотерапии

Клинический исход антибиотикотерапии в данном исследовании предполагал два варианта: 1) положительный клинический эффект (выздоровление), 2) отрицательный клинический эффект. Мы предполагаем, что все экспериментальные данные являются множеством случайных чисел, подчиняющихся определенным статистическим распределениям. Для расчета вероятности наступления клинического исхода использовано бета-распределение.

Бета-распределение обычно применяется при описании вероятностей для массива биномиальных данных (типа «болен – здоров»). Бета-распределение в теории вероятностей и статистике представляет двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Оно ограничено интервалом от 0 до 1 и характеризуется двумя параметрами α и β . Параметры бета-распределения вычисляются на основе имеющихся экспериментальных данных. Если данные представлены для выборки из n событий (пациентов, для которых применялся исследуемый лекарственный препарат), при этом число успешных реализаций равно r (количество положительных клинических исходов при использовании исследуемого антибиотика), то параметры α и β определяются как $\alpha = r$, $\beta = n - r$. Таким образом, бета-распределение соответствует поставленным задачам. На основе бета-распределения с заданными для каждого из антибиотика параметрами генерировались выборки, содержащие по 1000 случайных реализаций (показателей клинической эффективности).

¹ Жукова О. В. Использование метода Фишберна и принципа нечеткого большинства в оценке клинической эффективности антибиотикотерапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2014. № 3-4. С. 37–41; Olga V. Zhukova, Svetlana V. Kononova, Tatjana M. Konyshkina Fishburne's method and the classical method of phar-macoeconomic analysis in the evaluation of antibiotic treatment of acute and recurrent bronchitis in children // Int J Pharm Pharm Sci. 2015. Vol. 7, iss. 11. P. 185–190; Жукова О. В., Конышкина Т. М. Метод Фишберна – метод оценки клинической эффективности лекарственных препаратов // Фармация и фармакология. 2015. № 5 (12). С. 42–46.

Однако полученные в результате моделирования значения могут измениться при расчете на другой выборке. Поэтому на следующем этапе исследования нами было определено, насколько существенны будут эти изменения, 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%. Такой интервал является в статистике 95%-м доверительным интервалом.

С практической точки зрения 95% доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок использования лекарственного препарата при изучаемой нозологии дадут значения клинической эффективности, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы. Для этого была определена площадь под кривой бета-распределения клинических исходов для анализируемых ЛП, применяемых в лечении. После чего отсекали по 2,5% площади справа и слева.

Данная методика представлена в публикациях¹.

¹ 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) // Сеченовский вестник. 2017. № 2 (28). С. 67–72.

2.6.2. Имитационное моделирование методом Монте-Карло

Монте-Карло моделирование – общее название группы численных методов, основанных на получении большого числа реализаций стохастического (случайного) процесса, который формируется таким образом, чтобы его вероятностные характеристики совпадали с аналогичными величинами решаемой задачи.

С помощью модели возможно рассчитать коэффициенты «затраты – эффективность» для сравниваемых медицинских технологий.

В качестве входных данных в модели были взяты затраты на антибиотикотерапию, а также вероятности наступления клинических исходов при разных способах лечения. Клинический исход антибиотикотерапии в данном исследовании предполагал два варианта: 1) положительный клинический эффект (выздоровление), 2) отрицательный клинический эффект. Все экспериментальные данные являются множеством случайных чисел, подчиняющихся определенным статистическим распределениям. Для расчета вероятности наступления клинического исхода использовано бета-распределение (что описано выше), а для описания издержек – гамма-распределение.

Для описания затрат применялось гамма-распределение. Гамма-распределение в теории вероятностей – это двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Данный выбор был обоснован тем, что гамма-распределение определено и непрерывно на интервале от 0 до бесконечности, который подходит для описания затрат.

На основе бета- и гамма-распределений с заданными для каждого из антибиотика параметрами генерируются выборки, содержащие по 100, 1000, 10 000 и т. д. случайных реализаций. На основе полученных выборок выполняется расчет коэффициентов «затраты – эффективность». Полученное множество точек представляется на графике в виде облака распределений. Графики были получены в интерфейсе программы MathCAD 14.0. Некоторые авторы предлагают использовать MS Excel для подобных расчетов (Крысанов И. С. Фармакоэкономика, 2008). Работа в MathCAD связана с большей быстротой выполнения расчетов. Однако сложности тоже присутствуют – необходимо знание элементов программирования. Данная методология представлена нами в ряде публикаций¹.

2.6.3. Построение диаграммы «дерево решений» при проведении клинико-экономической оценки медицинских технологий

Для определения средней стоимости схемы лечения использовали метод моделирования «дерево решений». Для проведения анализа необходимо построение диаграммы (Рисунок 14).

¹ Жукова О. В., Кононова С. В. Математическое моделирование клинико-экономической эффективности и определение чистой денежной выгоды от использований медицинских технологий (на примере антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита) // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. № 4. С. 94–99.

Ветвью является анализируемая схема лечения. Каждая ветвь «дерева решений» заканчивается клинически значимым результатом, в нашем случае это – «значительное улучшение», «отсутствие положительной динамики». Вероятности каждого клинического исхода исчислялись в виде десятичной дроби (в интервальной шкале от 0 до 1), в результате чего сумма вероятностей ветвей каждого порядка должна составлять единицу.

Помимо вероятности наступления, для каждого клинически значимого исхода указывается стоимость данного исхода.

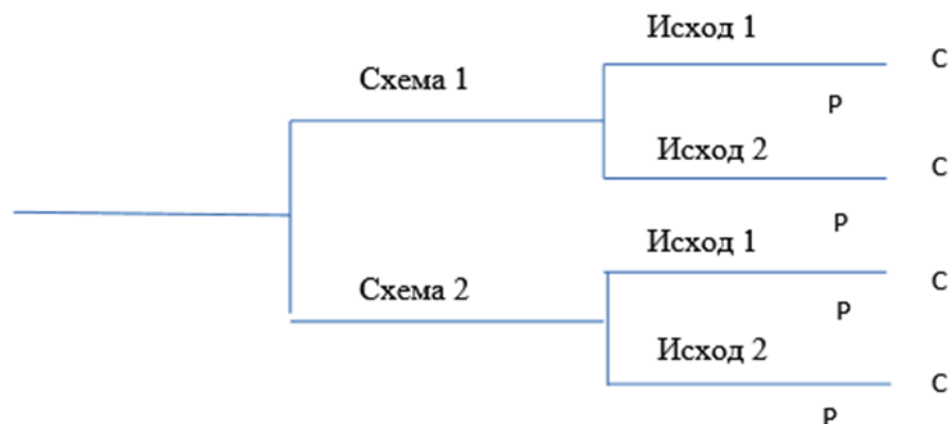


Рисунок 14 – Пример «дерева решений» для анализа средней стоимости схемы лечения

Стоимость для альтернативных схем терапии путем последовательного перемножения значения вероятностей по каждой ветви сверху вниз и последующего умножения полученного итогового значения вероятности на величину значимости исхода, представленную в конце ветви.

Стоимость лечения рассчитывается путем умножения средней дозы препарата (мг, г, МЕ) на кратность введения, на среднюю продолжительность курса (дни) и на стоимость 1 единицы дозы лекарственного препарата (руб.):

$$COST = \text{ср. доза} \cdot \text{кратность введения} \cdot \times \\ \text{средняя продолжительность курса} \cdot \times \text{стоимость 1 г ЛП}.$$

Затраты в состоянии «выздоровление» от использованной схемы лечения и затраты в состоянии «отсутствие клинического эффекта» лечения будут отличаться. Различие связано с тем, что при отсутствии положительной динамики пациентам назначаются дополнительные лекарственные препараты до достижения положительного эффекта. Данное обстоятельство увеличивает стоимость терапии. Аналогично строится Таблица 1 для определения средней стоимости ЛП, назначаемых дополнительно к стартовой схеме лечения. Полученные значения складываются со средней стоимостью стартовых схем. В итоге получается средняя стоимость схемы лечения при отрицательных клинических эффектах.

Данная методика на примере оценки стоимости терапии обострения БА представлена нами в открытой печати¹.

2.6.4. Марковское моделирование в прогнозировании течения заболевания

Математическое моделирование позволяет определить эффективность и затраты используемых в ретроспективном исследовании схем терапии с учетом осложнений и сохраненных лет качественной жизни (без перехода заболевания в хроническую форму и развития) в расчете на многолетнюю перспективу.

Марковское моделирование используется в том случае, если время наступления события не определено или может повлиять на результат. Модель Маркова, представляющая собой математическую модель, строится из состояний и вероятностей перехода из одного состояния в другое в течение данного временного интервала, и определяет особенности течения и исходов заболевания, используя клинические данные пациента. Модель Маркова широко применяется при исследовании хронических заболеваний. Марковские модели были разработаны с применением MS Excel 2010. Использование Марковских моделей для оценки клинического и экономического результатов лечения нами описано в ряде публикаций².

2.6.5. Оценка экономического бремени заболевания на систему здравоохранения

Для оценки экономического бремени на систему здравоохранения, связанного с количеством случаев госпитализации пациентов использовали методику расчета одного случая госпитализации в соответствии с клинико-статистическими группами (КСГ) для пациентов с ХОБЛ (20).

$$C_j = BC \times KZ_j \times PK \quad (20)$$

где C_j – стоимость одного случая госпитализации в стационаре по КСГ (j соответствует st27.011 «ХОБЛ, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь»);

BC – размер средней стоимости законченного случая лечения (базовая ставка);

KZ_j – коэффициент относительной затроемкости по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации;

ПК – поправочный коэффициент оплаты КСГ.

BC составила 22 654, 19 руб., KZ_j – 0,89 согласно Тарифному соглашению в сфере обязательного медицинского страхования на территории Нижегородской области на 2020 год от 30.12.2019 г. (URL: <https://www.tfoms.nnov.ru/index.php?id=1473> (дата обращения: 11.07.2020)).

¹ Жукова О. В., Кононова С. В. Стоимость противоастматической терапии у детей в стационаре // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017. № 3. С. 76–80.

² Жукова О. В., Кононова С. В., Коньшкіна Т. М., Федосеев В. Б. Прогнозирование формирования бронхиальной астмы и связанных с этим затрат у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом // Здравоохранение Российской Федерации. 2015. Т. 59. № 1. С. 30–35; Жукова О. В., Кононова С. В., Коньшкіна Т. М. Модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом // Сибирский медицинский журнал. 2016. № 6. С. 22–27.

ПК представляет собой произведение управленческого коэффициента по КСГ (равен 1), коэффициента уровня оказания стационарной медицинской помощи в медицинской организации (равен 1) и коэффициента сложности курации пациента (равен 1).

2.7. Анализ мнения специалистов о терапии заболевания

Материалом исследования явились 68 анкет экспертов. В исследовании приняли участие 68 врачей-педиатров. В данную группу входили детские отоларингологи, пульмонологи, аллергологи и педиатры, работающие как в стационаре, так и в амбулаторном звене.

Анкета экспертов включала в себя определение профессиональной компетентности эксперта, которая в свою очередь включала такие показатели, как стаж работы, занимаемую должность, квалификационную категорию, ученую степень (Таблица 10).

Таблица 10 – Профессиональные данные эксперта

<i>Показатели</i>	<i>Баллы</i>
<i>Стаж работы</i>	
До 5 лет	1
5–10 лет	2
11–20 лет	3
21–30 лет	4
> 30 лет	5
<i>Занимаемая должность</i>	
Врач	1
Заведующий отделением	2
Заместитель главного врача	3
Главный врач	4
<i>Квалификационная категория</i>	
Не имею	1
2-я	2
1-я	3
Высшая	4
<i>Ученая степень</i>	
Не имею	1
Кандидат медицинских наук	2
Доктор медицинских наук	3

По итогам была определена профессиональная компетентность эксперта по формуле (20).

$$K = C + D + K_v + Y, \quad (20)$$

где K – профессиональная компетентность эксперта;

C – стаж работы эксперта;

D – должность, занимаемая экспертом;

K_v – квалификационная категория эксперта;

Y – ученая степень эксперта.

Оценка лекарственных препаратов проводилась экспертами по балльной системе. Респондентам были предложено проставить баллы от 1 до 3 (1 – низкая клиническая эффективность; 2 – средняя клиническая эффективность; 3 – высокая клиническая эффективность) каждому из используемых за анализируемый период антибиотиков.

После чего определялась оценка каждого антибиотика каждым экспертом с учетом его компетентности по формуле (21).

$$C_{ij} = a_{ij} \cdot k_j, \quad (21)$$

где C_{ij} – оценка i -го антибиотика j -м экспертом с учетом его компетентности,

a_{ij} – оценка i -го антибиотика j -м экспертом в баллах,

k_j – компетентность j -го эксперта.

Затем определялась средневзвешенная оценка по каждому антибиотику по формуле (22).

$$C = \frac{\sum C_{ij}}{\sum k_j}, \quad (22)$$

где C – средневзвешенная балльная оценка по каждому антибиотику,

$\sum C_{ij}$ – сумма оценок i -го антибиотика j -м экспертом,

$\sum k_j$ – сумма компетентности экспертов, включенных в исследование.

Далее была проведена группировка результатов, т.е. разбивка антибиотиков по группам с учетом компетенций всех специалистов. Для этого были определены границы уровней клинической эффективности. По формуле (23) была определена величина интервала (шаг) между уровнями.

$$h := \frac{X_{max} - X_{min}}{k}, \quad (23)$$

где X_{max} , X_{min} – наибольшее и наименьшее значение средневзвешенной оценки антибиотиков;

k – число уровней клинической эффективности ($k = 3$)

Низкий уровень клинической эффективности $< (X_{min} + h)$.

Средний уровень клинической эффективности $(X_{min} + h) + h$.

Высокий уровень клинической эффективности $> (X_{min} + h) + h$.

2.8. Материалы исследования

В ходе проведения работы анализировались 4526 объектов исследования. Данными для исследования послужили медицинская документация; статистическая отчетность о состоянии здоровья населения по бронхолегочным заболеваниям; перечень тарифов на оказание медицинских услуг; товарные накладные оптовых дистрибьюторов ЛП. Материалами для исследования послужили данные 117 историй болезни пациентов (из них – 51,3% мужчин, 48,7% – женщин) с ВП, госпитализированные в ГКБ № 5 г. Нижнего Новгорода в 2015 г.; 48 историй болезни пациентов с ВП, госпитализированных в Приволжский окружной медицинский центр, г. Нижний Новгород, в 2016 г.; 166 истории болезни пациентов, госпитализированных в стационары МО Нижегородской области по факту обострения ХОБЛ в период с 2009 по 2012 гг.; данные 608 историй болезни детей и подростков, госпитализированных в НОДКБ г. Нижнего Новгорода в 2013–2014 гг. по факту обострения БА; 2519 историй болезни детей и подростков с острым бронхитом с бронхоспазмом, госпитализированных в стационары МО Нижнего Новгорода в период с 2008 по 2015 гг.

Возраст пациентов с ВП, госпитализированный в ГКБ № 5 в 2015 г. составил от 21 до 91 года (Таблица 11). Диагноз был подтвержден клинико-лабораторно (рентгенологические, бактериологические исследования при поступлении). Как показывает проведенное исследование, заболевание наиболее распространено среди лиц старше 60 лет.

Таблица 11 – Распределение пациентов по возрастам

	<i>21–40 лет</i>	<i>41–60 лет</i>	<i>Старше 60 лет</i>
Количество, % (чел.)	20 (17,1%)	25 (21,3%)	72 (61,6%)

Средняя степень тяжести ВП была диагностирована в 72,65% (85 пациентов), тяжелая степень – в 27,35% (32 пациента).

Проведенный анализ показал, что количество пациентов с сопутствующими патологиями выше в 5,5 раз относительно пациентов без сопутствующих патологий (Таблица 12). Пациентами без сопутствующих патологий являются лица, относящиеся к возрастной категории от 21 до 40 лет, а пациенты с сопутствующими патологиями входят в оставшиеся две категории (от 41 до 60 и старше 60).

Таблица 12 – Количество пациентов с сопутствующими патологиями

	<i>Количество, % (чел.)</i>
Пациенты с сопутствующими патологиями	84,6% (99)
Пациенты без сопутствующих патологий	15,4% (18)

Клиническая эффективность лечения по данным историй болезни оценивалась как: выздоровление 37,6% (44 пациента) и улучшение 62,4% (73 пациента).

Проводили ретроспективный клинико-фармакологический анализ АМТ. Данными служили истории болезни стационарных больных с ВП. Анализировали частоту назначения антимикробных препаратов (АМП), их клиническую эффективность. Полученные данные по частоте назначения АМП сравнивали со стандартами специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести и тяжелой степени тяжести с осложнениями.

Анализ стоимости АМТ ВП проводили путем определения средней стоимости курса АМП или их схем. Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, т. к. все включенные в исследование пациенты находились в терапевтическом отделении по поводу основного заболевания и прямые немедицинские затраты (транспортирование пациента в МО, питание и др.) были приняты как одинаковые во всех группах.

В исследование включены все пациенты (48 историй болезни пациентов с ВП, госпитализированных в ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр (ПОМЦ) ФМБА России г. Нижнего Новгорода в 2016 г.), госпитализированные в стационар за анализируемый период. Терапия ВП осуществлялась в соответствии со стандартами лечения.

Возраст пациентов составил от 22 до 84 лет ($54,79 \pm 17,49$). Диагноз был подтвержден рентгенологическими исследованиями при поступлении.

Средняя степень тяжести ВП была диагностирована в 41,67% (20 пациентов), тяжелая форма ВП – в 58,33% (28 пациентов). У 72,92% пациентов имела сопутствующая патология, из них у 42,86% пациентов – острые или хронические заболевания дыхательной системы (острый бронхит, гайморит, синусит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма).

Клиническая эффективность лечения оценивалась по данным историй болезни на основании оценки лечащего врача как выздоровление или улучшение.

На основании данных историй болезни стационарных больных с ВП был проведен ретроспективный анализ АМТ.

Материалами для исследования служили данные историй болезни пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ (166 пациентов) в период с 2009 по 2012 гг. Количество обострений составило 2 и более в течение года. Пациенты для определения влияния курения на развитие обострений были разделены на две группы: курящие ($N = 110$) и некурящие ($N = 56$).

В ходе выполнения работы был проведен анализ историй болезни 608 детей, госпитализированных в стационар медицинской организации г. Нижнего Новгорода связи с обострением БА в 2014–2015 гг.

Возраст пациентов составил от 1 года до 17 лет. Средний возраст пациентов в 2014 г. составил $9,08 \pm 4,52$ лет, в 2015 г. – $8,90 \pm 4,24$. Количество мальчиков, госпитализированных в анализируемый период, превысило количество девочек в 2,5 раза (71,4% и 28,6%, соответственно).

На основании данных историй болезни 336 пациентов с БА (315 пациентов со средней степенью, 21 – с тяжелой степенью) был проведен полный фармакоэпидемиологический анализ терапии отдельно для тяжелой и отдельно – для средней степени БА.

Анализировали данные 2519 листов назначений лекарственных препаратов из историй болезней. Анализ проводился в период с 2008 по 2014 гг. в трех медицинских центрах Нижнего Новгорода (Российская Федерация). У 31,0% пациентов антибиотики не назначались. В исследование были включены истории болезни 1604 пациентов, у которых проводилась антибиотикотерапия. Также из исследования были исключены данные историй болезни пациентов, у которых антибиотикотерапия вызвала побочные эффекты в виде аллергических реакций (5,3%). Случаев дисбиоза не было отмечено вследствие того, что антибиотикотерапия проводилась на фоне пробиотиков.

В проведенном исследовании количество мальчиков, перенесших острый бронхит, сопровождающийся бронхоспазмом, превышает количество девочек в 1,5 раза. Повышенный риск развития острого бронхита, сопровождающегося бронхоспазмом у мальчиков относительно девочек обусловлен более узкими дыхательными путями, повышенным тонусом гладкой мускулатуры бронхиального дерева и более высоким уровнем Ig E.

Наибольшее количество случаев осложненного бронхита с бронхоспазмом приходится на детей в возрасте до 6 лет (Таблица 13). Этот факт объясняется не до конца сформированной иммунной системой детского организма, подверженностью простудным заболеваниям и развитием на их фоне бронхита, часто с бронхообструкцией.

Таблица 13 – Распределение пациентов по возрастам

	<i>0–1 года</i>	<i>1–3 года</i>	<i>3–6 лет</i>	<i>> 6 лет</i>
Количество пациентов (%)	663 (41,3%)	550 (34,3%)	312 (19,5%)	79 (4,93%)

Выбор стартового препарата осуществлялся эмпирически с учётом вероятной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к антимикробным препаратам. Показанием к назначению антибиотиков при остром бронхите у детей являются: выраженные симптомы интоксикации, гипертермия дольше трех дней, наличие обструктивного синдрома и клинической картины бронхита, ранний возраст больных, затяжное течение заболевания. Сопутствующие заболевания (отит, синусит, тонзиллит) отмечались в 32,6% (2008 г.), 27,5% (2009 г.), 32,3% (2010 г.), 30,7% (2011 г.), 29,8% (2012 г.), 29,2% (2013 г.), 31,2% (2014 г.). Количество детей, имеющих рецидив бронхообструкции составило 40,7%.

Материалами для исследования также служили данные по выделению патогенов, являющихся причиной бронхолегочных заболеваний. Данные получены Нижегородским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. И. Н. Блохиной (согла-

шение о сотрудничестве между ННИЭМ им. И. Н. Блохиной и НижГМА от 01.12.2015). Предоставлены данные по 828 объектам исследования.

В работе использованы результаты обследования 701 ребенка г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области в возрасте от 15 дней до 16 лет с рентгенологически и клинически подтвержденными диагнозами: ВП, ОБ, за период с 2005 по 2014 гг. В контрольную группу входили 127 практически здоровых детей разных возрастов. Все лица из контрольной группы не имели клинических признаков воспалительных заболеваний респираторного тракта на момент обследования и в течение предыдущего обследования месяца. Материалом для исследования у больных служили мокрота, мазки из ротоглотки, кровь, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), у детей первого года жизни – слюна, у здоровых – мазки из ротоглотки. Отбор материала осуществлялся в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» в процедурных кабинетах стационаров и поликлиник. Выделение ДНК из биологических субстратов проводили с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб Б», пробы мокроты подвергались предобработке с помощью реагента «Муколизин» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Детекцию *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I/II* *C. pneumoniae* осуществляли методом ПЦР с использованием тест систем производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора и ООО «Изоген» (г. Москва) согласно инструкциям по их применению. Амплификацию проводили на приборах «Терцик МС-2» (ДНК-технология, г. Москва) или «My Cycler» (Bio-Rad, США). Чувствительность тест систем «Ампли Сенс» и «GenePak DNA PCR test» – не менее 1×10^3 – 5×10^3 бактериальных клеток или ДНК-содержащих вирусных частиц на миллилитр клинического образца. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Microsoft office (Excel), пакета статистических программ Statz, Statistica 6.0. Достоверность различий определяли общепринятым методом расчета ошибки среднего (m) и показателя существенности и вероятности (t). Данные использовались для определения количественной связи между инфицированностью «персистирующими» возбудителями детей и возможностью развития воспалительных заболеваний респираторного тракта, таких как ВП и острый бронхит (ОБ) на основании концепции рисков.

Также в работе использовались результаты обследования 172 пациентов в возрасте от 18 до 30 лет, находящихся на стационарном лечении с рентгенологически и клинически подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония» различной степени тяжести. Материалом для исследования служили: мокрота, кровь, бронхоальвеолярный лаваж. Отбор, транспортировка материала были проведены в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Исследования осуществляли методом ПЦР: традиционная ПЦР, ПЦР минипулов, ПЦР-РВ. Используются тест-системы «Ампли-Сенс» производства ЦНИИЭ (г. Москва), Gene Pak DNA PCR производства ООО «Изоген».

Проводился поиск следующих инфекционных агентов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila psittaci*, *Adenovirus*, *Herpes simplex I/II*, *Cytomegalovirus*. Чувствительность тест-систем согласно паспортным данным составляет 1000 клеток или вирионов в 1 мл. Статистическая обработка представленных данных выполнялась на персональном компьютере с использованием прикладных программ Statz, Statistica 6.0.

Данные использовались для определения весовых коэффициентов каждого из анализируемых этиологических агентов (типичных и «атипичных» бактериальных возбудителей) с последующим их распределением по уровням удельного веса в этиологической структуре внебольничной пневмонии у взрослого населения Нижегородской области использовали метод Фишберна.

Материалом для анализа послужили результаты одномоментного аналитического исследования врачей относительно АБТ острого бронхита с бронхоспазмом у детей в условиях стационара (68 анкет).

Глава 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ

Материалами для исследования послужили статистические отчеты по заболеваемости за 5-летний период по стране и региону.

На этом этапе исследования применялись методы: системный анализ; выделение среднего значения распространенности заболевания; прогнозирование на основании линии тренда.

Результатом данного этапа вылилось определение частоты распространенности изучаемой нозологии и представление об актуальности дальнейшего изучения.

Использование математических и информационных методов может значительно повысить качество оказания медицинской помощи. Применение информационных технологий в настоящее время становится одним из ведущих факторов развития медицины. Однако не разработаны математические модели и вычислительные алгоритмы мониторинга, прогнозирования распространенности, развития и профилактики различных нозологий.

Прогнозирование заболеваемости, а также перехода в более тяжелые формы является важной задачей при принятии административных решений организаторами здравоохранения. Данные показатели также необходимы при планировании лекарственного обеспечения.

В главе представлены методика прогнозирования заболеваемости по классу болезней – болезни органов дыхания на основании уравнения тренда, а также методика линейного прогнозирования изменения показателя ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ как следствие изменения степени тяжести заболевания на временном горизонте в 10 лет.

3.1. Прогнозирование заболеваемости на примере болезней органов дыхания в медико-фармацевтических исследованиях с использованием линии тренда

Болезни органов дыхания занимают первую позицию среди основных классов болезней (приложение А), составляя ~41% в общей структуре заболеваемости населения (https://gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav, Данные Минздрава России, расчет Росстата) (Таблица 14).

Таблица 14 – Распространенность болезней органов дыхания в общей структуре заболеваемости населения России по данным Минздрава в 2000–2015 гг. (расчет Росстата)

Год	Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2015 гг. (зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) (Данные Минздрава России, расчет Росстата), тыс. чел.	Болезни органов дыхания, тыс. чел.	Болезни органов дыхания в общей структуре заболеваемости, %
2000	106328	46170	43,42
2001	104322	43012	41,23
2002	106742	43005	40,29

Год	Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2015 гг. (зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) (Данные Минздрава России, расчет Росстата), тыс. чел.	Болезни органов дыхания, тыс. чел.	Болезни органов дыхания в общей структуре заболеваемости, %
2003	107385	44560	41,50
2004	106287	41946	39,46
2005	105886	41915	39,59
2006	108842	42338	38,90
2007	109571	42958	39,21
2008	109590	43221	39,44
2009	113877	48148	42,28
2010	111428	46281	41,53
2011	113922	48437	42,52
2012	113688	47381	41,68
2013	114721	48568	42,34
2014	114989	48708	42,36
2015	113927	49464	43,42

При этом наблюдается тенденция по увеличению количества впервые в жизни установленных болезней органов дыхания (Рисунок 15).

Болезни органов дыхания стабильно занимают одно из ведущих мест также в структуре заболеваемости детского населения (Рисунок 16). При этом имеет место тенденция роста количества больных с диагнозом, установленным впервые в жизни, т.е. с каждым годом у большего количества детей в РФ регистрируются болезни органов дыхания.



Рисунок 15 – Количество случаев болезней органов дыхания, впервые выявленных в 2000–2015 гг.

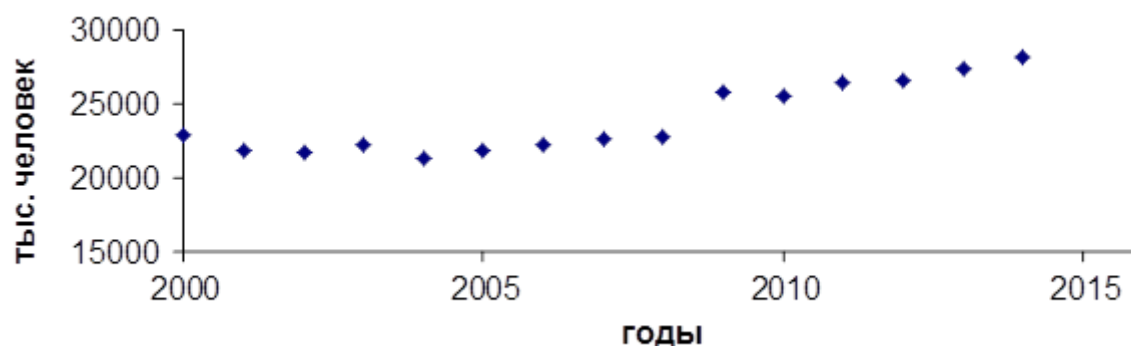


Рисунок 16 – Заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет болезнями органов дыхания в 2000–2015 гг. в РФ (зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) (https://gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav, данные Минздрава России, расчет Росстата)

Для Нижегородской области характерна общероссийская тенденция увеличения случаев заболеваний органов дыхания (Рисунок 17).

В структуре общей заболеваемости детей болезни органов дыхания занимают более 50% (Таблица 15). При этом для Нижегородской области за последнее десятилетие отмечается стабильное превышение болезней органов дыхания в общей структуре заболеваемости на ~3–5%.

Данные официальной статистики по количеству случаев болезней органов дыхания послужили материалами для прогнозирования количества случаев болезней органов дыхания среди детского населения РФ и Нижегородской области.

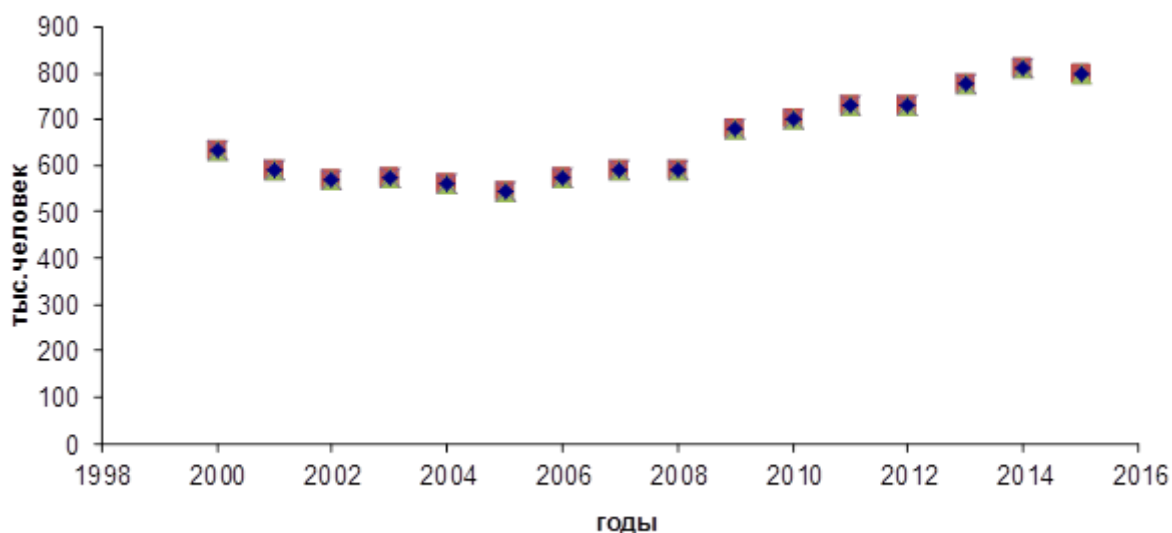


Рисунок 17 – Заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет болезнями органов дыхания в 2000–2015 гг. в Нижегородской области (зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) (<https://nizhstat.gks.ru>, данные Минздрава Нижегородской области, расчет Нижегородстата).

Таблица 15 – Болезни органов дыхания у детей в возрасте от 0 до 14 лет в общей структуре всех болезней в РФ в целом и в Нижегородской области

Годы	Болезни органов дыхания в общей структуре заболеваемости, %	
	в РФ	в Нижегородской области
2000	60,04	63,86
2001	59,11	61,38
2002	57,19	62,12
2003	59,76	63,64
2004	58,53	61,96
2005	59,13	61,37
2006	59,48	61,15
2007	59,35	61,63
2008	59,36	61,45
2009	62,58	64,85
2010	62,36	65,09
2011	62,92	65,95
2012	62,47	66,42
2013	63,36	68,26
2014	63,79	69,25
2015	65,18	70,42

Прогнозирование проводили на основании анализа математической функции, описывающей линию тренда имеющейся тенденции.

Прогнозирование по обычному графику зачастую очень сложно или практически невозможно, так как его (R^2) будет близок к нулю. Поэтому используют линию тренда. Линии тренда представляют собой геометрическое отображение средних значений анализируемых показателей, полученное с помощью какой-либо математической функции. Выбор функции для построения линии тренда обычно определяется характером изменения данных во времени.

Коэффициент детерминации принимает значения от 0 до 1. Чем ближе значение коэффициента к 1, тем сильнее зависимость. При оценке регрессионных моделей это интерпретируется как соответствие модели данным. Для приемлемых моделей предполагается, что коэффициент детерминации должен быть хотя бы не меньше 50% (в этом случае коэффициент множественной корреляции превышает по модулю 70%). Модели с коэффициентом детерминации выше 80% можно признать достаточно хорошими (коэффициент корреляции превышает 90%). Значение коэффициента детерминации 1 означает функциональную зависимость между переменными.

Основная проблема применения R^2 заключается в том, что его значение увеличивается (не уменьшается) от добавления в модель новых переменных, даже если эти переменные никакого

отношения к объясняемой переменной не имеют. Поэтому сравнение моделей с разным количеством факторов с помощью коэффициента детерминации некорректно.

Процесс построения линии тренда состоит из трех этапов: ввод в Excel исходных данных, построение графика, выбор линии тренда и ее параметров.

1. Создание в интерфейсе Excel таблицы с исходными данными (Таблица 16). Исходными данными в нашей работе были данные заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет по болезням органов дыхания в 2001–2015 гг. (цифры отражают, сколько зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) в РФ в целом и в Нижегородской области.

Таблица 16 – Заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет по основным классам болезней в 2001–2015 гг. (зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни)

Год	Количество случаев болезней органов дыхания на тыс. человек	
	в Нижегородской области	в РФ
2000	634,8	22952,2
2001	590,6	21859,2
2002	568,4	21692,8
2003	572,3	22180,7
2004	561,5	21347,2
2005	545,1	21780,3
2006	573,3	22237,9
2007	590,6	22637,3
2008	589,4	22731,1
2009	678,3	25847,3
2010	701,5	25507,7
2011	730,5	26459,9
2012	728,6	26579,6
2013	776,2	27341,4
2014	810,8	28167,3
2015	797,9	28578,3

2. На основании введенных данных строится график зависимости случаев заболеваний органов дыхания от года. Графики представлены на рисунках.

3. Построение линии тренда. Простым подбором определяем оптимальную математическую функцию, которая наиболее приближенно отражает имеющуюся фактически зависимость,

т. е. выбираем ту функцию, у которой для линии тренда коэффициент детерминации наибольший (но не менее 0,5).

Для анализируемой нами зависимости оптимальной является полиномиальная функция второй степени. Коэффициент детерминации линии тренда в данном случае равняется 0,9353 (Таблица 17).

Таблица 17 – 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	$y = 558,58 x - 19861$	$y = 19,62 x + 497,37$	0,8941	0,8445
Экспоненциальная	$y = 20179 e^{0,0227x}$	$y = 512,34 e^{0,0294x}$	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)	$y = 32,13 x^2 - 44,493 x + 21318$	$y = 1,6185 x^2 - 6,2761 x + 570,74$	0,9349	0,9292
Полиномиальная (третьей степени)	$y = -6,7212 x^3 + 193,44 x^2 - 1021,5 x + 22963$	$y = -0,3094 x^3 + 9,045 x^2 - 55,355 x + 646,5$	0,9613	0,9722
Степенная	$y = 19673 x^{0,1113}$	$y = 501,76 x^{0,1375}$	0,6556	0,5645

Полиномиальный тренд применяется для описания значений временных рядов, попеременно возрастающих и убывающих, а также для анализа большого набора данных нестабильной величины. Степень полинома определяет количество экстремумов (пиков), т.е. максимальных и минимальных значений на анализируемом промежутке времени. У полинома второй степени $y = ax^2 + bx + c$ один экстремум.

При использовании полиномиальной функции (третьей степени) для линии тренда коэффициент детерминации возрастает, однако уравнение значительно усложняется (Таблица 17). Поэтому полином второй степени является оптимальной функцией для линии тренда и дальнейшего прогноза (Рисунок 12).

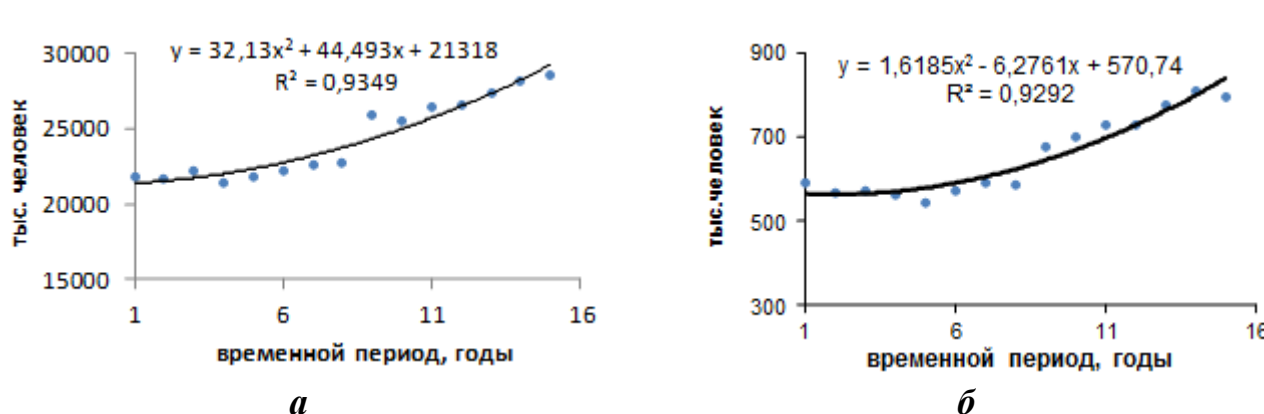


Рисунок 12 – Линия тренда графика случаев заболеваний органов дыхания по годам в РФ в целом (а) и в Нижегородской области (б)

В данном случае использовали временной интервал для прогноза в 5 лет. При увеличении прогнозируемого временного интервала будет также значительно увеличиваться ошибка, что в свою очередь снижает ценность прогноза.

4. Далее для возможности прогнозирования определяли, как соотносятся имеющиеся (фактические) данными с значениями тренда. Для этого рассчитываем значения полиномиальной функции (второй степени) $y = cx^2 + bx + a$, а именно определяем коэффициенты c , b и a согласно уравнениям линий тренда, отражающих ситуацию в Нижегородской области (а) и в РФ в целом (б)

$$y = 32,13x^2 - 44,493x + 21318, \quad (a) \\ (c=32,13; b= -44,493; a = 21318) \quad c = 2,5606; b = -24,963; a = 631,49$$

$$y = 1,6185x^2 - 6,2761x + 570,74, \quad (б) \\ (c=1,6185; b= -6,2761; a = 570,74) \quad c = 51,14; b = -346,6; a = 225000$$

Подставляя фактические значения случаев заболеваний органов дыхания в уравнение линии тренда, получаем значения тренда.

5. Далее определили точность прогноза предлагаемой нами математической функции. Для этого была найдена ошибка модели как разность между фактическим и модельным значением (для каждой пары значений). Значение ошибки модели всегда берется по модулю. После этого определили абсолютную ошибку, которая рассчитывается как частное от деления ошибки модели, взятой по модулю, на фактическое значение (для каждой пары значений). На следующем этапе определяем MAPE (mean absolute percentage error), которая находится как среднее значение полученных абсолютных ошибок. Значение MAPE характеризует величину, на которую теоретические уровни, рассчитанные по модели, в среднем отклоняются от фактических. Для получения вывода о точности прогноза может быть использована следующая шкала (Таблица 18).

Таблица 18 – Оценка точности прогноза по критерию MAPE

<i>Значение средней абсолютной ошибки в процентах (MAPE)</i>	<i>Точность прогнозной модели</i>
Менее 10%	Очень высокая
10–20%	Высокая
20–50%	Удовлетворительная
Более 50%	Неудовлетворительная

Точность прогноза определяется как разность между 1 и MAPE, умноженная на 100% (Таблица 19).

Таким образом, получаем, что точность прогноза, составленного с использованием предлагаемой модели, а именно линии тренда в виде полинома второй степени, равняется 97% для

Нижегородской области и 98% – для РФ в целом. Данное значение точности прогноза является высоким. Поэтому для прогнозирования формирования болезней органов дыхания на определенный временной горизонт целесообразно использовать линию тренда, заданную полиномиальной функцией второй степени.

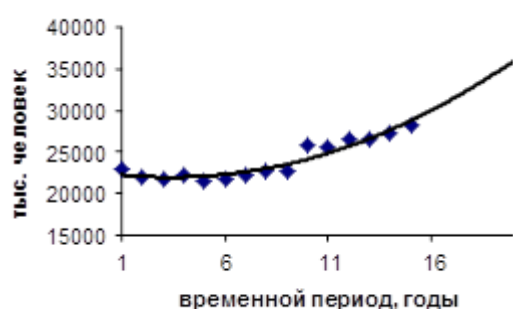
Таблица 19 – Определение точности прогноза случаев болезней органов дыхания у детей

<i>Определяемые показатели</i>	<i>РФ</i>	<i>Нижегородская область</i>
Данные для прогноза за анализируемые периоды	21859,2 (для 2001 г.)	590,6 (для 2001 г.)
Значения прогнозной модели	21394,6 (для 2001 г.)	566,0 (для 2001 г.)
ϵ (ошибка модели) = Фактические данные – модельные значения	465	25
Ошибка по модулю	465	25
Абсолютная ошибка	0,02	0,04
МАРЕ	0,02 (2%)	0,03
Точность прогноза	98%	97%

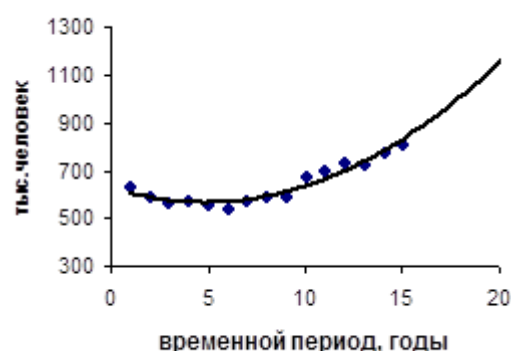
Используя данную математическую функцию, прогнозировали, какие данные могут быть получены в следующем временном интервале. В результате получаем графическое представление прогноза (Рисунок 13).

В нашем исследовании выполняли прогноз на 5 лет.

Представленные методика и результаты исследования опубликованы нами в открытой печати¹.



а



б

Рисунок 13 – Прогнозирование формирования болезней органов дыхания на 5-летний период на основании данных официальной статистики для РФ в целом (**а**) и в Нижегородской области (**б**)

¹ Жукова О. В., Кононова С. В., Конышкина Т. М. Прогнозирование в медико-фармацевтических исследованиях с использованием уравнения тренда // Сеченовский вестник. 2017. № 1. С. 27–30.

3.2. Линейное прогнозирование изменения показателя объема форсированного выдоха у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, как методика оценки изменения степени тяжести заболевания на временном горизонте

Материалами для моделирования послужили данные, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) [176], об изменении ОФВ1 у пациентов, страдающих ХОБЛ в течение года. Прогнозирование проводилось с использованием программного обеспечения Excel. В исходное состояние, которое соответствовало легкой степени тяжести, средней и тяжелой, и очень тяжелой, было включено 1000 пациентов. После чего они распределялись по годам в зависимости от изменения значения ОФВ1. Результатом моделирования явились диаграммы, на которых ось абсцисс соответствует количеству пациентов с определенным уровнем ОФВ1, а ось ординат – значению ОФВ1 (мл).

В ходе исследования были смоделированы изменения значений ОФВ1 для среднего значения, значения верхней границы и значения нижней границы показателя всех степеней тяжести ХОБЛ (Таблица 20).

Согласно данным исследования ECLIPSE темпы снижения ОФВ1 у больных ХОБЛ составили 40 мл/год у 38% пациентов, 21–40 мл/год – у 31%, до 20 мл/год – у 23%. Увеличение ОФВ1 наблюдалось лишь у 8% пациентов. Согласно этим данным, нами получено, что у 92% пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается снижение ОФВ1 в среднем на 39,8 мл/год. У 8% пациентов с ХОБЛ наблюдается увеличение ОФВ1 в среднем на 20 мл/год.

Таблица 20 – Значения ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ

<i>Степень тяжести ХОБЛ</i>				
	легкая	средняя	тяжелая	очень тяжелая
% от должного значения ОФВ1	> 80%	50–80%	30–50%	10–30%
Значение ОФВ1, мл	> 3840	2400–3840	1440–2400	480–1440
Среднее значений ОФВ1, мл	3840	3120	1920	960
<i>Примечание: В норме ОФВ1 составляет 4800 мл</i>				

Таким образом, получаем при прогнозировании изменения показателя ОФВ1 у пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ (используя нижнюю границу значения ОФВ1 – 3840 мл) в течение 10 лет снижение ОФВ1 у значительного числа пациентов (Рисунок 14). После 4 цикла модели, что соответствует 4 году прогнозирования, у всех пациентов значения ОФВ1 меньше исходного – 3840 мл, что соответствует переходу всех пациентов в среднюю степень тяжести.

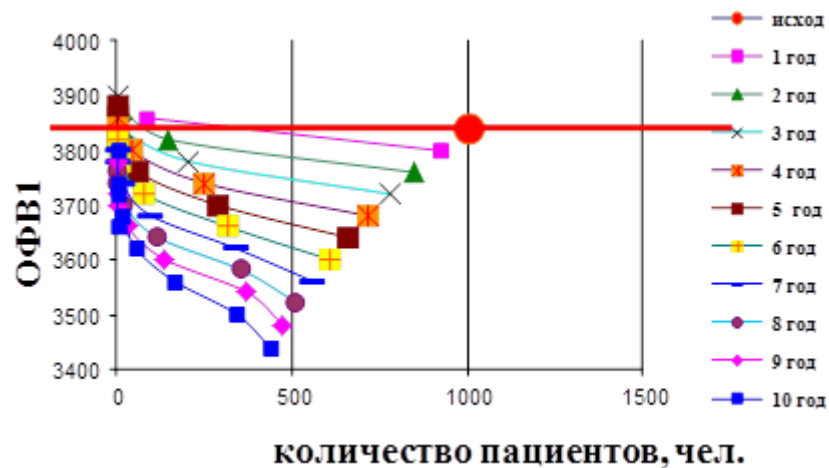


Рисунок 14 – Изменение показателя ОФВ1 у пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ (нижняя граница) в течение 10 лет

Моделирование изменения значения ОФВ1 у пациентов со средней степенью ХОБЛ в течение 10 лет показало, что у пациентов с нижней границей ОФВ1 для средней степени тяжести заболевание переходит в тяжелую степень через 4 года у всех пациентов. При среднем уровне и высшей границе значения ОФВ1 для средней степени пациенты в течение 10 лет остаются в границах средней степени по значению ОФВ1, при постоянном его снижении у большинства пациентов (Рисунок 15).

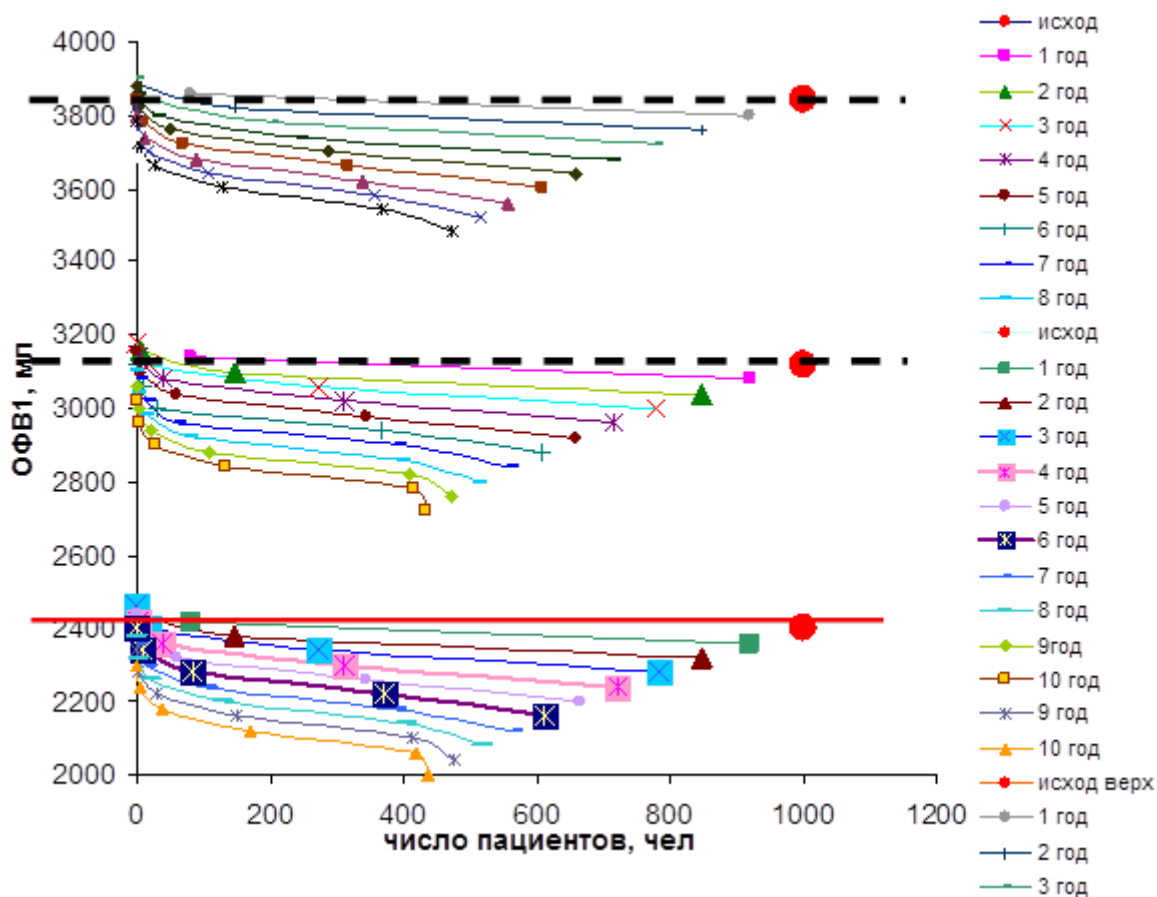


Рисунок 15 – Изменение показателя ОФВ1 у пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ (высшая, нижняя граница и среднее значение) в течение 10 лет

Представленная методика и полученные результаты отражены в опубликованной нами научной статье¹.

Заключение по главе. Представлена методика использования уравнения тренда для прогнозирования показателей по количеству заболеваний органов дыхания на основании имеющихся статистических данных. Для анализируемой нами зависимости оптимальной является полиномиальная функция второй степени, характеризующаяся высоким значением коэффициента детерминации. Далее была определена точность прогноза предлагаемой нами математической функции на основании определения средней абсолютной ошибки прогноза MAPE, которая составила 3%. Точность прогноза на основании полиномиальной функции второй степени составила 97%, что является высоким показателем.

В результате линейного прогнозирования изменения спирометрического показателя тяжести ХОБЛ получили, что через 4 года у пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается ухудшение состояния. У пациентов с верхней границей значений ОФВ1 каждой из степеней тяжести данный показатель стремится к средней границе, у пациентов со средней границей показатель стремится к нижней границе. Пациенты, имеющие нижние границы значения ОФВ1, через 5–6 лет переходят в более тяжелую степень течения ХОБЛ.

Получение прогнозных значений о развитии и распространении заболевания позволяет сформировать представление о масштабе проблемы и необходимости воздействия на нее. Следующим шагом является выделение ключевых факторов (этиологических и факторов риска), влияющих на развитие и течение заболевания, т.е. факторов, воздействие на которые способно изменить показатели заболеваемости.

¹ Жукова О. В., Коньшкіна Т. М. Моделирование изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // РМЖ. 2017. № 18. С. 1272–1274.

Глава 4. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

После изучения эпидемиологии заболевания, целесообразно выделить факторы риска этого заболевания и перехода его в более тяжелую форму, а также оценить (количественно) их влияние. Данное обстоятельство необходимо для возможности объективного воздействия на факторы риска и возможности управления ими. При проведении комплексной оценки заболевания и определении оптимальной фармакотерапии необходимо выявить, насколько распространен фактор риска, к каким последствиям способно привести его воздействие (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Комплексная оценка роли фактора риска в развитии и течении заболевания

При оценке факторов, влияющих на развитие и течение заболевания, ключевыми задачами являются качественная и количественная оценка этого влияния (Таблица 21).

Таблица 21 – 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

Все факторы, имеющие значение в развитии и течении заболевания можно разделить на этиологические (которые непосредственно приводят к возникновению заболевания, например, вирус гриппа) и факторы, воздействие которых в определенных условиях может привести к возникновению заболевания (например, курение).

Болезни органов дыхания (МКБ-10: J00–J99) включают в себя большое разнообразие нозологических форм.

Согласно МКБ-10 этот класс заболеваний включает в себя:

J00–J06 Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей

J10–J18 Грипп и пневмония

J20–J22 Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей

J30–J39 Другие болезни верхних дыхательных путей

J40–J47 Хронические болезни нижних дыхательных путей

J60–J70 Болезни легкого, вызванные внешними агентами

J80–J84 Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань

J85–J86 Гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей

J90–J94 Другие болезни плевры

J95–J99 Другие болезни органов дыхания

Особое место в структуре заболеваний органов дыхания занимают острый бронхит, внебольничная пневмония и бронхиальная астма у детей; хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, внебольничная пневмония – у взрослых.

Это связано с широким распространением заболеваний, часто довольно тяжелым течением и угрозой развития тяжелых осложнений в виде хронизации процесса, а иногда и инвалидизации пациентов.

Этиологическим агентом этих заболеваний в большинстве случаев являются бактерии и вирусы.

Факторов, приводящих к развитию данных состояний большое количество, это и наследственные факторы при развитии БА у детей, курение в анамнезе – у больных ХОБЛ. Распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью являются причиной отсутствия этиологического диагноза у 50–70% пациентов. Ориентирование на клинические симптомы при этиологической диагностике малоинформативно, что делает невозможным широкое практическое использование этиологической классификации пневмонии в настоящее время.

В последние годы проведено значительное количество исследований по изучению влияния «атипичных» возбудителей на респираторные заболевания.

4.1. Математико-статистическая оценка роли «атипичных» бактериальных и вирусных патогенов как факторов риска в формировании острого бронхита и внебольничной пневмонии у детей

Бронхит – воспалительный процесс в бронхах в отсутствие инфильтративных изменений в паренхиме легких (инфильтративных или очаговых теней на рентгенограмме), включает в себя различные формы (приложение Б).

Согласно данным Федеральных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхитом от 2015 г. заболеваемость острым бронхитом в России составляет в среднем 75–250 на 1000 детей в год, т. е. на 2 порядка выше, чем пневмонией. Наиболее часто у детей бронхит встречается в возрастной категории 1–3 года. Бронхиты на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), в т. ч. повторные, наблюдаются особенно часто у детей до 6 лет, что может быть связано с бронхиальной гиперреактивностью. Острый бронхит в большинстве случаев является проявлением респираторно-вирусной инфекции, наиболее часто его вызывают вирус парагриппа, а также рино-, РС-, корона-, метапневмо- и бокавирусы. Отдельную группу в структуре бронхитов занимают те, что связаны с инфекцией *Mycoplasma pneumoniae*. *Chlamydia trachomatis* может вызывать бронхит у детей первых месяцев жизни, *Chlamydophila pneumoniae* – у подростков. Реже бактериальная этиология может быть обусловлена *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Бронхит нередко сопутствует пневмонии. Диагностика и терапия внебольничной пневмонии (ВП) у детей являются актуальными вопросами педиатрии. Остается достаточно высокой заболеваемость и смертность от этого заболевания. В соответствии с МКБ 10 и «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» выделяют следующие формы пневмонии по этиологии: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J12–J18). Наличие персистирующих инфекций необязательно должно приводить к развитию ОБ или ВП, но способно отягощать заболевание.

Таким образом, возникла необходимость оценить силу связи между наличием персистирующей вирусной или бактериальной инфекции и развитием воспалительных заболеваний респираторного тракта (ОБ и ВП). Для проведения такой оценки проводилось изучение персистирующих инфекций как факторов риска развития ОБ и ВП с использованием математико-статистических методов, основанных на определении таких показателей, как АТР, ОР, ПАР, а также их ДИ.

Данные для проведения оценки предоставлены ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной» Роспотребнадзора. Исследование проводилось в период с 2005 по 2014 гг. и охватывало группы детей разных возрастов как организованных, так и неорганизованных. Обследован 701 ребенок г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области в возрасте от 15 дней до 16 лет с рентгеноло-

гически и клинически подтвержденными диагнозами: внебольничная пневмония (ВП), острый бронхит (ОБ). В контрольную группу входили 127 практически здоровых детей разных возрастов. Все лица из контрольной группы не имели клинических признаков воспалительных заболеваний респираторного тракта на момент обследования и в течение предыдущего обследования месяца.

В ходе исследования проведена оценка распространенности труднокультивируемых возбудителей, таких как *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, CMV, HSV I/II у детей с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (ВП, ОБ). Была выделена группа сравнения (n = 127) (Таблица 22).

Таблица 22 – Частота выявления труднокультивируемых возбудителей у детей

Группы обследованных (количество)	Количество случаев инфицирования			
	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	CMV	HSV I/II
ВП (n = 341)	74	4	119	23
ОБ (n = 360)	31	4	187	17
Группа сравнения (n = 127)	2	0	19	2

На первом этапе анализа риска развития ВП среди детей нами были построены таблицы сопряженности (Таблицы 23–26). Данные таблицы показывают гипотетическую зависимость развития ВП от персистирующих возбудителей. Первая строка отводится для группы, объекты которой имели исследуемый фактор риска (персистирующая инфекция). Вторая строка содержит результаты так называемой «контрольной группы». Исследуемый фактор риска в данной группе отсутствовал. Таким образом, первой является группа, представляющая исследовательский интерес, т. е. та группа, пациенты которой подвергались фактору риска. Во второй строке должны быть результаты, полученные в той группе, с которой будет происходить сравнение эффекта. Аналогично, в первом столбце указывается, сколько раз исследуемое событие (ВП) было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце – сколько раз оно отсутствовало.

Таблица 23 – Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности *M. pneumoniae*

<i>M. pneumoniae</i>	Наличие ВП		Всего
	Есть	Нет	
Есть	74 (a)	2 (b)	76 (A)
Нет	267 (c)	125 (d)	392 (B)
Всего	341 (C)	127 (D)	468 (Q)

Таблица 24 – Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности *C. pneumoniae*

<i>C. pneumoniae</i>	Наличие ВП		Всего
	Есть	Нет	
<i>Есть</i>	4 (a)	0 (b)	4 (A)
<i>Нет</i>	337 (c)	127 (d)	464 (B)
<i>Всего</i>	341 (C)	127 (D)	468 (Q)

Таблица 25 – Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности *CMV*

<i>CMV</i>	Наличие ВП		Всего
	Есть	Нет	
<i>Есть</i>	119 (a)	19 (b)	138 (A)
<i>Нет</i>	222 (c)	108 (d)	330 (B)
<i>Всего</i>	341 (C)	127 (D)	468 (Q)

Таблица 26 – Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности *HSV I/II*

<i>HSV I/II</i>	Наличие ВП		Всего
	Есть	Нет	
<i>Есть</i>	23 (a)	2 (b)	25 (A)
<i>Нет</i>	318 (c)	125 (d)	443 (B)
<i>Всего</i>	341 (C)	127 (D)	468 (Q)

Вначале формируется гипотеза о том, что наличие *M. pneumoniae* у детей является риском развития ВП. Первым является расчет абсолютного риска (AP), который представляет собою долю больных от общего объема группы. В нашем случае это сводится к расчету частоты распространения ВП в группах обследуемых, инфицированных и не инфицированных *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *CMV*, *HSV I/II*. По формуле (1) находим частоту распространения ВП в экспонированной группе (инфицированные *M. pneumoniae* (1), *C. pneumoniae* (2), *CMV* (3), *HSV I/II* (4)) 97,37%, 100%, 92,97%, 92,00%.

Получено, что в исследуемых экспонируемых выборках (определение развития ВП от наличия *M. pneumoniae* (1), *C. pneumoniae* (2), *CMV* (3), *HSV I/II* (4)) 0,9737; 1; 0,9297; 0,9200 – части соответствующих выборок или 97,37%; 100%; 92,97%; 92,00% имеют угрозу развития ВП. Аналогично по формуле (2) рассчитываем частоту формирования ВП в неэкспонированной группе (не имеющей персистирующих возбудителей). Она составила 68,11%; 72,63%; 67,27%; 71,78% для *M. pneumoniae* (1), *C. pneumoniae* (2), *CMV* (3), *HSV I/II* (4) соответственно.

В ходе расчетов были получены точечные оценки относительных частот развития ВП в группе риска (инфицирование персистирующими возбудителями) и контрольной группе (при отсутствии персистирующих возбудителей). Точечные оценки подвержены статистической

ошибке. Это связано с тем, что полученные частоты были рассчитаны на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части, лишь приблизительно отражающей свойства популяции. Поэтому, далее была рассчитана стандартная ошибка полученных AP , т. е. статистическая ошибка каждой из частот, которая дает представление о точности оценки. Стандартная ошибка AP экспонируемой группы, рассчитана по формуле (3) и составила 0,0184; 0; 0,0226; 0,0543 для *M. pneumoniae* (1), *C. pneumoniae* (2), *CMV* (3), *HSV I/II* (4).

Аналогично была рассчитана стандартная ошибка AP неэкспонируемой группы. Она составила 0,0235; 0,0207; 0,0258; 0,0214 для *M. pneumoniae* (1), *C. pneumoniae* (2), *CMV* (3), *HSV I/II* (4) соответственно.

На следующем этапе исследования нами было определено, насколько существенны будут эти изменения, и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомых частот, т. е. какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95% (95%-й ДИ). По формуле (4) в результате расчета получено, что 95%-й ДИ абсолютного риска экспонируемой группы составил 93,77–100,97%; 100%; 88,54–97,40%; 81,37–102,63% для *M. pneumoniae* (1), *C. pneumoniae* (2), *CMV* (3), *HSV I/II* (4) соответственно.

Аналогичным образом, по формуле (4) рассчитано 95% ДИ абсолютного риска неэкспонируемой группы 65,50–72,73%; 68,57–76,69%; 62,21–72,34%; 67,59–75,97% для *M. pneumoniae* (1), *C. pneumoniae* (2), *CMV* (3), *HSV I/II* (4) соответственно.

Таким образом, были получены абсолютные показатели заболеваемости в группах, находящихся и не находящихся под воздействием фактора риска. Установлено, что развитие ВП под воздействием персистирующих возбудителей увеличивается. Однако остается неизвестным, насколько существенный вклад вносит фактор риска в данное увеличение. Для этого рассчитывается AmP , который представляет именно ту часть риска (долю) развития болезни, которая связана с данным фактором риска и объясняется им. AmP был рассчитан по формуле (5) и составил 29,26%; 27,37%; 25,70%; 20,21% для *M. pneumoniae* (1), *C. pneumoniae* (2), *CMV* (3), *HSV I/II* (4) соответственно.

Например, в группе риска (инфицирование *M. pneumoniae*) частота события (развитие ВП) составляет 97,37%, в контрольной группе (возникновение ВП у детей без инфицирования *M. pneumoniae*) – 68,11%, AmP в этом случае равен 29,26%, то есть фактор риска увеличивает вероятность возникновения события на 29,26%.

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли по формуле (6), которая составила $\approx 0,7286$.

Далее, определяли стандартную ошибку AmP по формуле (7).

Затем рассчитывали 95%-й ДИ AmP :

1) 18,33–40,18% – для *M. pneumoniae*ж

- 2) -16,39–71,14% – для *C. pneumoniae*;
- 3) 16,62–34,77% – для *CMV*;
- 4) 2,33–38,13% – для *HSV I/II*.

Таким образом, наличие *M. pneumoniae* обуславливает повышение риска развития ВП на $29,26 \pm 10,93\%$. При этом 95% возможных (истинных) значений разности заболеваемости попадает в интервал от 18,33% до 40,18%. Возможные (истинные) значения, попадающие в 95%-й ДИ, могут свидетельствовать о $AP_{\text{э}} > AP_{\text{н}}$. Это доказывает, что инфицирование *M. pneumoniae* увеличивает риск развития ВП.

Согласно концепции факторов риска, в случае, если $AP_{\text{э}} = AP_{\text{н}}$, то воздействие фактора риска не изменяет вероятность наступления события. Если же $AP_{\text{э}} < AP_{\text{н}}$, то воздействие фактора риска уменьшает вероятность наступления события.

Обращает на себя внимание нижний порог 95%-го ДИ для *C. pneumoniae*, который принимает отрицательное значение (минус 16,39%). При расчете AmP мы выдвигали гипотезу о том, что наличие *C. pneumoniae* является фактором, увеличивающим риск развития ВП, то есть разница между AP экспонируемых и AP неэкспонируемых должна быть больше 0. Полученная разница, то есть AmP , составляет 27,37%, однако 95%-й ДИ риска развития ВП от инфицированности *C. pneumoniae* включает в себя 0. Т.е., одним из 95% возможных (истинных) значений AmP может являться 0, что свидетельствует об отсутствии различий заболеваемости экспонируемой и неэкспонируемой групп. Таким образом, нельзя говорить с 95%-й уверенностью об имеющихся различиях по риску развития ВП между экспонируемыми (инфицирование *C. pneumoniae*) и неэкспонируемыми (отсутствие инфицирования *C. pneumoniae*) группами.

Методология оценки рисков основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Поэтому, рассчитывая те или иные риски, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости. В свою очередь, зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной. В этом случае статистически достоверная вероятность подобной зависимости обнаруживается при достаточно небольших выборках. Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее вероятности необходимы большие по объему выборки, порой, даже в пределах популяции (например, население конкретного региона).

Аналогично рассмотренным особенностям анализа ДИ атрибутивного риска, необходимо определение ДИ всех рассчитываемых рисков. Например, в рассчитанных ранее $AP_{\text{э}}$ и $AP_{\text{н}}$ доверительные интервалы не включают в себя 0 или отрицательные значения, и поэтому могут считаться статистически значимыми.

С помощью *AmP* показано, что инфицирование *M. pneumoniae*, *CMV*, *HSV I/II* ведет к увеличению риска развития ВП в среднем на 29,26%; 25,70%; 20,21% соответственно. Для *S. pneumoniae* полученные значения не являются статистически значимыми.

Далее нами был проведен расчет относительных рисков (*OP*), с помощью которых можно показать силу связи между воздействующим фактором риска и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается риск развития ВП от наличия персистирующих возбудителей у детей. Если возникновение ВП выше в экспонируемой группе, то отношение $AP_{\text{э}}/AP_{\text{н}}$ будет больше 1, если ниже – то отношение $AP_{\text{э}}/AP_{\text{н}}$ будет меньше 1, если же заболеваемость в двух группах одинаковая, то их соотношение будет равно 1. Таким образом, с математической точки зрения, необходимо доказать, что отношение показателей развития ВП в двух группах (экспонируемые и неэкспонируемые) больше 1. Для чего по формуле (8) рассчитывали *OP*: 1,43 для *M. pneumoniae*, 1,38 для *S. pneumoniae* и для *CMV*, 1,28 для *HSV I/II*.

Однако, поскольку речь идет о расчетах, производимых на выборке, то необходимо показать статистическую значимость полученного результата. Для этого была рассчитана стандартная ошибка *OP* по формуле (9) и 95%-й *ДИ* по формуле (10).

Полученные значения *OP* с 95%-м *ДИ* составляют от 0,45 до 2,41 для *M. pneumoniae*; от 0,39 до 2,37 для *CMV*, от 0,15 до 2,41 для *HSV I/II*. Для *S. pneumoniae* *OP* не удалось определить. Таким образом, инфицирование *S. pneumoniae* в общей этиологической структуре ВП не играет статистически важной роли.

По аналогии с *AmP*, возможные (истинные) значения, попадающие в 95%-й *ДИ*, могут свидетельствовать о:

1. $OP > 1$, то есть, воздействие персистирующих возбудителей увеличивает риск формирования ВП;
2. $OP = 1$, то есть, воздействие персистирующих возбудителей не изменяет риск формирования ВП;
3. $OP < 1$, то есть, воздействие персистирующих возбудителей уменьшает риск формирования ВП.

Таким образом, значения 95%-го *ДИ*, попадающие в диапазон менее 1, свидетельствуют о возможной несостоятельности гипотезы о влиянии персистирующих инфекций на формирование ВП.

Однако средние значения *OP* для *M. pneumoniae*, *CMV*, *HSV I/II* находятся в интервале выше 1, а также больший отрезок коридоров колебаний *OP* приходится на интервал больше 1 (Рисунок 17).

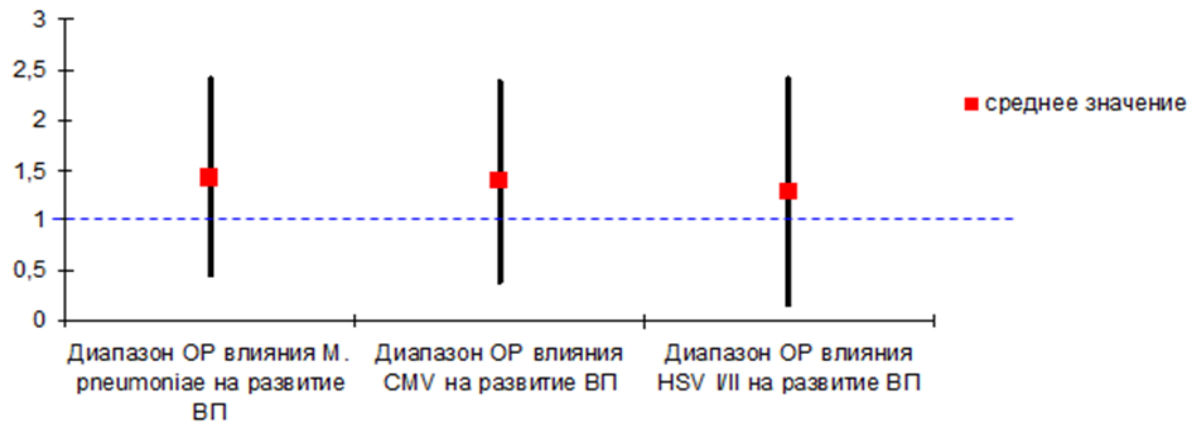


Рисунок 17 – Коридоры колебаний значений *ОР* с 95% -м *ДИ* возникновения ВП от инфицирования персистирующими возбудителями

ПАР аналогичен *AmP*, но в отличие от последнего характеризует популяционную составляющую риска и, поэтому, зависит от того, насколько широко распространены факторы риска в данной популяции, *ПАР* варьирует в зависимости от распространенности фактора риска в популяции.

По формуле (11) вычислили значение *ПАР*. Наличие персистирующих возбудителей приводит к увеличению риска развития ВП по всей популяции на 4,75% для *M. pneumoniae*, 0,23% для *S. pneumoniae*, 5,59% для *CMV*, 1,08% для *HSV I/II*.

По формуле (12) высчитываем среднюю ошибку *ПАР*, и по формуле (13) определили 95%-й *ДИ ПАР*.

Таким образом, согласно полученным статистическим результатам, риск развития ВП в популяции при 95%-м *ДИ* увеличивается от минус 1,12% до 10,72% при инфицированности *M. pneumoniae*, от минус 5,48% до 5,94% при *S. pneumoniae*, от минус 0,67% до 11,86% при *CMV*; от минус 4,69% до 6,86% при *HSV I/II*.

Обращают на себя внимание отрицательные значения нижней границы 95%-го *ДИ*, что по аналогии с *AmP* указывает на возможную несостоятельность гипотезы о влиянии персистирующих возбудителей на формирование ВП. Подтверждением недостоверности *ПАР* является высокое значение стандартной ошибки в 10 раз превышающее среднее значение для *S. pneumoniae*, и более чем в 2 раза – для *HSV I/II*. Как следствие, такие показатели включают в свой диапазон отрицательные значения и 0. Эти положения позволяют нам исключить *S. pneumoniae* и *HSV I/II* из факторов риска развития ВП. Для *M. pneumoniae* и *CMV* нижние показатели 95%-го *ДИ* имеют отрицательные значения. Но наибольший отрезок коридоров колебаний *ПАР* приходится на положительные значения (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Коридоры колебаний значений ПАР с 95%-м ДИ возникновения ВП от инфицирования персистирующими возбудителями

Таким образом, в результате проведенного анализа нами было установлено, что инфицирование *M. pneumoniae* и CMV является факторами риска развития ВП. *AmP M. pneumoniae* составил 29,26% (с 95%-м ДИ 18,33–40,18%). *AmP CMV* – 25,67% (с 95%-м ДИ 16,62–34,77%). Инфицированность *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ВП в среднем на 29,26%, а CMV – на 25,67%.

ОР составил 1,43 (с 95%-м ДИ от 0,45 до 2,41) для *M. pneumoniae*. ОР для CMV составил 1,38 (с 95%-м ДИ от 0,39 до 2,37), т. е. инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ВП у детей в 1,43 раза, а инфицирование CMV – в 1,38 раза.

ПАР составил 4,75% для *M. pneumoniae* (с 95%-м ДИ от минус 1,21 до 10,72%) и 5,59% для CMV (с 95%-м ДИ от минус 0,67% до 11,86%). Инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ВП во всей популяции на 4,75%, а инфицирование – на 5,59%.

Полученные данные позволяют считать достоверным влияние *M. pneumoniae* и CMV на развитие ВП.

S. pneumoniae и HSV I/II в общем пейзаже этиологических агентов не играют статистически значимой роли в развитии ВП.

Аналогично были проведены расчеты для определения влияния персистирующих возбудителей на развитие ОБ. В начале были составлены таблицы сопряженности формирования ОБ от каждого из анализируемых возбудителей (Таблицы 27–30).

Таблица 27 – Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности *M. pneumoniae*

<i>M. pneumoniae</i>	Наличие ОБ		Всего
	Есть	Нет	
<i>Есть</i>	31 (a)	2 (b)	33 (A)
<i>Нет</i>	329 (c)	125 (d)	454 (B)
<i>Всего</i>	360 (C)	127 (D)	487 (Q)

Таблица 28 – Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности *C. pneumoniae*

<i>C. pneumoniae</i>	Наличие ОБ		Всего
	Есть	Нет	
<i>Есть</i>	4 (a)	0 (b)	4 (A)
<i>Нет</i>	356 (c)	127 (d)	483 (B)
<i>Всего</i>	360 (C)	127 (D)	487 (Q)

Таблица 29 – Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности CMV

CMV	Наличие ОБ		Всего
	Есть	Нет	
<i>Есть</i>	187 (a)	19 (b)	206 (A)
<i>Нет</i>	173 (c)	108 (d)	281 (B)
<i>Всего</i>	360 (C)	127 (D)	487 (Q)

Таблица 30 – Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности HSV I/II

HSV I/II	Наличие ОБ		Всего
	Есть	Нет	
<i>Есть</i>	17 (a)	2 (b)	19 (A)
<i>Нет</i>	343 (c)	125 (d)	468 (B)
<i>Всего</i>	360 (C)	127 (D)	487 (Q)

Затем был выполнен статический анализ определения влияния каждого возбудителя на формирование ОБ аналогично статистическому анализу определения роли персистирующих возбудителей в развитии ВП.

Статистически значимыми показателями являются *AmP*, *OP*, *ПАР*.

В результате проведенного анализа установлено, что *M. pneumoniae* и *CMV* являются факторами риска развития ОБ. *AmP M. pneumoniae* составил 21,47% (с 95%-м ДИ 5,96–36,99%). *AmP CMV* – 29,21% (с 95%-м ДИ 21,32–37,10%). Инфицированность *M. pneumoniae* приводит к увеличению заболеваемости ОБ в среднем на 21,47%, а *CMV* – на 29,21%. *AmP C. pneumoniae* составил 26,29% (с 95%-м ДИ – 16,91–69,50%). *AmP HSV I/II* составил 16,18% (с 95%-м ДИ – 3,96–36,32%).

ОР составил 1,30 (с 95%-м ДИ от 0,22 до 2,37) для *M. pneumoniae*. ОР для CMV составил 1,47 (с 95%-м ДИ от 0,51 до 2,44) (Рисунок 19).

Таким образом, инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ОБ у детей в 1,30 раза, а инфицирование CMV – в 1,47 раза. ОР составил 1,36 (95%-й ДИ не удалось определить) для *S. pneumoniae*. Для HSV I/II ОР составил 1,22 (с 95%-м ДИ от минус 0,34 до 2,45).



Рисунок 19 – Коридоры колебаний значений ОР с 95%-м ДИ возникновения ОБ от инфицирования персистирующими возбудителями

ПАР составил 1,46% для *M. pneumoniae* (с 95%-м ДИ от минус 4,16 до 7,07%) и 12,36% для CMV (с 95%-м ДИ от 5,91% до 18,80%). Значения 95%-го ДИ для ПАР *M. pneumoniae* не играют статистически важной роли в развитии ОБ. Инфицирование CMV приводит к увеличению риска формирования ОБ во всей популяции на 12,36%. ПАР для *S. pneumoniae* составил 0,22% (с 95%-м ДИ от минус 5,31 до 5,74%) и 0,63% – для HSV I/II (с 95%-м ДИ от минус 4,94 до 6,20%) (Рисунок 20).

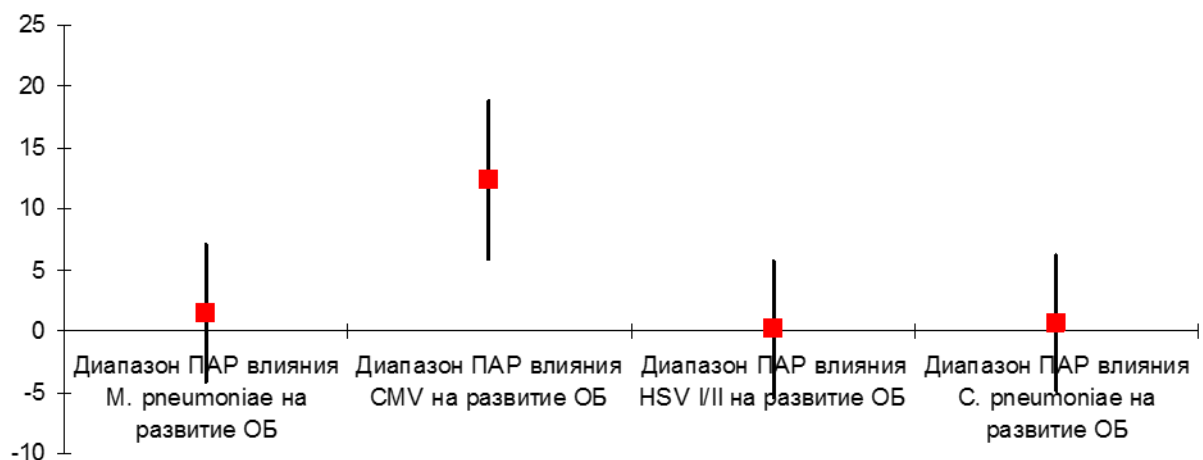


Рисунок 20 – Коридоры колебаний значений ПАР с 95%-м ДИ возникновения ОБ от инфицирования персистирующими возбудителями.

Инфицирование *C. pneumoniae* и *HSV I/II* не играет статистически важной роли в развитии ОБ. Большие отрезки отрицательных значений 95%-го ДИ *AmP*, *ОР*, *ПАР* для *C. pneumoniae* и для *HSV I/II* указывают на невозможность включения данных возбудителей в значимые факторы риска ОБ. Полученные данные свидетельствуют о влиянии *CMV* и *M. pneumoniae* на развитие ОБ (приложение В).

Таким образом, статистически значимыми показателями являются *AmP*, *ОР*, *ПАР*. *AmP* развития ВП составил 29,26% (18,33–40,18%); 27,37% (-16,39–71,14%); 25,70% (16,62–34,77%); 20,21% (2,33–38,13%) для *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *CMV*, *HSV I/II* соответственно. *ОР* составил 1,43 (0,45–2,41) для *M. pneumoniae*; 1,38 – для *C. pneumoniae* (не удалось определить доверительный интервал) и для *CMV* (0,39–2,37); 1,28 (0,15–2,41) – для *HSV I/II*. Таким образом, статистически доказано, что *C. pneumoniae* в общем пейзаже этиологических агентов ВП не играет значимой роли. Наличие персистирующих возбудителей приводит к увеличению риска развития ВП во всей популяции (*ПАР*) на 4,75% (-1,12–10,72%) в случае инфицирования *M. pneumoniae*, 0,23% (-5,48–5,94%) – *C. pneumoniae*, 5,59% (-0,67–11,86%) – *CMV*, 1,08% (-4,69–6,86%) – *HSV I/II*. Отрицательные значения нижней границы 95%-го ДИ, что по аналогии с *AmP* указывает на возможную несостоятельность гипотезы о влиянии персистирующих возбудителей на формирование ВП. Подтверждением недостоверности *ПАР* является высокое значение стандартной ошибки в 10 раз превышающее среднее значение для *C. pneumoniae*, и, более чем в 2 раза – для *HSV I/II*. Полученные данные подтверждают влияние *M. pneumoniae* и *CMV* на развитие ВП. *C. pneumoniae* и *HSV I/II* в общем пейзаже этиологических агентов ВП не играют статистически важной роли.

В результате проведенного анализа также математически на основании статистических данных установлено, что *M. pneumoniae* и *CMV* являются факторами риска развития ОБ. Инфицирование *C. pneumoniae* и *HSV I/II* не играет статистически важной роли в развитии ОБ.

Данные результаты отражены в открытой печати¹.

У большинства детей с клиническим диагнозом «острый бронхит», «внебольничная пневмония» первоначально было диагностировано состояние, как ОРЗ. При постановке клинического диагноза ОРЗ у детей остается открытым вопрос развития ОБ или ВП.

4.2. Методика оценки риска развития внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей при инфицированности «атипичными» возбудителями с использованием формул Байеса

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.

¹ Жукова О. В., Бруснигина Н. Ф., Кононова С. В., Сперанская Е. В., Ефимов Е. И. Математико-статистическая оценка персистирующих возбудителей как факторов риска внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 2. С. 79–82.

С использованием формул Байеса исследовали риск поражения бронхолегочной ткани в виде ОБ и ВП среди детей с ОРЗ в зависимости от инфицированности «атипичными» возбудителями с использованием формул Байеса, а именно определение величины вклада каждого из анализируемых возбудителей в формирование ОБ или ВП. Материалы для проведения такого анализа были предоставлены ФБУН ННИИЭМ им. И.Н. Блохиной. Было обследовано 472 ребенка в возрасте от 1 года до 12 лет, находившихся на стационарном лечении в городских детских больницах г. Н. Новгорода и г. Кстово, с рентгенологически и клинически подтвержденными диагнозами: ВП, ОБ, ОРЗ/ОРВИ.

Распространенность «атипичных» персистирующих возбудителей в исследуемых группах детей составила от $0,6 \pm 0,6\%$ для *Chlamydophila pneumoniae* до $51,9 \pm 4,0\%$ для *Cytomegalovirus* (Таблица 31).

Было проанализировано развитие ВП и ОБ (событие А) при инфицировании *M.hominis* (Гипотеза Н1) и без инфицирования данным возбудителем (в данном случае этиологическим фактором выступают иные возбудители) (Гипотеза Н2).

Если событие А может наступить только при появлении одного из несовместных событий (гипотез) $H_1, H_2, \dots, H_n$, то вероятность события А вычисляется по формуле полной вероятности (16).

Иллюстрация формулы полной вероятности на примере развития осложнения ОРЗ (ВП, ОБ) в зависимости от инфицированности различными «атипичными» возбудителями дает граф (Рисунок 21).

Таблица 31 – Частота выявления «атипичных» возбудителей у детей в возрасте от 1 года до 12 лет с воспалительными заболеваниями органов дыхания

Виды возбудителей	Частота выявления в% при		
	внебольничной пневмонии (n = 105)	остром бронхите (n = 154)	ОРЗ (n = 213)
<i>Mycoplasma hominis</i>	11,4 $\pm$ 3,1	13,6 $\pm$ 2,8	3,8 $\pm$ 1,3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	29,5 $\pm$ 4,5	9,7 $\pm$ 2,4	2,8 $\pm$ 1,1
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	0,96 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,7
<i>Cytomegalovirus</i>	39,0 $\pm$ 4,8	51,9 $\pm$ 4,0	49,8 $\pm$ 3,4
<i>Herpes simplex</i>	11,1 $\pm$ 3,0	5,8 $\pm$ 1,9	9,8 $\pm$ 2,0
<i>Epstein-Barr</i>	40,0 $\pm$ 4,8	44,8 $\pm$ 4,0	37,6 $\pm$ 3,3

Исходя из данных Таблицы 30, у пациентов с острыми бронхолегочными заболеваниями (ВП и ОБ) возбудитель *M.hominis* в среднем выявлялся в 12,75% случаев (n = 33) (11,4% среди пациентов с ВП (n = 105) и 13,6% – среди пациентов с ОБ (n = 154)). У пациентов с ОРЗ (заболевание протекало без поражения бронхолегочной ткани) данный возбудитель был выявлен в 3,8% случаев (n = 8) (Таблица 32).

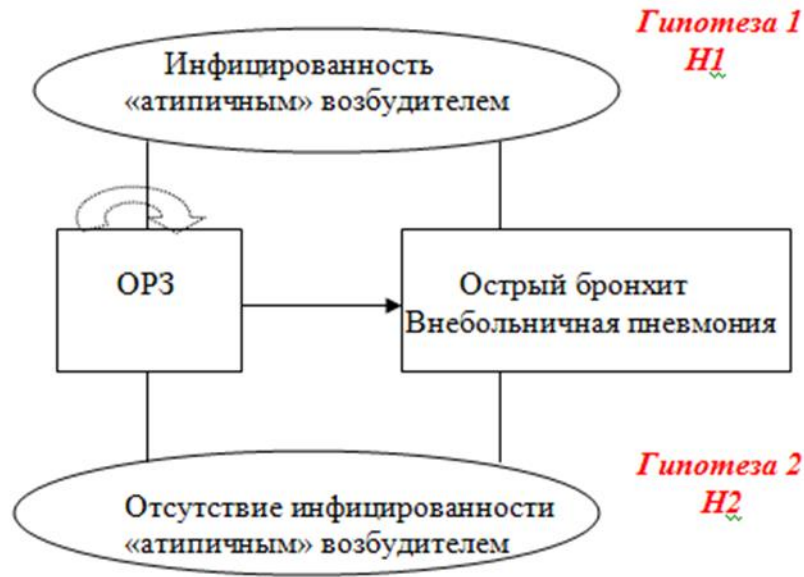


Рисунок 21 – Граф полной вероятности

Таблица 32 – Априорные вероятности гипотез развития ОБ или ВП

Гипотезы	Априорная вероятность
Инфицированность <i>M.hominis</i> при поражении бронхолегочной ткани и развитии ОБ или ВП (H1)	0,127
Отсутствие инфицированности <i>M.hominis</i> при поражении бронхолегочной ткани и развитии ОБ или ВП (H2)	0,873

Развитие поражения бронхолегочной ткани в виде ОБ или ВП (событие *A*) имело место у 33 пациентов из 41 инфицированного *M.hominis* (33 (ОБ, ВП) и 8 (ОРЗ)); а также у 226 пациентов из 431 неинфицированных (Таблица 33).

Таблица 33 – Поражение бронхолегочной ткани (ОБ или ВП) при инфицированности *M.hominis*

Инфицированность <i>M.hominis</i>	Заболевание с поражением бронхолегочной ткани (ВП, ОБ), n = 259	Заболевание без поражения бронхолегочной ткани (ОРЗ) n = 213
+	33 = 12 (ВП) +21(ОБ)	8
–	226	205

У пациента с ОРЗ может развиваться поражение бронхолегочной ткани (ВП, ОБ) как при инфицированности *M.hominis*, так и при ее отсутствии (возбудителем может быть другой патоген или микст-инфекция). Поэтому согласно формулам Байеса выстроили гипотезы относительно развития поражения бронхолегочной ткани в зависимости от изучаемого патогена: H_1 – наличие поражения бронхолегочной ткани при инфицированности *M.hominis*; H_2 – поражение бронхолегочной ткани развивается при отсутствии инфицированности *M.hominis*. События H_1 и H_2 образуют полную группу гипотез (Таблица 34).

Таблица 34 – Априорные вероятности гипотез и условные (апостериорные) вероятности события при инфицированности

Инфицированность <i>M.hominis</i>	Априорные вероятности гипотез	Условные (апостериорные) вероятности развития поражения бронхолегочной ткани (ОБ, ВП)
+	$p(H_1) = 0,127$	$p(A/H_1) = 33/41 = 0,805$
–	$p(H_2) = 0,873$	$p(A/H_2) = 226/431 = 0,524$

Согласно формулам (17) и (18) получается, что вероятность развития заболевания с поражением бронхолегочной ткани у пациента, инфицированного *M.hominis*, составляет 18,3% ($p(H_1/A) = 0,183$). Вероятность развития воспалительных респираторных заболеваний, таких как ВП и ОБ, при отсутствии инфицированности *M.hominis*, составит 81,7%, $p(H_2/A) = 0,817$.

Аналогичные расчеты были проведены для «атипичных» микроорганизмов *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Вероятность развития заболевания с поражением бронхолегочной ткани у пациента при инфицированности *M. pneumoniae* составляет 28,2% ($p(H_1/A) = 0,282$). Вероятность развития воспалительных респираторных заболеваний, таких как ВП и ОБ при отсутствии инфицированности *M. pneumoniae* составит 73,4%, $p(H_2/A) = 0,734$.

Вероятность поражения бронхолегочной ткани у пациента с воспалительным респираторным заболеванием при инфицированности *C. pneumoniae* имеет место в 1% случаев $p(H_1/A) = 0,010$. Данный возбудитель не играет значимой роли в структуре ОБ и ВП в связи с низкой частотой выявления *C. pneumoniae* среди пациентов с воспалительными респираторными заболеваниями.

На следующем этапе исследования было проанализировано влияние вирусных возбудителей инфекций (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Epstein-Barr*). Расчеты были выполнены согласно формулам (17) и (18) (Таблица 35).

Таблица 35 – Априорные и условные вероятности гипотез и условные вероятности события при инфицированности *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Epstein-Barr*

	Априорные вероятности гипотез влияния			Условные вероятности события			Условные вероятности гипотез		
	CMV	Herpes simplex	Epstein-Barr	CMV	Herpes simplex	Epstein-Barr	CMV	Herpes simplex	Epstein-Barr
Инфицированность возбудителем	$p(H_1)$			$p(A/H_1)$			$p(H_1/A)$		
	0,467	0,081	0,429	0,533	0,533	0,581	0,486	0,077	0,454
Отсутствие инфицированности	$p(H_2)$			$p(A/H_2)$			$p(H_2/A)$		
	0,533	0,919	0,571	0,494	0,563	0,526	0,514	0,923	0,546

Таким образом, наибольший риск развития поражения бронхолегочной ткани при ОРЗ характерен для *M. pneumoniae*. Среди «атипичных» возбудителей респираторных инфекций вирусной природы риск развития поражения бронхолегочной ткани наиболее высокий для *Cytomegalovirus* (Таблица 36). Если *M.pneumoniae* выступает как самостоятельный этиологический патоген, то *Cytomegalovirus* является фактором, усугубляющим течение респираторного заболевания.

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.

Таблица 36 – Риск развития* ВП и ОБ при инфицированности «атипичным» возбудителем

«Атипичный» возбудитель	Риск развития поражения бронхолегочной ткани (ОБ и ВП) при инфицированности «атипичным» возбудителем
<i>M.hominis</i>	0,183
<i>M. pneumoniae</i>	0,268
<i>C. pneumoniae</i>	0,010
<i>Cytomegalovirus</i>	0,486
<i>Herpes simplex</i>	0,077
<i>Epstein-Barr</i>	0,454
Примечание: * – в долях от единицы	

В настоящее время согласно Международной классификации болезней и причин смерти (МКБ-10) *M. pneumoniae* относится к безусловно патогенным микроорганизмам. Частота выявления *C. pneumoniae*, которая также является абсолютным патогеном, при воспалительных респираторных заболеваниях низка. Вероятность поражения бронхолегочной ткани 48,6% составила при инфицированности *Cytomegalovirus*. Данное обстоятельство связано с широким распространением возбудителя при воспалительных респираторных заболеваниях и может указывать на усугубляющую роль *CMV* в развитии таких заболеваний. При ассоциации с другими возбудителями *CMV* приводит развитию ОБ или ВП. Такое же значение как для *CMV* получено для вируса *Epstein – Barr* – 45,4%. Что касается *Herpes simplex*, его роль в развитии ОБ и ВП низка и составляет 7,7%, относительно 92,3%, что заболевание будет протекать по типу ОРЗ при инфицированности данным возбудителем.

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 бронхообструкцией.

4.3. Влияние «атипичных» персистирующих возбудителей на формирование хронических форм бронхолегочных заболеваний

Распространенной формой ОБ является острый бронхит с бронхоспазмом. У значительного числа детей раннего возраста (более чем у 50%) на фоне ОРВИ возможны повторные эпизо-

ды бронхита. Во многих же случаях причиной рецидивирования бронхообструкции является БА. В ходе выполнения исследования нами была определена связь между наличием «атипичных» инфекций у пациентов с острым бронхитом и развитием БА.

Материалами для этого исследования послужили данные историй болезни пациентов, госпитализированных с острым бронхитом с бронхоспазмом и у которых был выполнен анализ на определение антител к «атипичной» микрофлоре (796 пациентов). Период исследования составил 4 года.

В анализируемом периоде был выполнен иммуноферментный анализ (ИФА) по определению антител к «атипичной» микрофлоре (*Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*).

Антитела класса *IgA* к хламидиям и/или микоплазмам были обнаружены у 32,2% обследованных пациентов (N = 256).

Первым этапом в анализе риска развития БА среди пациентов с острым бронхитом с бронхоспазмом является построение таблицы сопряженности (Таблица 37). Расположение строк и столбцов этой таблицы находится в определенном порядке для того, чтобы показатели, рассчитанные из нее в дальнейшем, имели смысл и могли быть корректно интерпретированы. Первая строка отводится для группы, объекты которой имели исследуемый фактор риска, т. е. пациенты с БОС и сопутствующей «атипичной» инфекцией. Вторая строка содержит показатели, характеризующие угрозу развития БА среди пациентов с острым бронхитом с бронхоспазмом, но без «атипичных» инфекций. Исследуемый фактор риска в данной группе отсутствовал. Таким образом, первой является группа, представляющая исследовательский интерес, т.е. та группа, пациенты которой подвергались фактору риска. Во второй строке должны быть результаты, полученные в той группе, с которой будет происходить сравнение эффекта. Аналогично, в первом столбце записывается, сколько раз исследуемое событие было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце – сколько раз оно отсутствовало.

Таблица 37 – Таблица сопряженности

«Атипичные» инфекции	Угроза БА		Всего
	Да	Нет	
Есть	38 (a)	218 (b)	256 (A)
Нет	9 (c)	531 (d)	540 (B)
Всего	47 (C)	749 (D)	796 (Q)

Вначале формируется гипотеза о том, что наличие «атипичных» инфекций среди пациентов с БОС является риском развития БА. Первым является расчет абсолютного риска (АР) – доля больных от общего объема группы. В нашем случае это сводится к расчету частоты угро-

зы БА в группах пациентов, имеющих и не имеющих сопутствующие «атипичные» инфекции. По формуле (1) находим частоту развития БА в экспонированной группе (имеющей «атипичные» инфекции) 14,84%.

То есть, в исследуемой экспонируемой выборке 0,1484 ее часть или 14,84% имеют угрозу развития БА. Аналогично, по формуле (2) рассчитываем частоту формирования БА неэкспонированной группе (не имеющей «атипичные» инфекции) 1,67%.

Мы получили так называемые точечные оценки относительных частот развития БА в группе риска и контрольной группе. Точечные оценки подвержены статистической ошибке, поэтому возможно, что в следующей выборке будут получены другие значения, поскольку рассчитываем эти частоты на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части, приблизительно отражающей свойства популяции. Поэтому, далее определяли стандартную ошибку АР, т.е. статистическую ошибку каждой из частот, которая дает представление о точности оценки. Стандартная ошибка АР экспонируемой группы, рассчитана по формуле (3) и составила 0,022.

Аналогично была рассчитана стандартная ошибка АР неэкспонируемой группы. Она составила 0,005.

На следующем этапе определяли 95%-й ДИ. Рассчитывали по формуле (4) 95%-й ДИ абсолютного риска экспонируемой группы $0,1484 \pm 0,0431$ или $14,84 \pm 4,31\%$.

То есть, 95%-й ДИ принимает минимальное значение 10,53% и максимальное 19,15% со средним (АРэ) 14,84% и стандартной ошибкой 2,20%.

Таким образом, можно констатировать, что наличие сопутствующих «атипичных» инфекций в исследуемой группе обуславливает $14,84\% \pm 2,20\%$ развитие БА, при этом, 95% возможных значений заболеваемости попадает в интервал от 10,53% до 19,15%.

Аналогичным образом, по формуле (4) рассчитан 95%-й ДИ абсолютного риска неэкспонируемой группы $0,0167 \pm 0,0098$ или $1,67 \pm 0,98\%$

То есть, при отсутствии воздействия в контрольной группе развитие БА составляет $1,67 \pm 0,98\%$. При этом, 95% возможных значений заболеваемости попадает в интервал от 0,69% до 2,65%.

Таким образом, были получены абсолютные показатели заболеваемости в группах, находящихся и не находящихся под воздействием фактора риска. Отсюда следует, что развитие БА под воздействием «атипичных» инфекций увеличивается. Далее определяли, насколько существенный вклад вносит фактор риска в данное увеличение. Для этого рассчитывается АТР, который характеризует собой именно ту часть риска (долю) развития болезни, которая связана с данным фактором риска и объясняется им. АТР был рассчитан по формуле (5) и составил 0,1317 или 13,17%.

То есть, в группе риска частота события составляет 14,84%, в контрольной группе – 1,67%, атрибутивный риск в этом случае равен 13,17%, то есть фактор риска увеличивает вероятность возникновения события на 13,17%.

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли, которая составила $\approx 0,059$.

Далее, определяли стандартную ошибку АТР по формуле (7), которая составила 0,0183 или 1,83%.

Затем рассчитывали 95%-й ДИ атрибутивного риска: $0,1317 \pm 0,0359$ или $13,17 \pm 3,59\%$.

Таким образом, наличие «атипичных» инфекций у пациентов с острым бронхитом обуславливает увеличение развития БА на $13,17 \pm 1,83\%$, при этом, 95% возможных (истинных) значений разности заболеваемости попадает в интервал от 9,58% до 16,76%. Таким образом, возможные (истинные) значения, попадающие в 95%-й ДИ, могут свидетельствовать о $АРэ > АРн$, то есть, наличие «атипичных» инфекций увеличивает риск развития БА.

В случае, если $АРэ = АРн$, то есть, воздействие фактора риска не изменяет вероятность наступления события. Если же $АРэ < АРн$, то есть, воздействие фактора риска уменьшает вероятность наступления события.

На следующем этапе были рассчитаны ДИ всех рассчитываемых рисков. Например, в рассчитанных ранее $АРэ$ и $АРн$ доверительные интервалы (10,53% и 19,15%, 0,69% и 2,65%, соответственно) не включают в себя 0 или отрицательные значения и, поэтому, могут считаться статистически значимыми.

С помощью АТР показано, что наличие «атипичных» инфекций ведет к увеличению развития БА в среднем на 13,17%.

На основании расчетов ОР была определена сила связи между воздействующим фактором риска и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается заболеваемость БА от наличия «атипичных» инфекций у пациентов с острым бронхитом с бронхоспазмом.

Если развитие БА выше в экспонируемой группе, то отношение $АРэ/АРн$ будет больше 1, если ниже – то отношение $АРэ/АРн$ будет меньше 1, если же заболеваемость в двух группах одинаковая, то их соотношение будет равно 1. Таким образом, согласно гипотезе, с математической точки зрения, необходимо доказать, что отношение развития БА в двух группах больше 1.

По формуле (8) рассчитали ОР, который составил 8,9.

То есть, наличие «атипичной» инфекции ведет к увеличению развития БА в 8,9 раза. Однако, поскольку речь идет о расчетах, производимых на выборке, то необходимо показать статистическую значимость полученного результата. Для этого по формуле (9) была рассчитана стандартная ошибка ОР: 0,3619.

По формуле (10) рассчитываем 95%-й ДИ относительного риска: $8,9 \pm 4,71$.

Полученные значения ОР составляют $8,9 \pm 0,3619$ с 95%-м ДИ от 4,19 до 13,61. По аналогии с АТР, возможные (истинные) значения, попадающие в 95%-й ДИ, могут свидетельствовать о:

1. $ОР > 1$, то есть, воздействие «атипичной» микрофлоры увеличивает риск формирования БА;
2. $ОР = 1$, то есть, воздействие «атипичной» микрофлоры не изменяет риск формирования БА;
3. $ОР < 1$, то есть, воздействие «атипичной» микрофлоры уменьшает риск формирования БА.

Таким образом, значения 95%-го ДИ свидетельствуют о состоятельности нашей гипотезы о влиянии «атипичной» микрофлоры на формирование БА.

По формуле (11) вычисляем значение ПАР: 0,042 или 4,2%

То есть, наличие «атипичных» инфекций приводит к увеличению заболеваемости по всей популяции на 4,2%.

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли. Она была рассчитана ранее согласно формуле (6) и составила 0,059.

По формуле (12) высчитываем среднюю ошибку ПАР: 0,0134 или 1,34%

По формуле (13) рассчитываем 95%-й ДИ ПАР. Он составил $0,042 \pm 0,026$ или $4,20\% \pm 2,6\%$.

Таким образом, наличие «атипичных» инфекций увеличивает заболеваемость БА в популяции на $4,20\% \pm 1,34\%$, при 95%-м ДИ от 1,6% до 6,80%.

ИПВ «атипичных» инфекций в выше рассмотренном примере составил: 7,59.

То есть, при наличии «атипичных» инфекций у пациентов с острым бронхитом с бронхоспазмом у каждого восьмого экспонируемого лица формируется БА, дополнительно к фоновому уровню заболеваемости БА.

Данные результаты отражены в научных статьях в открытой печати¹.

4.4. Корреляционно-регрессионный анализ влияния «атипичных» персистирующих возбудителей на формирование бронхиальной астмы у детей с острым бронхитом

Данные по определению уровня IgA к «атипичным» персистирующим возбудителям у пациентов с острым бронхитом с бронхоспазмом и угрозой формирования БА были использованы в корреляционно-регрессионном анализе для определения влияния изучаемых возбудителей на формирование БА (Таблица 38). В таблице X_i – количество случаев выявления «атипичной» флоры при остром бронхите, сопровождающимся синдромом бронхиальной обструкции за 4 года; Y_i – количество случаев угрозы формирования бронхиальной астмы за 4 года.

¹ Жукова О. В. Концепция факторов риска в оценке влияния «атипичных» возбудителей на формирование бронхиальной астмы у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом // Российский медицинский журнал. 2016. Т. 22, № 2. С. 77–81; Olga V. Zhukova, Svetlana V. Kononova, Tatjana M. Konyshkina Role of "atypical" microorganisms on the formation of bronchial asthma in children with acute and recurrent obstructive bronchitis // Asian J. Pharm. Clin. Res. 2017. Vol. 10, iss. 4. P. 239–242.

Таблица 38 – Зависимость формирования БА у детей от наличия сопутствующей «атипичной» инфекции при остром бронхите с бронхоспазмом

Наблюдение	x_i	y_i	$x_i - x_{cp.}$	$y_i - y_{cp.}$	$(x_i - x_{cp.})^2$	$(y_i - y_{cp.})^2$	$(x_i - x_{cp.})(y_i - y_{cp.})$
1	52	6	-12	-3,5	144	12,25	42
2	58	8	-6	-1,5	36	2,25	9
3	70	10	6	0,5	36	0,25	3
4	76	14	12	4,5	144	20,25	54
Σ	256	38	0	0	360	35	108
Примечание. $x_{cp.} = 64$; $y_{cp.} = 9,5$							

По формуле (19) определили коэффициент корреляции $r_{xy} = 0,96$.

Данная корреляция считается сильной, что означает прямую зависимость между формированием БА и инфицированием «атипичными» возбудителями при остром бронхите с бронхоспазмом.

Оценку влияния персистирующих инфекций на угрозу развития БА у детей также провели регрессионным анализом.

Диагноз острого бронхита с бронхоспазмом за анализируемый период фиксировался впервые у 59,3% госпитализированных больных ($N = 472$), рецидив бронхита был отмечен у 40,7% ($N = 324$). Термин «рецидивирующий обструктивный бронхит» широко использовался. Однако в декабре 2008 г. была пересмотрена Классификация бронхолегочных заболеваний у детей, 1995. Пересмотр этой классификации исключил данный диагноз в связи с тем, что часто под этим диагнозом протекает бронхиальная астма и другие хронические болезни органов дыхания. Угроза развития БА была отмечена всего у 5,9% пациентов ($N = 47$). Из них угроза развития БА среди пациентов с острым бронхитом с бронхоспазмом была отмечена у 1,3% ($N = 6$), с рецидивирующим бронхитом – у 12,7% ($N = 41$). Явное увеличение риска развития БА отмечается среди пациентов с наличием антител к «атипичной» микрофлоре.

Для определения зависимости между наличием антител к «атипичным» возбудителям и развитием БА у детей, перенесших ОБ, был построен график зависимости угрозы развития события (y) (БА) от фактора риска (x) (наличия антител к «атипичным» возбудителям среди пациентов с острым и рецидивирующим бронхитом, сопровождавшимся синдромом обструкции). В приведенном примере для анализа используются 4 года. Следовательно, на диаграмме будет 4 точки для каждой из двух зависимостей: развитие БА среди пациентов с ОБ без антител к «атипичным» возбудителям и развитие БА среди пациентов с ОБ при наличии антител к «атипичным» возбудителям (Рисунок 22). Диаграммы строятся в интерфейсе *MS Excel*.

Вид регрессионной модели обосновывается двумя путями: теоретическим и эмпирическим. В первом случае используются качественные рассуждения о законе связи между исследуемым показателем и каждым из факторов, а также результаты других исследователей по построению аналогичных регрессионных моделей. При эмпирическом подходе выводы о форме связи делаются на основе анализа фактических данных, представленных в виде первичных полей корреляции. Чаще всего для анализа используется линейный вид модели, либо модель, которую можно привести к линейному виду путем некоторых преобразований и замены переменных.

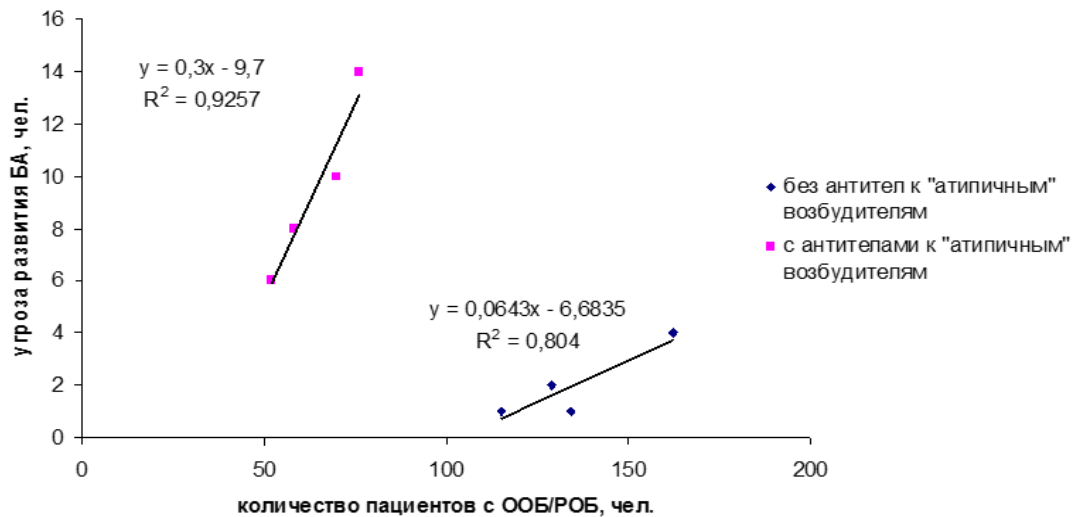


Рисунок 22 – Зависимость угрозы развития БА от наличия антител к «атипичной» микрофлоре среди пациентов с острым бронхитом ($p=0,000537$)

Примечание: ООБ (острый бронхит с бронхоспазмом); РОБ (рецидивы острого бронхита с бронхоспазмом, >2 раз в течение года)

Коэффициент аппроксимации 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.

Линейные уравнения (24) и (25), полученные в результате регрессионного анализа, могут быть использованы для подтверждения влияния «атипичных» инфекций на формирование БА у детей с ОБ.

$$y = 0,3x - 9,7, \quad (26)$$

$$y = 0,0643x - 6,6835. \quad (27)$$

Таким образом, проведенный анализ показал зависимость развития астмы от наличия «атипичных» инфекций. При увеличении случаев острого бронхита с сопутствующей «атипичной» инфекцией угроза формирования астмы увеличивается на 12,2% ((92,6% – 80,4%) коэффициенты корреляции соответственно 0,926 и 0,804).

Определяя силу корреляционной связи, получено, что исследуемый фактор достоверно оказывает влияние на формирование события. На основе результатов регрессионного анализа определено, насколько исследуемый фактор оказывает влияние.

Таким образом, в ходе проведенного анализа математико-статистическими методами установлено влияние «атипичных» персистирующих возбудителей на течение респираторных заболеваний, на возможность их перевода в хроническую форму. Установлено, что сопутствующая «атипичная» инфекция при отсутствии адекватного лечения при остром бронхите с бронхоспазмом у детей способна приводить к развитию БА.

4.5. Факторы риска бронхиальной астмы у детей

В ходе исследования было проанализировано наличие факторов риска развития БА, официально признанных, таких как наличие аллергических заболеваний в анамнезе, наличие родственников, страдающих аллергическими заболеваниями, наличие родственников с БА (Таблица 39).

Таблица 39 – Факторы риска в анамнезе пациентов с БА, госпитализированных в стационар МО

<i>Фактор риска</i>	<i>Годы</i>	
	2014	2015
Наличие аллергических заболеваний в анамнезе	48,21%	42,28%
Наличие родственников, страдающих аллергическими заболеваниями	30,06%	32,72%
Наличие родственников с БА	35,12	33,46%

Определение уровня IgE является важным при диагностике БА. В анализируемом периоде IgE определялся у 84,82% пациентов с БА в 2014 г.; у 95,59% – в 2015 г. Среднее значение IgE в 2014 г. составило 203 ± 286 МЕ/мл, а в 2015 г. – 277 ± 356 МЕ/мл (Таблица 40).

Таблица 40 – Уровень общего IgE у пациентов с БА, госпитализированных в стационар МО

<i>Уровень IgE, МЕ/мл</i>	<i>Годы</i>	
	2014	2015
до 10	13,69%	10,29%
10–100	37,50%	34,56%
100–1000	35,12%	47,43%
> 1000	13,39%	7,72%

Иммунограмма представляет информацию об иммуноглобулинах класса А, М, G. IgA проявляет биоактивность на поверхностях слизистых оболочек человека и препятствует инвазии микроорганизмов. IgG нейтрализует практически все известные бактерии и вирусы в кро-

вотоке и тканях человека, а IgM представляет собой антитела, образовавшиеся вследствие первичного иммунного ответа. Средние показатели нормы представлены в приложении Г.

В исследовании был проведен анализ иммунограмм пациентов, госпитализированных с БА (Таблица 41).

Таблица 41 – Средние показатели системы гуморального иммунитета у пациентов с БА, госпитализированных в стационар МО

Ig	Годы	
	2014	2015
IgG, г\л	14,31±6,03	8,13±4,18
IgM, г\л	1,93±1,86	1,26±0,84
IgA, г\л	1,35±1,79	0,89±0,74

У пациентов с БА проводился ИФА по определению титра антител к атипичным возбудителям, таким как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydothila pneumoniae*. В 2014 г. такой анализ выполнялся у 252 пациентов (75,00%), в 2015 г. – у 186 пациентов (68,38%).

Инфицирование *Mycoplasma pneumoniae* при наличии антител IgG больше 20 ОЕд/л считалось положительным. Данные значения указывают на текущую или только что перенесенную инфекцию с остаточным присутствием антител в материале. Группа антител IgG к микоплазмам образуется примерно спустя две недели после того, как инфекция проникла в организм. Они могут обнаруживаться в крови на протяжении 2 лет даже после того, как болезнь излечена.

Отрицательным анализ считается при количестве антител IgG меньше 16 ОЕд/л. При таких титрах болезнь отсутствует или анализ был взят на очень раннем сроке, когда антитела к возбудителю еще не начали образовываться. Для окончательного определения диагноза проводится повторное исследование материала. Если через две недели состояние больного не улучшается, и титры увеличиваются, то имеет место прогрессирование болезни.

Положительное значение титра антител IgG больше 20 ОЕд/л определялось в 2014 г. у 58,93% пациентов, а в 2015 г. – у 35,29% пациентов (Таблица 42).

Таблица 42 – Средние и структурные средние значения уровня титра антител IgG к *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов с БА, госпитализированных в стационар МО

IgG, ОЕд/л	Годы	
	2014	2015
Среднее значение ± стандартное отклонение	68,02±64,96	56,71±63,51
Медиана	52	35
Мода	86	29

Также были рассчитаны мода и медиана значений. Мода показателя – значение во множестве наблюдений, которое встречается наиболее часто.

Другим важным и значимым статистическим показателем является медиана. Медиана (50-й перцентиль, квантиль 0,5) – возможное значение признака, которое делит ранжированную совокупность (вариационный ряд выборки) на две равные части:

- 1) 50% «нижних» единиц ряда данных будут иметь значение признака не больше, чем медиана;
- 2) «верхние» 50% – значения признака не меньше, чем медиана.

Медиана – основная альтернатива среднему арифметическому, т. к. она устойчива к аномальным отклонениям (выбросам). Математическим свойством медианы является то, что сумма абсолютных (по модулю) отклонений от медианного значения дает минимально возможное значение, если сравнивать с отклонениями от любой другой величины (даже меньше, чем от среднего арифметического).

Хламидиоз был диагностирован у 5 пациентов из 142 обследованных в 2014 г., и у 7 из 239 – в 2015 г.

Так же был выполнен ИФА по определению антител к ЦМВ и ВЭБ (Таблица 43). Антитела были выявлены в 2014 г. у 55 человек из 83 обследованных, а в 2015 г. – у 10 из 16 обследованных.

Таблица 43 – Инфицированность ЦМВ и ВЭБ среди пациентов с БА, госпитализированных в стационар МО по результатам ИФА

<i>Возбудитель</i>	<i>Годы</i>	
	2014	2015
ЦМВ	68,9%	55,0%
ВЭБ	63,2%	71,4%

Роль «атипичных» возбудителей в формировании и прогрессировании БА высока. Ранее нами было смоделировано воздействие «атипичных» возбудителей на развитие БА у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды острого бронхита с бронхообструкцией, а также их рецидивы. Для этого использовалось Марковское моделирование (приложение Д). Модель была построена в 2012 году. В настоящее время имеются данные официальной статистики о впервые выявленных случаях БА у детей в Нижегородской области, которые совпадают с прогнозными значениями. По прогнозу через 4 цикла (4 года) количество случаев диагностирования БА впервые в жизни составила суммарно 13,4 случаев на 1000 детей (входное значение). По данным официальной статистики в период с 2012 по 2015 гг. суммарно в Нижегородской области выявлено 12,8 случаев впервые установленной БА на 1000 детей. Данное обстоятельство подтверждает целесообразность использования Марковского моделирования для оценки заболевания, а именно его переходов из одной формы в другую.

4.6. Курение – наиболее значимый фактор риска в течении хронической обструктивной болезни легких

Наиболее важным фактором в развитии и прогрессировании ХОБЛ считается курение. ХОБЛ – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы, причем основной причиной является курение табака.

Табачный дым является мощным источником оксидантов, радикалов, среди которых гидроксильный радикал, оксид азота (NO) и пероксид водорода. Таким образом, курящий человек во время курения постоянно подвергается оксидативному стрессу. Образующиеся активные формы кислорода поступают в легкие с сигаретным дымом, а также образуются непосредственно в легких воспалительными клетками (макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и тучными клетками). Оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, повышается активность эластазы, которая повреждает органы дыхания, разрушая эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта. Таким образом, оксиданты формируют дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз. Оксидативный стресс, с одной стороны, приводит к необратимым повреждениям структур паренхимы легких и дыхательных путей, а с другой – нарушает местный иммунный ответ [73; 89; 220; 245]. Таким образом, оксидативный стресс и воспаление при ХОБЛ – процессы, тесно связанные и усиливающие друг друга

Материалами для исследования служили данные историй болезни пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ (166 пациентов) в за 4-летний период. Количество обострений составило 2 и более в течение года. Пациенты были разделены на две группы: курящие (N = 110) и некурящие (N = 56).

Определение риска строилось на определении АР в экспонируемой и неэкспонируемой группах, Атр, ОР, ПАР, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида риска и ДИ на основании формул 1–13 (приложение Е).

Первым этапом в анализе риска развития обострений ХОБЛ среди курящих пациентов является построение таблицы сопряженности (Таблица 43).

Таблица 43 – Таблица сопряженности

Наличие курения, как фактора риска	Обострение ХОБЛ (2 и более раз в год)		Всего
	Да	Нет	
Есть	79 (a)	31 (b)	110 (A)
Нет	18 (c)	38 (d)	56 (B)
Всего	97 (C)	69 (D)	166 (Q)
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких			

Констатировали, что наличие курения в исследуемой группе обуславливает в $71,8 \pm 4,3\%$ развитие обострений ХОБЛ (2 и более 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 более раз/год) составляет $32,1 \pm 12,2\%$. При этом, 95% возможных значений заболеваемости попадает в интервал от 19,9% до 44,3%.

Отсюда следует, что вероятность развития обострений ХОБЛ под воздействием курения увеличивается.

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%-м ДИ от 18,7% до 33,9%.

ИПВ курения в вышерассмотренном примере составляет: 2,5.

Это означает, что у каждого третьего при наличии курения на фоне ХОБЛ развиваются обострения (2 и более раз/год), дополнительно к фоновому уровню заболеваемости ХОБЛ. Данные результаты представлены в научной статье в открытой печати¹.

4.7. Этиологические агенты внебольничной пневмонии как факторы риска. Их значимость в развитии заболевания

Современные отечественные и международные руководства по лечению пневмоний подчеркивают необходимость установления этиологического диагноза для обоснования этиотропной терапии, что существенно повышает требования к уровню лабораторного обследования больных. В последние годы за рубежом и в Российской Федерации в этиологической диагностике заболеваний респираторного тракта широко используют молекулярно-биологические методы, главным образом различные варианты ПЦР. ПЦР-анализ, основанный на амплификации специфических фрагментов генома микроорганизмов, характеризуется высокой чувствительностью (100–1000 клеток или вирионов), скоростью (получение результата в течение 6–8 ч), прецизионной специфичностью (до 100%) [274]. Многие авторы обосновали необходимость более широкого применения ПЦР для этиологической диагностики ВП, а в ряде случаев рекомендовали использование ПЦР в качестве золотого стандарта [33].

Streptococcus pneumoniae (30–50%) занимает среди причин ВП 1-е место, 2-е место принадлежит атипичным микроорганизмам (*Chlamydophila pneumoniae*, *M. pneumoniae*) (8–30%). В последние годы на фоне снижения иммунного статуса населения возрастает эпидемиологическая значимость ранее малоизвестных трудно культивируемых возбудителей пневмонии, таких как легионеллы, микоплазмы, хламидии, которые характеризуются своим спектром чувстви-

¹ Жукова О. В., Кононова С. В., Коньшкіна Т. М. // Терапевтический архив. 2015. № 3. С. 23–26.

тельности к антибиотикам. В 3–40% случаев определяют сочетание типичных и атипичных возбудителей. Отмечается частое смешанное инфицирование при пневмониях, когда пневмококковая инфекция ассоциируется с гемофильной, хламидийной, микоплазменной, легионеллезной, вирусной.

При оценке этиологической роли возбудителей возникает необходимость сгруппировать их по значимости влияния. Такая необходимость может возникнуть при проведении эпидемиологических исследований, изучении этиологической структуры бронхолегочных инфекций, при планировании лекарственного обеспечения. В этом случае идеально подходит метод Фишберна, который позволяет разделить изучаемые факторы на те, которые имеют высокое, среднее и низкое значение. Формулы Фишберна служат методом оценки весовых коэффициентов, позволяющим статистически на основании простейших математических расчетов интерпретировать качественные данные. Весовым коэффициентом является любой числовой коэффициент, параметр, отражающий значимость, относительную важность, «вес» изучаемого фактора, в сравнении с другими, оказывающими влияние на изучаемый процесс.

Например, весовым коэффициентом может служить частота выявления того или иного возбудителя в этиологической структуре заболевания.

Материалы для проведения оценки предоставлены ФГБУН ННИЭМ им. И.Н. Блохиной. Обследованы 172 пациента в возрасте от 18 до 30 лет, находящиеся на стационарном лечении с рентгенологически и клинически подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония» различной степени тяжести.

Материалом для исследования служили: мокрота, кровь, бронхоальвеолярный лаваж. Отбор и транспортировку материала проводили в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Исследования осуществляли методом ПЦР: традиционная ПЦР, ПЦР минипулов, ПЦР-РВ. Использованы тест-системы «АмплиСенс» производства ЦНИИЭ (Москва), Gene Pak DNA PCR производства ООО «Изоген». Проводили поиск следующих инфекционных агентов: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci*, *Adenovirus*, *Herpes simplex I/II*, *Cytomegalovirus*. Чувствительность тест-систем согласно паспортным данным составляет 1000 клеток или вирионов в 1 мл. Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с использованием прикладных программ Statz, Statistica 6.0.

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. При этом основным возбудителем являлся *S. pneumoniae*, выделенный у 86,3% больных. Второе место в этиологической структуре ВП заняли *H. influenzae*, частота выявления, которых составила 41,2%. Представительство других возбудителей следующее: *M. pneumoniae* – 23,6%, *C. pneumoniae* – 6,7%, *M. catarrhalis* – 2,5%, *L. pneumophila* – 0,6%, *Adenovirus* – 14,9%, *Herpes simplex I/II* – 16,2%, *Cytomegalovirus* – 4,1%. *C. psittaci* не обнаружена (Таблица 45).

Таблица 45 – Этиологическая структура ВП у взрослых

<i>Возбудитель</i>	<i>Частота выявления, доля единицы</i>
<i>S. pneumoniae</i>	0,863
<i>H. influenzae</i>	0,412
<i>M.a pneumoniae</i>	0,236
<i>C. pneumoniae</i>	0,067
<i>M. catarrhalis</i>	0,025
<i>L. pneumophila</i>	0,006
<i>C. psittaci</i>	0
<i>Adenovirus</i>	0,149
<i>Herpes simplex I/II</i>	0,162
<i>Cytomegalovirus</i>	0,041

Для определения удельного веса исследуемого возбудителя в этиологической структуре каждому возбудителю x_i ($i = 1, \dots, n$) ставят в соответствие оценку его значимости. Затем строят систему весов, соблюдая следующее условие (26).

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n a_i = 1, \\ a_i \geq 0, i = 1, n \end{cases} \quad (26)$$

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

Все возбудители расположены по рангу фактора (Таблица 46), т. е. по порядку убывания их значимости (в нашем случае удельному весу в этиологической структуре) согласно условию (27).

$$X_1 > X_2 > \dots > X_i > \dots > X_n. \quad (27)$$

Таблица 46 – Ранжирование возбудителей по удельному весу в этиологической структуре

<i>Возбудитель</i>	<i>Частота выявления</i>	<i>Ранг фактора, a_i</i>
<i>S. pneumonia</i>	0,863	1
<i>H. influenzae</i>	0,412	2
<i>M. pneumoniae</i>	0,236	3
<i>Herpes simplex I/II.</i>	0,162	4
<i>Adenovirus</i>	0,149	5
<i>C. pneumoniae</i>	0,067	6
<i>Cytomegalovirus</i>	0,041	7
<i>M. catarrhalis</i>	0,025	8
<i>L. pneumophila</i>	0,006	9

Поскольку *C. psittaci* не выявлена ни у одного из обследуемых, данный возбудитель исключен из последующего анализа.

После ранжирования возбудителей по убыванию удельного веса в этиологической структуре определены веса с помощью шкалы Фишберна (Таблица 47):

$$a_i = \frac{2 \cdot (n - i + 1)}{n \cdot (n + 1)}, \quad (28)$$

где i – номер возбудителя;
 n – количество возбудителей.

Правило Фишберна отражает тот факт, что об уровне значимости показателей неизвестно ничего, кроме (27).

Таблица 47 – Весовые показатели возбудителей, рассчитанные по методу Фишберна

<i>Возбудитель</i>	<i>Ранг фактора, a_i</i>	<i>Весовой показатель</i>
<i>S. pneumoniae</i>	1	0,2
<i>H. influenzae</i>	2	0,178
<i>M. pneumoniae</i>	3	0,156
<i>Herpes simplex I/II</i>	4	0,133
<i>Adenovirus</i>	5	0,111
<i>C. pneumoniae</i>	6	0,089
<i>Cytomegalovirus</i>	7	0,067
<i>M. catarrhalis</i>	8	0,044
<i>L. pneumophila</i>	9	0,022

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

Максимальный весовой коэффициент, рассчитанный по критерию Фишберна, относится к высокому уровню. Для низкого уровня присваивают максимальный весовой коэффициент, деленный на 3 (количество уровней). После чего находят величину d – шаг по формуле, который рассчитывают как разность показателей высокого и низкого уровня, деленную пополам. Показатель среднего уровня равен показателю нижнего уровня, увеличенный на шаг по формуле (29).

$$d = (\text{значение высокого уровня} - \text{значение низкого уровня}) \div 2. \quad (29)$$

В ходе расчетов получены следующие границы уровней удельного веса возбудителей в этиологической структуре ВП: высокий – 0,157–0,2; средний – 0,068–0,156; низкий – $\leq 0,067$.

Возбудители, относящиеся к высокому уровню удельного веса в этиологической структуре ВП: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (Таблица 48).

Таблица 48 – Распределение возбудителей по удельному весу в этиологической структуре ВП

Удельный вес возбудителей	Возбудитель
Высокий (0,157–0,2)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
Средний (0,068–0,156)	<i>M. pneumoniae</i> <i>Herpes simplex I/II</i> <i>Adenovirus</i>
Низкий ($\leq 0,067$)	<i>C. pneumoniae</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>L. pneumophila</i>

Подтвержденное доминирующее положение пневмококка в этиологической структуре воспалительных заболеваний респираторного тракта согласуется с результатами большинства подобных исследований.

В ходе исследования была определена высокая частота смешанного инфицирования пациентов с воспалительными заболеваниями респираторного тракта. Ассоциации возбудителей наблюдали у 65,8% больных ВП.

Для *S. pneumoniae* определены основные варианты ассоциаций с другими патогенами при ВП (Таблица 49).

Ассоциации расположены по рангу фактора (Таблица 50), т. е. по порядку убывания их значимости (в нашем случае – удельного веса в этиологической структуре ВП). Для каждой из ассоциаций определен весовой коэффициент аналогично методике, описанной ранее.

К ассоциациям возбудителей с высоким уровнем удельного веса в этиологической структуре ВП относятся: *S. pneumoniae* с *H. influenzae* и *S. pneumoniae* с *M. pneumoniae* (Таблица 51).

Таблица 49 – Основные варианты ассоциаций возбудителей ВП

<i>Варианты ассоциаций</i>	<i>Частота выявления, доля единицы</i>
<i>S. pneumoniae – H. influenzae</i>	0,25
<i>S. pneumoniae – M. pneumoniae</i>	0,094
<i>S. pneumoniae – Adenovirus</i>	0,063
<i>S. pneumoniae – C. pneumoniae</i>	0,052
<i>S. pneumoniae – Herpes simplex I/II</i>	0,042
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – M. pneumoniae</i>	0,073
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – Herpes simplex I/II</i>	0,073
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – Adenovirus</i>	0,073
<i>S. pneumoniae – M. pneumoniae – Adenovirus</i>	0,042
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – M. pneumoniae – Adenovirus</i>	0,032
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – M. pneumoniae – Herpes simplex I/II</i>	0,021

Таблица 50 – Ранжирование и весовые коэффициенты ассоциаций патогенов с *S. pneumoniae*

<i>Ассоциации</i>	<i>Частота выявления</i>	<i>Ранг фактора, ai</i>	<i>Весовые показатели, рассчитанные по методу Фишберна</i>
<i>S. pneumoniae – H. influenzae</i>	0,250	1	0,166667
<i>S. pneumoniae – M. pneumoniae</i>	0,094	2	0,13986
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – M. pneumoniae</i>	0,073	3	0,116883
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – Herpes simplex I/II</i>	0,073	4	0,09697
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – Adenovirus</i>	0,073	5	0,079545
<i>S. pneumoniae – Adenovirus</i>	0,063	6	0,064171
<i>S. pneumoniae – C. pneumoniae</i>	0,052	7	0,050505
<i>S. pneumoniae – Herpes simplex I/II</i>	0,042	8	0,038278
<i>S. pneumoniae – M. pneumoniae – Adenovirus</i>	0,042	9	0,027273
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – M. pneumoniae – Adenovirus</i>	0,032	10	0,017316
<i>S. pneumoniae – H. influenzae – M. pneumoniae – Herpes simplex I/II</i>	0,021	11	0,008264

Таблица 51 – Распределение ассоциаций возбудителей по уровням удельного веса в этиологической структуре ВП

Удельный вес	Ассоциация
Высокий (0,136–0,167)	<i>S. pneumoniae</i> – <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> – <i>M. pneumoniae</i>
Средний (0,056–0,135)	<i>S. pneumoniae</i> – <i>H. influenzae</i> – <i>M. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i> – <i>H. influenzae</i> – <i>Herpes simplex I/II</i> <i>S. pneumoniae</i> – <i>H. influenzae</i> – <i>Adenovirus</i> <i>S. pneumoniae</i> – <i>Adenovirus</i>
Низкий ($\leq 0,055$)	<i>S. pneumoniae</i> – <i>C. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i> – <i>Herpes simplex I/II</i> <i>S. pneumoniae</i> – <i>M. pneumoniae</i> – <i>Adenovirus</i> <i>S. pneumoniae</i> – <i>H. influenzae</i> – <i>M. pneumoniae</i> – <i>Adenovirus</i> <i>S. pneumoniae</i> – <i>H. influenzae</i> – <i>M. pneumoniae</i> – <i>Herpes simplex I/II</i>

Высокий уровень удельного веса в этиологической структуре ВП имеют *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. К среднему уровню относятся *M. pneumoniae*, *Herpes simplex I/I*, *Adenovirus*.

Все выявленные возбудители чаще обнаруживали в ассоциациях. Ассоциации возбудителей наблюдали у 65,8% пациентов с ВП. Значительная частота выявления *Herpes simplex I/II* (16,2%) в крови и слюне у больных ВП свидетельствует о снижении иммунного статуса. *Herpes simplex I/II* служит инфекционным агентом, усугубляющим течение заболевания, а не самостоятельным этиологическим патогеном. Этиологическими агентами ВП высокого и среднего уровня являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*.

Среди ассоциаций в этиологической структуре ВП преобладают *S. pneumoniae* – *H. influenzae*; *S. pneumoniae* – *M. pneumoniae* (высокий уровень удельного веса) и *S. pneumoniae* – *H. influenzae* – *M. pneumoniae*; *S. pneumoniae* – *H. influenzae* – *Herpes simplex I/II*; *S. pneumoniae* – *H. influenzae* – *Adenovirus*; *S. pneumoniae* – *Adenovirus* (средний уровень удельного веса).

Полученные результаты представлены в публикациях¹.

Полученные данные имеют эпидемиологическое значение и могут влиять на совершенствование лекарственного обеспечения, позволяя планировать структуру и спектр антимикробной 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 23).

¹ Жукова О. В., Бруснигина Н. Ф., Кононова С. В., Сперанская Е. В., Ефимов Е. И. Метод Фишберна – математико-статистический подход в оценке роли традиционных и атипичных возбудителей в этиологической структуре внебольничной пневмонии у взрослых // Российский медицинский журнал. 2017. № 3. С. 132–136.

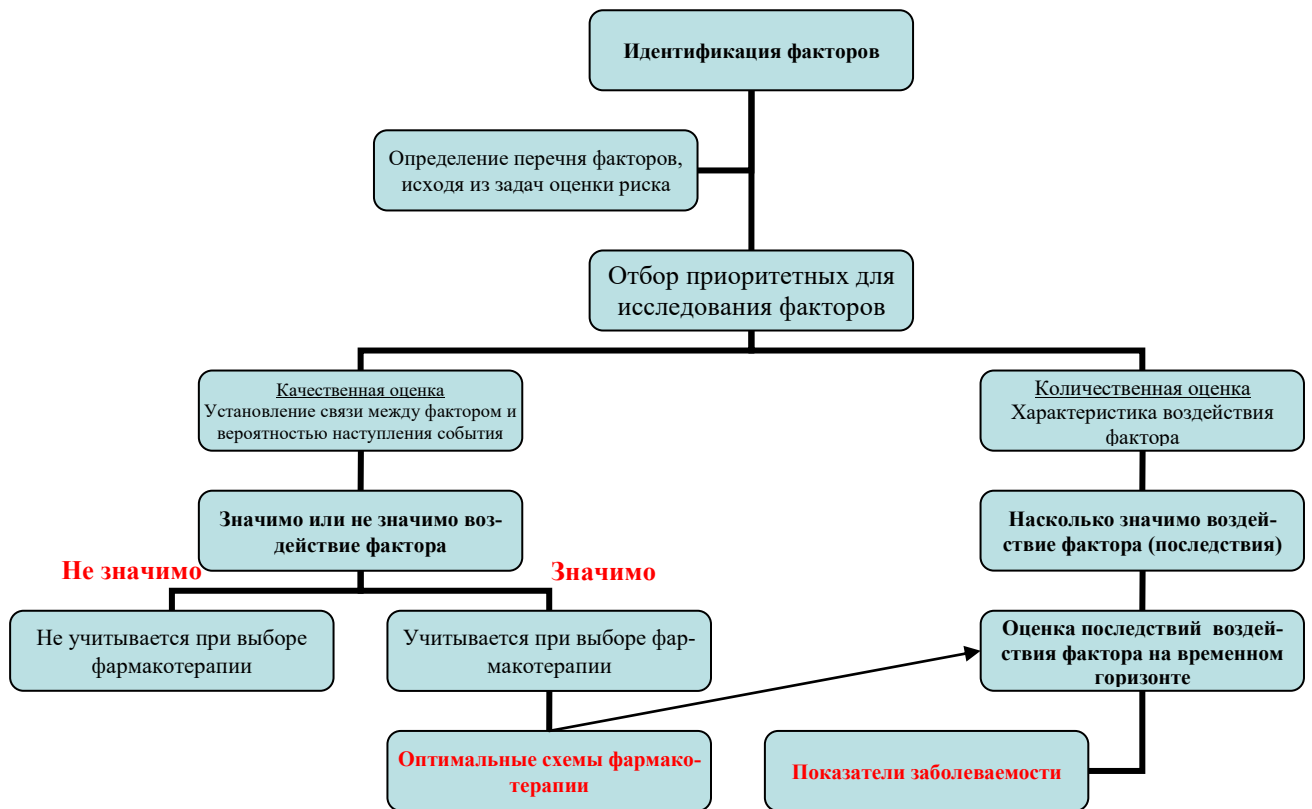


Рисунок 23 – Оценка факторов риска и оптимизация фармакотерапии

Заключение. Полученные значения рисков позволяют использовать их для прогнозирования заболеваний, обусловленных изучаемыми инициаторами. Полученные данные, а также сами методики полезны для организаторов здравоохранения, эпидемиологов, клинических фармакологов, принимающих участие в создании Формуляра как для конкретной МО, так и для региона в целом. Методика позволяет планировать лекарственное обеспечение, в частности антибиотиками, избегать неопределенности в управлении закупками и поставками ЛП.

Использование математико-статистических методов в оценке риска развития заболеваний позволяет объективно прогнозировать заболеваемость определенными нозологическими формами в определенный временной интервал и, как следствие, планировать лечебные мероприятия, включая эффективную антибактериальную терапию, ассортимент ЛП на принципах доказательной медицины и фармакоэкономики.

Глава 5. АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Оценка медицинских технологий проводится в целях повышения качества и доступности медицинской помощи путем обеспечения неопределенного круга лиц или представителей целевой группы (лиц, принимающих решение, медицинских работников, пациентов или соответствующих организаций) объективной, обобщенной, систематизированной информацией о действенности, эффективности, безопасности, экономичности, этичности и законности методов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации с учетом доказательной базы, этических, юридических, социальных и экономических аспектов применения медицинской технологии. Основой для этого является фармакоэпидемиологический анализ.

Фармакоэпидемиология – синтетическая область знаний по изучению применения и действий лекарственных средств. Для того, чтобы изучить применение и действия лекарственных средств на больших группах людей фармакоэпидемиология задействует методологический аппарат фармакологии и эпидемиологии.

Целью фармакоэпидемиологии является рациональное использование ЛП. При исследовании потребления ЛП используются методы такие как, частотный анализ, DU90%-анализ, DDD-анализ, ABC-анализ.

Анализом, позволяющим оценить потребление лекарственных препаратов, является DDD-анализ.

Для всесторонней оценки рациональности фармакотерапии разные виды анализа фармакоэпидемиологических данных могут использоваться как по отдельности, так и в комплексе в зависимости от приоритетной цели исследования, отражая различные стороны использования ЛП.

Так, частотный анализ и DDD-анализ отражают характер назначения и применения ЛП. DU90%-анализ и ABC-анализ характеризуют качество и экономические аспекты фармакотерапии.

Каждый из видов анализа несет соответствующую информацию и может иметь значение при принятии управленческих решений.

5.1. Исследование антимикробной терапии внебольничной пневмонии взрослых в реальной клинической практике

Частотный анализ фармакотерапии заболевания является анализом, результатом проведения которого будут количественные характеристики назначения лекарственных препаратов по торговым наименованиям, по МНН, по фармакотерапевтическим группам.

Проведение частотного анализа заключается в определении процента (доли) пациентов, которым ЛП был назначен (39) и в определении процента (доли) конкретного ЛП в общей структуре назначения (31).

$$P_n = \frac{n}{N}, \quad (30)$$

где P_n – доля пациентов, которым был назначен исследуемый ЛП;
 n – количество пациентов, которым был назначен исследуемый ЛП;
 N – общее количество пациентов.

Для получения искомого показателя в процентах необходимо результат, полученный по формуле (30) умножить на 100%.

$$P_{с.н.} = \frac{k_{с.н.}}{K}, \quad (31)$$

$P_{с.н.}$ – доля ЛП в общей структуре назначений;
 $k_{с.н.}$ – число курсов исследуемого ЛП;
 K – общее количество назначений курсов всех ЛП.

Для получения искомого показателя в процентах необходимо результат, полученный по формуле (31) умножить на 100%.

Материалом для исследования послужили данные 117 историй болезни пациентов (из них – 51,3% мужчины, 48,7% – женщины) с ВП, госпитализированных в ГКБ № 5 г. Нижнего Новгорода в 2015 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период.

Основное место в терапии больных с ВП занимают АМП. АМТ у пациентов с данной патологией проводилась в 100% случаев.

Выбор АМП проводился эмпирическим путем с учётом вероятной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к данным препаратам. В основном, при лечении ВП как средней, так и тяжелой степени тяжести, применялись следующие группы АМП: цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, полусинтетические пенициллины, аминогликозиды. Использовалась как монотерапия, так и комбинированная (всего 152 назначения АМП 117 пациентам) (Таблица 52).

Таблица 52 – Результаты частотного анализа препаратов для АМТ

<i>МНН</i>	<i>Абс. число назначений</i>	<i>% пациентов, которым был назначен исследуемый ЛП Расчеты по формуле (31)</i>	<i>Частота ЛП в общей структуре назначений, % Расчеты по формуле (33)</i>
Моксифлоксацин	2	1,71	1,32
Амикацин	3	2,56	1,97
Ампициллин/сульбактам	78	66,67	51,32
Левифлоксацин	15	12,82	9,87
Меропенем	3	2,56	1,97

<i>МНН</i>	<i>Абс. число назначений</i>	<i>% пациентов, которым был назначен исследуемый ЛП</i> Расчеты по формуле (31)	<i>Частота ЛП в общей структуре назначений, %</i> Расчеты по формуле (33)
Азитромицин	15	12,82	9,87
Ципрофлоксацин	9	7,69	5,92
Цефтриаксон	27	23,08	17,76

Графическое представление результатов позволило наглядно представить АМТ ВП (Рисунок 23).

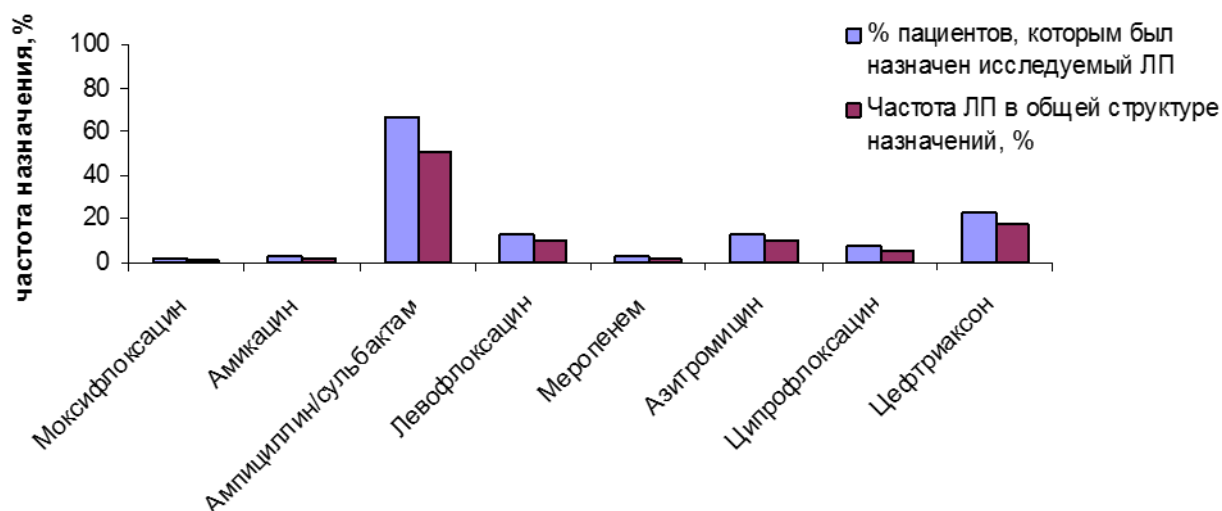


Рисунок 23 – Результаты частотного анализа АМТ ВП в стационаре ГКБ в 2015 г.

В дальнейшем результаты частного анализа назначения ЛП в общей структуре назначений могут быть использованы для сравнения со стандартами оказания специализированной медицинской помощи.

В ходе исследования мы провели сравнение частоты назначения АМП, включая назначения дополнительных АМП, при ВП средней и тяжелой степени тяжести, с частотой назначения ЛП по стандарту (Таблица 53).

Рекомендуемые частоты назначения АМП для терапии ВП средней и тяжелой степени представлены в Приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести», № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями» от 9 ноября 2012 г.

Проведенное сравнение частоты назначения АМП при терапии ВП в типичной стационарной практике с рекомендуемой частотой стандарта лечения демонстрирует, что частота назначения АМП при средней тяжести ВП в анализируемом периоде укладывается в рекомендуемые пределы частоты назначения согласно стандарту. При тяжелой ВП частота назначения

цефалоспоринов III поколения в клинической практике оказалась выше рекомендуемых величин в 2,5 раза, а частота назначения защищенных пенициллинов – в 3 раза. Представленные результаты отражены в открытой печати¹.

Таблица 53 – Соотношение частоты назначения АМП при терапии ВП в стационаре с частотой согласно стандарту лечения

<i>Наименование АБП</i>	<i>Частота назначения в стационаре</i>	<i>Частота назначения согласно стандарту</i>
<i>ВП средней тяжести (n = 85)</i>		
Азитромицин	0,18	0,20
Сультамициллин	0,58	0,60
Цефтриаксон	0,16	0,15
Левифлоксацин	0,04	0,30
<i>Тяжелая ВП (n = 32)</i>		
Цефтриаксон	0,72	0,20
Сультамициллин	0,38	0,12
Ципрофлоксацин	0,28	0,35
Левифлоксацин	0,22	0,35
Моксифлоксацин	0,06	0,35
Амикацин	0,09	0,05
Меропенем	0,09	0,04

5.2. Фармакоэпидемиологический анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в реальной клинической практике

Каждому ЛП, имеющему АТС-код, центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики устанавливает DDD (Defined Daily Dose). DDD-методология позволяет рассчитать лекарственную «нагрузку» на пациента, поскольку отражает не только количество назначаемых ЛП, их дозировку, но и длительность применения. Расчет показателя потребления ЛП представлен как число установленных суточных доз – NDDD (number of DDD).

¹ Жукова О. В., Руина О. В., Кузоватова Е. А., Конышкина Т. М., Сухачева Н. Н., Петелина И. С. Эффективность и стоимость антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в типичной стационарной практике // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. Т. 25, № 3. С. 89–95.

Для ЛП отечественного производства, которые применяются в локальном масштабе и не имеют международного DDD, а также для комбинированных препаратов, которым DDD не присвоена, при необходимости DDD можно принять равной средней суточной дозе ЛП за курс лечения у исследуемых больных¹.

Результатом DDD-анализа являются количественные данные о потреблении лекарственных препаратов, т.е. об интенсивности воздействия лекарств на популяцию. DDD-анализ позволяет определить тенденции использования той или иной группы препаратов в стационаре. Основным в DDD-анализе является расчет числа установленных суточных доз (NDDD) за анализируемый период (квартал, год и т. д.).

Данные о потреблении антимикробных препаратов могут представляться в виде ряда показателей, которые позволяют проводить сравнения потребления ЛП между регионами и медицинскими организациями:

– Количество установленных суточных доз ЛП на 1000 больных ВП в день (NDDD/1000 пациентов/день) дает представление о доле населения, получающей определенный вид лечения (формула (32)).

$$NDDD/1000 \text{ жителей в день} = \frac{NDDD \times 1000}{N_{\text{пациентов}} \times 365} . \quad (32)$$

– Количество установленных суточных доз ЛП на одного пациента в год (NDDD/1 пациент/год) дает представление о количестве дней лечения данным ЛП каждым пациентом ежегодно и используется для оценки потребления ЛП применяющихся короткими курсами.

$$NDDD/1 \text{ пациент в год} = \frac{NDDD}{N_{\text{пациентов}}} . \quad (33)$$

– Количество установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней (NDDD/100 койко-дней) дает представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенный вид лечения.

$$NDDD/100 \text{ койко} - \text{дней} = \frac{NDDD \times 100}{\text{Количество койко} - \text{дней}} . \quad (34)$$

В формуле (34) в знаменателе количество койко-дней (или общий койко-день) определяется, как произведение среднего значения средней продолжительности курсов всех ЛП, используемых в анализируемом периоде при данной нозологии, на общее количество пациентов с данной нозологией в этот период времени.

¹ Кожанова И. Н., Романова И. С., Хапалюк А. В., Степанова М. Д. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях. Минск. БелМАПО. 2006.

Как отмечалось ранее, при лечении ВП применялись цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, полусинтетические пенициллины, аминогликозиды (Таблица 54).

Таблица 54 – Антимикробная терапия ВП в стационаре МО

<i>АМП (МНН)</i>	<i>ЛФ</i>	<i>ATC code</i>
Цефтриаксон	порошок д/пригот. р-ра д/в/в и в/м введения 1 г	J01DD04
Ципрофлоксацин	р-р д/инф. 200 мг	J01MA02
Сультамициллин	порошок д/пригот. р-ра д/в/м введения 1 г + 500 мг	J01CR04
Левифлоксацин	р-р д/инф. 500 мг/100 мл	J01MA12
Азитромицин	лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг	J01FA10
Моксифлоксацин	р-р д/инф. 400 мг	J01MA14
Амикацин	порошок д/пригот. р-ра д/в/м введения 500 мг	J01GB06
Меропенем	порошок д/пригот. р-ра д/в/в введения 1 г	J01DH02

Основным в DDD-анализе является расчет числа установленных суточных доз (NDDD) антимикробных препаратов, используемых в лечении ВП (Таблица 55).

Таблица 55 – NDDD/год антимикробных препаратов, используемых в терапии ВП

<i>ЛП</i>	<i>Частота назначения, %</i>	<i>Длительность назначения, дней/год для всех пациентов</i>	<i>1DDD,_г</i>	<i>NDDD/год,_г</i>
Цефтриаксон	40,65934	333	2	376,0036
Ципрофлоксацин	9,89011	72	0,5	63,00446
Ампициллин/сульбактам	13,18681	96	1,5	163,2
Левифлоксацин	10,98901	50	0,5	75
Азитромицин	16,48352	75	0,5	75
Моксифлоксацин	2,197802	20	0,4	20
Амикацин	3,296703	18	1	5,979528
Меропенем	3,296703	24	2	10,8

$$NDDD = Q/DDD, \quad (35)$$

где Q – количество потребленного ЛП (доза ЛП · число пациентов · дни).

При проведении фармакоэпидемиологического исследования определено, что 27 пациентов из 117 принимали антибиотик цефтриаксон при лечении ВП в стационаре МО. Препарат назначался в средней суточной дозе 2,26 г, и общая длительность курса для всех больных, рассчитанная как сумма дней приема антибиотика каждым пациентов в течение года составила 333 дня/год. Таким образом, общее количество цефтриаксона, использованное исследуемой

группой (популяцией) больных, рассчитывается как произведение средней суточной дозы и общей длительности курса, что составляет $2,26 \text{ г} \cdot 333 = 752,58 \text{ г}$. В течение одного года 117 больных ВП использовали цефтриаксона 752,58 г. Используя формулу (35), получили NDDD цефтриаксона 376,00 г. Аналогичные расчеты были проведены и для других антимикробных препаратов, использованных в терапии ВП.

На следующем этапе исследования было определено количество установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней (NDDD/100 койко-дней) по формуле (4), что дает представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенный вид лечения (Таблица 56).

Таблица 56 – NDDD/100 койко-дней антимикробной терапии ВП, проводимой в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>NDDD/100 койко-дней, г</i>
Цефтриаксон	43,43
Ципрофлоксацин	7,28
Ампициллин/сульбактам	18,85
Левифлоксацин	8,66
Азитромицин	8,66
Моксифлоксацин	2,31
Амикацин	0,69
Меропенем	1,25

Для этого необходимо определить количество койко-дней (количество койко-дней = среднее койко-дней $\times$ общее количество пролеченных больных).

Количество койко-дней в проводимом анализе составило 865,8 ($117 \times 7,4$).

Таким образом, потребление цефтриаксона в отделении составляет 43,43 NDDD/100 койко-дней, что значительно превышает уровни потребления других антимикробных препаратов.

Аналогичным образом возможно рассчитать потребление лекарств на уровне популяций и регионов. Для этого по формулам (35) и (36) определяли лекарственную нагрузку на 1000 больных ВП в день и лекарственную нагрузку на 1 больного ВП в год (Таблица 57).

На следующем этапе исследования был проведен анализ потребления антимикробных препаратов при ВП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (**DU90%-анализ**). Рассчитанные NDDD/год для каждого антимикробного препарата, использовавшегося в терапии ВП, ранжировали от большего к меньшему, а затем рассчитывали долю каждого ЛП в общем NDDD, который принимали за 100% всех использованных ЛП. Итогом стало формирование двух групп ЛП. В первую группу, DU90%, были включены ЛП, составляющие 90% по-

требляемых NDDD при ВП в анализируемом стационаре. Вторую группу составили ЛП с большим показателем NDDD, которые составили оставшиеся 10% всех NDDD (Таблица 58).

Таблица 57 – Лекарственная нагрузка антимикробных препаратов при лечении ВП

<i>ЛП</i>	<i>Лекарственная нагрузка на 1000 больных ВП в день, г</i>	<i>Лекарственная нагрузка на 1 больного ВП в год, г</i>
Цефтриаксон	8,804674394	3,213706154
Ципрофлоксацин	1,475341623	0,538499692
Ампициллин/сульбактам	3,821566561	1,394871795
Левифлоксацин	1,756234633	0,641025641
Азитромицин	1,756234633	0,641025641
Моксифлоксацин	0,468329235	0,170940171
Амикацин	0,140019389	0,051107077
Меропенем	0,252897787	0,092307692

Таблица 58 – DU90%-анализ антимикробных препаратов, использующихся в терапии ВП

<i>ЛП</i>	<i>NDDD/год</i>	<i>доля ЛП, %</i>	<i>суммарный %</i>
Цефтриаксон	376,0036	46,09085	46,09085
Левифлоксацин	163,2	20,0052	66,09604829
Азитромицин	75	9,193566	75,2896138
Ципрофлоксацин	75	9,193566	84,48317931
Моксифлоксацин	63,00446	7,723142	92,20632155
Ампициллин/сульбактам	37,60036	4,609085	
Меропенем	20	2,451617	
Амикацин	5,979528	0,732976	

В группу, составляющую 90% всех потребляемых NDDD антимикробных препаратов при ВП, вошли: цефтриаксон – 46,09%, левифлоксацин – 20,0%, азитромицин – 9,19%, ципрофлоксацин – 9,19%. Эти ЛП составляют 43% в реальной структуре назначения. Сегмент DU10% составили ЛП, доля назначения которых в реальной структуре назначений составила 57%.

При этом стоимость одной DDD в сегменте DU10% (982,12 руб.) более чем в четыре раза превышает таковую в сегменте DU90% (200,00 руб.), что позволяет говорить о преимуще-

ственном использовании недорогих ЛП. Данные положения отражены в научных статьях в открытой печати¹.

На данном этапе исследования нами был проведен DDD-анализ и DU90%-анализ АМТ ВП в условиях стационара в реальной клинической практике за год. Были определены NDDD/год для антимикробных препаратов, количество установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней (NDDD / 100 койко-дней), установлена лекарственная нагрузка (г) на 1000 больных ВП в день и на 1 больного ВП в год. Наибольшее количество потребления в стационаре при лечении ВП приходится на цефтриаксон: NDDD/год составила 376 г, составляя 43,43 NDDD/100 койко-дней, что значительно превышает уровни потребления других антимикробных препаратов. Лекарственная нагрузка цефтриаксона на 1000 больных ВП в день составила 8,8 г, что превышает лекарственную нагрузку моксифлоксацином в 18,7 раза, азитромицином и левофлоксацином – в 5 раз, ампициллином/сульбактамом – в 2,3 раза. Лекарственная нагрузка цефтриаксоном на 1 больного ВП в день составила 3,2 г, что превышает нагрузку ампициллином/сульбактамом – в 2,3 раза, левофлоксацином и азитромицином – в 5 раз, моксифлоксацином – в 19 раз.

Результаты проведенного анализа могут быть рекомендованы для ограничения доли цефалоспоринов, как препаратов, способствующих росту резистентности микробов и выработке у них бета-лактамаз расширенного спектра, с расширением доли пенициллинов, добавлением к используемому ампициллину/сульбактаму, например, амоксициллина/клавуланата. Пенициллины в меньшей мере способствуют росту резистентности, а использование двух различных молекул пенициллинов, имеющих в рекомендациях по лечению ВП, позволит еще более замедлить этот процесс.

5.3. Сопоставление результатов фармакоэпидемиологического анализа терапии в стационарах различного уровня подчинения

Проведение DDD-анализа и DU90%-анализа позволяет получить результаты, используемые организаторами здравоохранения, клиническими фармакологами для оптимизации терапии заболевания и интенсивности потребления ЛП пациентами с достижением наибольшего значения клинической эффективности. Аналогично был проведен фармакоэпидемиологический анализ терапии ВП в стационаре ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода (далее стационар 1) в 2016 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период. Полученные результаты фармакоэпидемиологического анализа относительно АМТ ВП в стационаре 1 были сопоставлены с полученными нами ранее результатами в стационаре 2 (приложение Ж; приложение И).

¹ Жукова О. В., Руина О. В., Кононова С. В., Коньшкіна Т. М. Анализ эффективности антимикробной терапии внебольничной пневмонии в реальной клинической практике // Терапевтический архив. 2017. № 8. С. 17–21.

В ходе ретроспективного анализа АМТ ВП было установлено, что наибольшее количество назначений в стационаре 2 приходилось на защищенные β -лактамы (Ампициллин/сульбактам) и составило 51,3% от назначения всех АМП. Данная группа антибиотиков в стационаре 1 не использовалась. Здесь наибольшее количество назначений приходилось на фторхинолоны (левофлоксацин) и составило 33,3%. В стационаре муниципального уровня левофлоксацин использовался в 9,9%, занимая третью позицию наравне с азитромицином по частоте назначения после Ампициллин/сульбактама и цефтриаксона (Таблица 59).

Таблица 59 – Частота назначения лекарственных препаратов для АМТ

<i>МНН</i>	<i>Частота назначения, % (абс. число назначений)</i>	
	Стационар 1	Стационар 2
Моксифлоксацин	3,5% (2 назначения)	1,3% (2 назначения)
Левофлоксацин	33,3% (19 назначений)	9,9% (15 назначений)
Меропенем	1,8% (1 назначение)	2,0% (3 назначения)
Азитромицин	1,8% (1 назначения)	9,9% (15 назначений)
Цефтаролина фосамил	14,0% (8 назначений)	–
Эртапенем	7,0% (4 назначения)	–
Цефтриаксон	35,1% (20 назначений)	17,8% (27 назначений)
Ципрофлоксацин	–	5,9% (9 назначений)
Амикацин	–	2,0% (3 назначения)
Ампициллин/сульбактам	–	51,3% (78 назначений)

Обращает внимание отсутствие ципрофлоксацина в схемах лечения ВП в стационаре федерального уровня. В муниципальном стационаре данный АМП назначался в 5,9% случаев.

При диагностировании ВП средней степени тяжести в стационаре ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода всем пациентам назначалась монотерапия. Дополнительные АМП вводились в схему лечения в 15% случаев. При диагностировании ВП средней степени тяжести в стационаре 2 монотерапия назначалась в 84,7% случаев госпитализации. При этом в 12,5% имела место неэффективность лечения, что потребовало назначения дополнительных АМП. При комбинированной терапии ВП в стационаре 2 положительные клинические эффекты наступали в 100% случаев. Комбинации включали два АМП: цефтриаксон + сультамициллин и цефтриаксон + левофлоксацин.

В терапии ВП средней степени тяжести в стационаре 2 лекарственная нагрузка АМП на пациентов была выше, чем в стационаре 1. Это связано с тем, что в стационаре 1 использова-

лась монотерапия, а в стационаре 2 в 15,3% использовалась комбинированная терапия в качестве стартовой.

Лекарственная нагрузка АМП на пациентов в стационаре 2 оказалась несколько выше, что связано с использованием в 15,3% случаев ВП средней степени тяжести комбинированной терапии, в то время как в стационаре 1 в качестве стартовой использовалась лишь монотерапия (Рисунок 24).

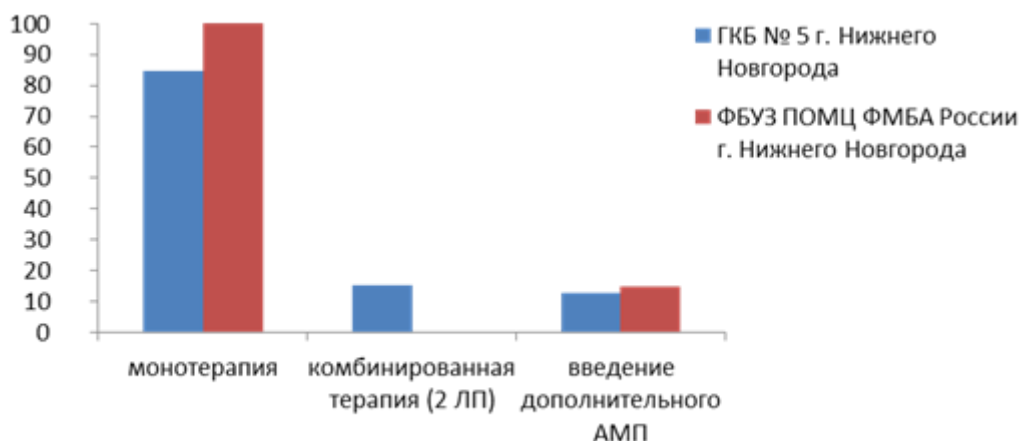


Рисунок 24 – Антимикробная терапия ВП средней степени тяжести

При лечении тяжелой степени ВП в стационаре ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода использовалась монотерапия. В 11,0% случаев имело место введение дополнительного АМП. В стационаре 2 монотерапия была осуществлена у 34,4% пациентов. В качестве монотерапии использовался цефтриаксон; при этом положительный эффект наблюдался в 63,6% случаев. В стационаре ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода цефтриаксон в качестве монотерапии использовался в 33,3% случаев тяжелой степени ВП. Данные особенности указывают на большую лекарственную нагрузку на пациентов АМП в стационаре муниципального уровня.

Лекарственная нагрузка в стационаре муниципальной медицинской организации при лечении ВП тяжелой степени тяжести составила 2,1 АМП в расчете на одного пациента, в то время как в стационаре 1 данный показатель составил 1,3 (Рисунок 25).

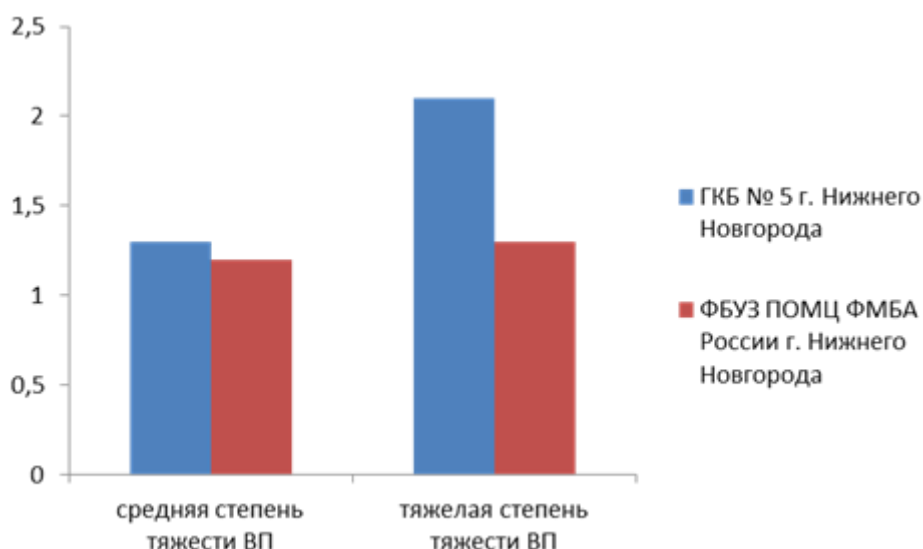


Рисунок 25 – Лекарственная нагрузка АМП в расчете на 1 пациента при терапии ВП различной степени тяжести в стационаре 1 и в стационаре 2

Также обращает внимание соотношение пациентов с ВП средней и тяжелой степенями тяжести: в стационаре 2 показатель составил 2,7; в стационаре 1 – 0,7.

На следующем этапе исследования были сопоставлены результаты DDD-анализа (Таблица 60).

Таблица 60 – NDDD антимикробных препаратов в терапии ВП в условиях

ЛП	NDDD/год, г	
	Стационар 2	Стационар 1
Цефтриаксон	376,00	108,50
Ципрофлоксацин	63,00	–
Ампициллин/сульбактам	163,20	–
Левифлоксацин	75,00	468,16
Азитромицин	75,00	3,00
Моксифлоксацин	20,00	8,00
Амикацин	5,98	–
Меропенем	10,80	15,00
Эртапенем	–	30,92
Цефтаролина фосамил	–	24,00

Ведущее место в интенсивности потребления АМП в стационаре ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода принадлежит левифлоксацину, цефтриаксону и этапенему.

Самое большое значение NDDD соответствует левифлоксацину, затем следует цефтриаксон (NDDD = 108,5 г, что в 4,3 раза меньше, чем для левифлоксацина); в стационаре 2 – цефтриаксону, ампициллин/сульбактаму.

Третью позицию по интенсивности применения разделяют азитромицин и левифлоксацин (NDDD/год = 75,00 г). Ципрофлоксацин, назначаемый при подозрении на инфицирование

P.aeruginosa у пациентов с тяжелой ВП, широко использовался в стационаре 2 (NDDD/год = 63,00 г). В стационаре 1 данный ЛП не назначался. Здесь наибольшее количество назначений приходится на цефалоспорины III поколения и фторхинолоны.

Также обращает внимание довольно частое назначение цефалоспоринов V поколения (14,04% в общей структуре назначений), что связано с госпитализацией пациентов с неэффективностью предшествующей антибиотикотерапии (в то числе в условиях муниципальных стационаров).

После определения NDDD рассчитывали показатели, характеризующие использование ЛП при данной нозологии в стационарах: количество установленных суточных доз ЛП на одного пациента в год (NDDD/1 пациент/год), дающее представление о количестве дней лечения данным ЛП каждого пациента ежегодно и используемое для оценки потребления ЛП, применяющихся короткими курсами (Рисунок 26).

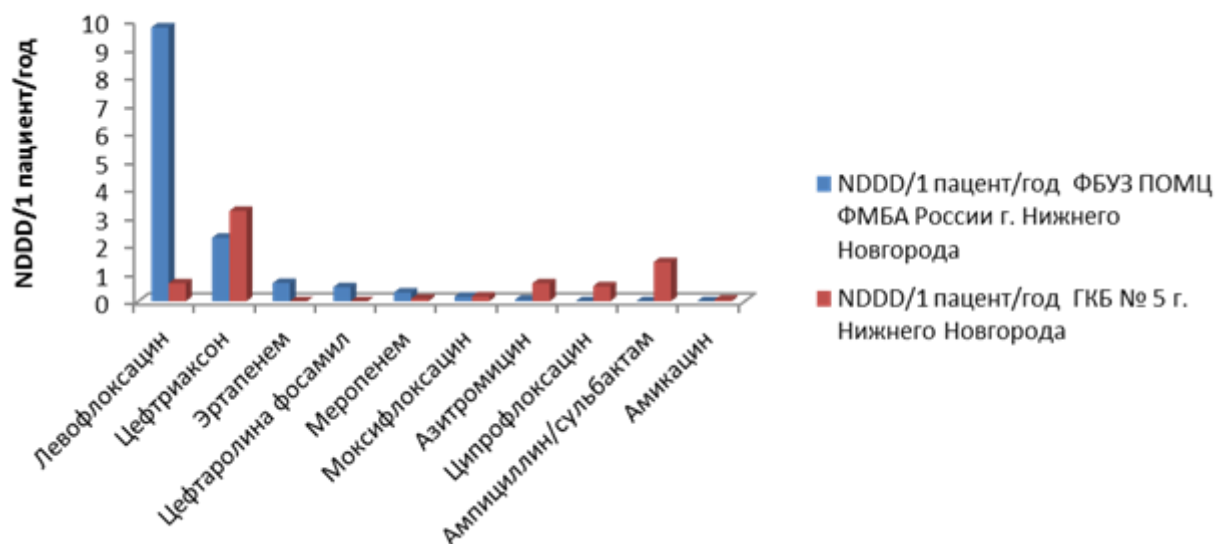


Рисунок 26 – Количество установленных суточных доз ЛП на одного пациента в год (NDDD / 1 пациент / год, г)

Затем было определено количество установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней (NDDD/100 койко-дней), дающее представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенный вид лечения (Рисунок 27).

Далее в соответствии с планом исследования был проведен анализ потребления АМП при ВП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (DU90%-анализ).

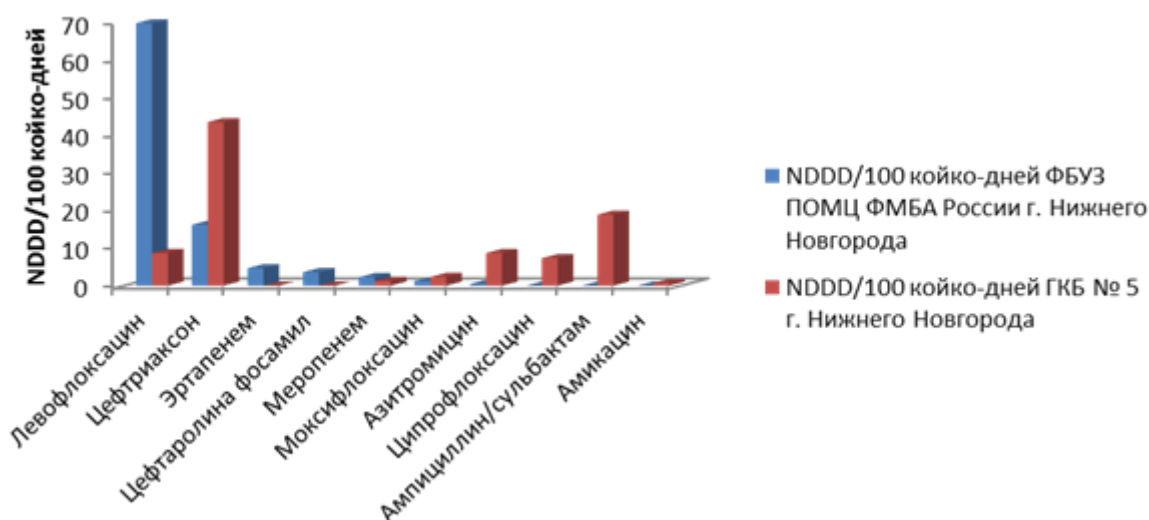


Рисунок 27 – Количество установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней (NDDD / 100 койко-дней, г)

Далее в соответствии с планом исследования был проведен анализ потребления АМП при ВП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (DU90%-анализ).

Рассчитанные NDDD/год для каждого АМП, использовавшегося в терапии ВП, ранжировали от большего к меньшему, а затем рассчитывали долю каждого ЛП в общем NDDD, который принимали за 100% всех использованных ЛП. Итогом стало формирование двух групп ЛП. В первую группу, DU90%, были включены ЛП, составляющие 90% потребляемых NDDD при ВП в анализируемом стационаре. Вторую группу составили ЛП с небольшим показателем NDDD, которые составили оставшиеся 10% всех NDDD (Таблица 61).

Таблица 61 – Результаты DU90%-анализа АМТ ВП в условиях стационара ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода

ЛП	NDDD/год, г	доля ЛП	суммарный%
Левифлоксацин	468,16	71,19	
Цефтриаксон	108,50	16,50	87,69
Эртапенем	30,92	4,70	92,40
Цефтаролина фосамил	24,00	3,65	96,05
Меропенем	15,00	2,28	98,33
Моксифлоксацин	8,00	1,22	99,54
Азитромицин	3,00	0,46	100
Σ	657,58	100	

В группу, составляющую 90% всех потребляемых NDDD антимикробных препаратов при ВП в условиях стационара ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода, вошли: левофлоксацин – 71,19%, цефтриаксон – 16,50%, эртапенем – 4,70%.

В условиях же стационара 2 в эту группу вошли: цефтриаксон – 46,09%, левофлоксацин – 20,01%, азитромицин – 9,19%, ципрофлоксацин – 9,19%, моксифлоксацин – 7,73%.

ЛП группы DU90% составляют 75,44% в реальной структуре назначения стационара 1. Сегмент DU10% составили ЛП, доля которых в реальной структуре назначений составила 24,56%. При этом стоимость одной DDD в сегменте DU90% (6022,88 руб.) в 1,9 раза превышает таковую в сегменте DU10% (3166,73 руб.), что позволяет говорить о широком использовании дорогостоящих АМП (оригинальные ЛП и высококачественные дженерики).

Стоимость одной DDD в сегменте DU10% (982,12 руб.) АМП, используемых в стационаре 2, более чем в четыре раза превышает таковую в сегменте DU90% (200,00 руб.), что позволяет говорить о преимущественном использовании недорогих ЛП.

Проведенный анализ сопоставления фармакоэпидемиологических данных об использовании АМП в терапии ВП в условиях стационаров различных уровней позволяет рекомендовать опыт терапии ВП стационара 1. Использование монотерапии в качестве стартовой позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку на пациента. Лишь в 15% случаев имело место введение дополнительного ЛП в схему лечения. У остальных пациентов положительный клинический эффект был достигнут на одном АМП. При этом в стационар 1 были госпитализированы пациенты преимущественно с неэффективностью предшествующей антибиотикотерапии, проводимой как амбулаторно, так и в условиях других стационаров. Преимущество опыта АМТ связана со значительным увеличением затрат на АМП. Так, стоимость 1 DDD АМП в сегменте DU90%, используемых в стационаре 2 в 2015 г., составила 200,00 руб. В то время как стоимость 1 DDD в стационаре 1 составила 6022,88 руб.).

5.4. Межлекарственные взаимодействия в терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара

Анализ потенциальных взаимодействий ЛП, используемых при ВП средней и тяжелой степеней тяжести согласно стандартам лечения показал, что могут использоваться 27 и 72 наименования ЛП, соответственно. Количество потенциальных взаимодействий может быть 325 – для средней степени тяжести и 2485 – для тяжелой степени ВП в условиях стационара (Таблицы 62, 63)

Таблица 62 – Структура потенциальных взаимодействий* ЛП, используемых для лечения ВП средней степени тяжести в условиях стационара согласно стандарта лечения

<i>Лекарственные взаимодействия</i>	<i>Количество лекарственных взаимодействий (абс. число)</i>	<i>Доля в общей структуре потенциальных взаимодействий, %</i>

Минимально клинически значимые	8	2,46
Умеренно клинически значимые	19	5,85
Нежелательные	7	2,15
<i>Примечание.</i> * – согласно данным специализированного сайта Drugs.com. Know more. Be sure (URL: https://www.drugs.com/interaction/list/)		

К нежелательным взаимодействиям (major interaction) относятся высоко клинически значимые взаимодействия ЛП, которых стоит избегать комбинаций: риск взаимодействия перевешивает пользу от назначения (Таблица 63).

Таблица 63 – Потенциальные нежелательные взаимодействия ЛП при терапии ВП средней степени тяжести в условиях стационара согласно стандарту лечения

<i>Нежелательные взаимодействия ЛП</i>	<i>Характеристика риска</i>
Гемифлоксацин – трамадол	Последний, в свою очередь, может вызывать судороги, а комбинирование его с другими лекарствами, которые также могут вызвать судороги, такие как гемифлоксацин, может увеличить этот риск
Левифлоксацин – трамадол	Последний, в свою очередь, может вызывать судороги, а комбинирование его с другими лекарствами может увеличить этот риск
Моксифлоксацин – флуконазол	Риск нерегулярного сердечного ритма
Моксифлоксацин – трамадол	Риск нерегулярного сердечного ритма
Трамадол – лидокаин	Увеличение риска судорог

К умеренным (moderate interaction) лекарственным взаимодействиям относят те комбинации, которых обычно стоит избегать (использование оправдано лишь при особых обстоятельствах). К минимально клинически значимым относят те комбинации, при назначении которых целесообразно оценить риск и рассмотреть альтернативный ЛП с целью избегания риска взаимодействия. Назначение оправдано лишь при проведении мероприятий мониторинга.

Количество потенциальных взаимодействий при фармакотерапии ВП тяжелой степени в условиях стационара согласно стандарта лечения увеличивается и составляет 27 – минимально клинически значимых, 105 – умеренно клинически значимых; 41 – нежелательных (табл.).

Таблица 64 – Структура потенциальных взаимодействий* ЛП, используемых для лечения ВП тяжелой степени тяжести в условиях стационара согласно стандарту лечения

<i>Лекарственные взаимодействия</i>	<i>Количество лекарственных взаимодействий (абс. число)</i>	<i>Доля в общей структуре потенциальных взаимодействий, %</i>
Минимально клинически значимые	27	1,09
Умеренно клинически значимые	105	4,23

Нежелательные	41	1,65
<i>Примечание.</i> * Согласно данным специализированного сайта – Drugs.com. Know more. Be sure (URL: https://www.drugs.com/interaction/list/)		

Взаимодействия антимикробных препаратов составляют значительную часть (26%) потенциальных взаимодействий ЛП (Таблица 65).

Таблица 65 – Структура потенциальных взаимодействий антимикробных препаратов, используемых для лечения ВП в условиях стационара согласно стандарту лечения

<i>Минимально клинически значимые взаимодействия антимикробных препаратов</i>	<i>Умеренно клинически значимые взаимодействия антимикробных препаратов</i>	<i>Нежелательные взаимодействия антимикробных препаратов</i>
1) Пиперацillin + [Тазобактам] – азитромицин 2) Пиперацillin + [Тазобактам] – кларитромицин 3) Тикарциллин + [Клавулановая кислота] – азитромицин 4) Тикарциллин + [Клавулановая кислота] – кларитромицин	1) Кларитромицин – ципрофлоксацин 2) Ампициллин + [Сульбактам] – нетилмицин 3) Ампициллин + [Сульбактам] – амикацин 4) Пиперацillin + [Тазобактам] – амикацин 5) Тикарциллин + [Клавулановая кислота] – нетилмицин 6) Тикарциллин + [Клавулановая кислота] – амикацин 7) Цефоперазон – нетилмицин 8) Цефоперазон – амикацин 9) Цефотаксим – нетилмицин 10) Цефотаксим – амикацин 11) Цефтазидим – нетилмицин 12) Цефтазидим – амикацин 13) Цефтриаксон – нетилмицин 14) Цефтриаксон – амикацин 15) Цефепим – нетилмицин 16) Цефепим – амикацин 17) Нетилмицин – амикацин 18) Нетилмицин – ванкомицин 19) Нетилмицин – амфотерицин В 20) Амикацин – ванкомицин 21) Амикацин – амфотерицин В	1) Ванкомицин – Пиперацillin + [Тазобактам] 2) Моксифлоксацин – ванкомицин

На следующем этапе нами были проанализированы результаты ретроспективных исследований назначения антимикробных препаратов в двух стационарах города.

Таким образом, были сгруппированы потенциальные лекарственные взаимодействия между АМП при лечении ВП в стационаре 1 (Таблица 66).

Таблица 66 – Характеристика лекарственных взаимодействий АМП при терапии ВП в стационаре 1

<i>№ n/n</i>	<i>Лекарственное взаимодействие</i>	<i>Характеристика взаимодействия</i>	<i>Характер лекарственного взаимодействия</i>
1	цефтриаксон + сультамициллин	Терапевтическое дублирование	
2	цефтриаксон + левофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
3	цефтриаксон + моксифлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	

4	цефтриаксон + амикацин	Умеренно клинически значимое	Риск повреждения почек
5	сультамициллин + амикацин	Умеренно клинически значимое	Инактивация в результате комплексообразования
6	сультамициллин+меропенем	Терапевтическое дублирование	
7	сультамициллин+левофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
8	цефтриаксон + меропенем	Терапевтическое дублирование	
9	сультамициллин + ципрофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
10	ципрофлоксацин + левофлоксацин	Терапевтическое дублирование	
11	ципрофлоксацин + амикацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
12	ципрофлоксацин + меропенем	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	

В стационаре 2 при средней тяжести ВП (20 человек) использовалась монотерапия АМП [14]. В 3 случаях к стартовой терапии был добавлен дополнительный АМП: меропенем и левофлоксацин – при стартовой терапии цефтаролина фосфамилем, азитромицин – при стартовой терапии эртапенемом.

В качестве монотерапии применялись: цефтриаксон (25,0%, 5 пациентов), левофлоксацин (35,0%, 7 пациентов), цефтаролина фосамил (35,0%, 7 пациентов), эртапенем (5,0%, 1 пациент). Дополнительные АМП вводились при использовании цефтаролина фосамила и эртапенема (Таблица 67).

Таблица 67 – Схемы лечения ВП средней тяжести в стационаре 2

Стартовая терапия	Число пролеченных пациентов	Частота положительного эффекта	Дополнительный препарат	Число пациентов, получавших дополнительный препарат
Цефтриаксон	5	100% (5 пациентов)	–	
Левифлоксацин	7	100% (7 пациентов)		
Цефтаролина фосамил	7	71,4% (5 пациентов)	–	
		14,3% (1 пациент)	Меропенем	1
		14,3% (1 пациент)	Левифлоксацин	1
Эртапенем	1	0% (0 пациентов)	Азитромицин	1

Также в ходе исследования была проанализирована АМТ при тяжелой ВП (28 пациентов). В качестве стартовой терапии была назначена монотерапия АМП в 89,3% случаев. Ее эффективность составила 92%. Замена схемы лечения имела место в двух случаях: при использовании левофлоксацина – на комбинацию моксифлоксацина и цефтриаксона; при использовании

цефтаролина фосамила (развитие побочных действий) – на комбинацию левофлоксацина и цефтриаксона.

Таким образом, были сгруппированы потенциальные лекарственные взаимодействия между АМП при лечении ВП в *стационаре 2* (Таблица 67).

Таблица 67 – Характеристика лекарственных взаимодействий АМП при терапии ВП в стационаре 2

№ n/n	Лекарственное взаимодействие	Характеристика взаимодействия	Характер лекарствен- ного взаимодействия
1	цефтаролин фосамил + меропенем	Терапевтическое дублирование	
2	цефтаролина фосамил + лево- флоксацин	Для данной комбинации не уста- новлено взаимодействия	
3	азитромицин + эртапенем	Для данной комбинации не уста- новлено взаимодействия	

Крайне важным является формирование электронных баз данных потенциальных взаимодействий ЛП. Таким образом, исследование потенциальных взаимодействий в терапии различных заболеваний с помощью электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий, таких как *Drugs.com* позволит снизить риск развития нежелательных взаимодействий в результате фармакотерапии. Использование таких баз данных возможно в практическом здравоохранении, в повседневной работе клинических фармакологов. Анализ лекарственных взаимодействий в ретроспективных исследованиях позволит в дальнейшем избежать нерациональных назначений. Так, в *стационаре 1* из умеренно клинически значимых взаимодействий имели место комбинации цефтриаксона и амикацина, а также сультамициллина и амикацина. Одновременное использование цефтриаксона и амикацина способно приводить к повреждению почек. Сультамициллин при одновременном назначении с амикацином инактивирует его. Т.е. их использование должно быть разграничено по времени. В *стационаре 2* имело место терапевтическое дублирование между бета-лактамами антибиотиками (цефтаролина фосамил и меропенем). Данное назначение имело место у пациента с ВП и риском госпитальной пневмонии. К данному назначению пришлось прибегнуть вследствие исходной тяжести пациента, риска как проблемной внебольничной флоры, так и госпитальной (БЛРС – продуцентов). Назначение имело положительный клинический эффект.

Целесообразно назначать не более 1 бета-лактама антибиотика в схеме АМТ. При этом в состав схемы нецелесообразно включать более трех АМП одновременно.

5.4. Комплексный анализ терапии бронхиальной астмы у детей в условиях стационара

DDD препаратам, используемым в детской практике не присвоена, поэтому за DDD принимаем среднюю суточную дозу ЛП за курс лечения у исследуемых больных.

Проведен анализ фармакотерапии БА в стационаре за 2014 г. Было пролечено 336 больных, из них 315 пациентов со средней степенью, 21 – с тяжелой степенью. Поэтому анализ фармакотерапии был проведен отдельно для тяжелой степени БА и отдельно – для средней степени БА.

Пациенты, госпитализированные в стационар МО, имели тяжелую и среднюю степень БА. В терапии БА использовались антибиотики (цефалоспорины, пенициллины и макролиды), бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики, системные глюкокортикостероиды, антигистаминные средства, антилейкотриеновые средства.

Фармакотерапия тяжелой и средней степени БА отличалась длительностью, дозировками используемых препаратов. Поэтому был проведен отдельный анализ фармакотерапии БА тяжелой степени и отдельно, средней степени БА (приложение К).

Далее был проведен расчет числа установленных суточных доз (NDDD). Результаты представлены в Таблице 68.

Таблица 68 – Расчет числа установленных суточных доз (NDDD) ЛП в терапии тяжелой степени БА

ЛП	NDDD/ сут	NDDD/ год	Структура применения, %NDDD	NDDD/ 1000 жителей/ день	NDDD/ 1 жителя/ год	NDDD/100 койко-дней
Азитромицин	1	15	24,46982	1,956947162	0,714285714	13,22139
Цефотаксим	1	18,3	29,85318	2,387475538	0,871428571	16,1301
Кларитромицин	1	7	11,41925	0,913242009	0,333333333	6,169983
Джозамицин	1	10	16,31321	1,304631442	0,476190476	8,814261
Цефтриаксон	1	7	11,41925	0,913242009	0,333333333	6,169983
Амоксицил- лин/клавулановая кис- лота	1	4	6,525285	0,521852577	0,190476190	3,525705
		61,3	100			
Будесонид	1	25	12,56281	3,261578604	1,190476190	22,03565
Формотерол/ будесо- нид	1	86	43,21608	11,2198304	4,095238095	75,80265
Салметерол/ флутика- зона пропионат	1	88	44,22111	11,48075669	4,190476190	77,56550
		199	100	25,96216569	9,476190476	175,40380
Монтелукаст	1	94,5	100	12,32876712	4,5	83,29477
Ипратропия бромид/ фенотерола гидробро- мид	1	18	69,23077	2,348336595	0,857142857	15,86567
Эуфиллин	1	8	13,05057	1,043705153	0,380952381	7,051409
		26	100	3,392041748		
Ацетилцистеин	1	15	68,18182	1,956947162	0,714285714	13,22139
Амброксол	1	7	31,81818	0,913242009	0,333333333	6,169983
		22	100			
Умифеновир	1	2	20	0,260926288	0,095238095	1,762852
Озельтамивир	1	3	30	0,391389432	0,142857143	2,644278
Римантадин	1	5	50	0,652315721	0,238095238	4,407131
		10	100			
Преднизолон	1	8	38,55422	1,043705153	0,380952381	7,051409
Дексаметазон	1	12,75	61,44578	1,663405088	0,607142857	11,23818
		20,75	100			
Лоратадин	1	8	47,05882	1,043705153	0,380952381	7,051409
Дезлоратадин	1	9	52,94118	1,174168297	0,428571429	7,932835
		17	100			

NDDD рассчитывается как отношение количества ЛП к DDD. В данном случае был проведен анализ терапии БА в детской практике. NDDD/сут получилось равным 1 для всех используемых препаратов.

При проведении фармакоэпидемиологического исследования определялось, сколько пациентов из изучаемой группы в анализируемом периоде принимали конкретный ЛП в стационаре МО. Установленную суточную дозу (NDDD/сут) умножали на общую длительность курса для всех больных, рассчитанную как сумму дней приема ЛП каждым пациентом в течение года. Таким образом, получили общее количество ЛП, использованное исследуемой группой (популяцией) больных. Так, например, перспективный ЛП в лечении БА монтелукаст в течение года использовался у 9 пациентов, госпитализированных с БА тяжелой степени. «Лекарственная нагрузка» NDDD/год монтелукастом составила 94,5 г за год. Аналогичные расчеты были проведены и для других препаратов, использованных в терапии БА (Таблица 62). Далее проводили расчет показателей, которые позволяют сравнить потребление ЛП между регионами и медицинскими организациями:

- количество установленных суточных доз ЛП на 1000 жителей в день ($NDDD/1000$ жителей/день), дающее представление о доле населения, получающей определенный вид лечения, и использующееся для оценки потребления ЛП, применяющихся курсами или постоянно, составило для монтелукаста 12,38 г на 1000 жителей в день;

- количество установленных суточных доз ЛП на одного жителя в год ($NDDD/1$ жителя/год), дающее представление о количестве дней лечения данным ЛП каждым жителем ежегодно и использующееся для оценки потребления ЛП применяющихся короткими курсами, составило для монтелукаста 4,5 г на 1 жителя в год.

В практической деятельности организаторов здравоохранения и клинических фармакологов для ЛП, применяющихся пациентами длительными курсами или хроническими больными, целесообразен расчет количества установленных суточных доз ЛП на 1000 жителей в день ($NDDD / 1000$ жителей / день), например, для антилейкотриеновых препаратов; для ЛП, применяющихся же короткими курсами целесообразен расчет количества установленных суточных доз ЛП на одного жителя в год ($NDDD / 1$ житель / год), например, для антибиотиков.

При фармакоэпидемиологических исследованиях, проводимых на стационарном этапе, данные могут быть представлены в виде количества установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней ($NDDD / 100$ койко-дней), дающем представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенную медицинскую технологию. Для монтелукаста NDDD/100 койко-дней составило 83,29 г.

Аналогичные расчеты были проведены для фармакотерапии БА средней степени тяжести (приложение К).

5.5. Оценка потребления лекарственных препаратов на основе их доли в общем числе установленных суточных доз

Ранжировали от большего к меньшему рассчитанные на предыдущем этапе исследования NDDD/год для каждого ЛП, использовавшегося в терапии БА. Далее проводили расчет доли каждого ЛП в общем NDDD, который принимается за 100% всех использованных ЛП. В первую группу, DU90%, добавляли ЛП, составляющие 90% потребляемых NDDD при БА в анализируемом периоде в стационаре. Вторую группу составили ЛП с небольшим показателем NDDD, которые составили оставшиеся 10% всех NDDD (Таблица 69).

Таблица 69 – DU90%-анализ фармакотерапии БА тяжелой степени в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>NDDD/год</i>	<i>Доля ЛП</i>	<i>Суммарный %</i>
Монтелукаст	94,5	20,97436	20,97436
Салметерол/флутиказона пропионат	88	19,53168	40,50605
Формотерол/будесонид	86	19,08778	59,59383
Будесонид	25	5,548774	65,1426
Цефотаксим	18,3	4,061702	69,20431
Ипратропия бромид/ фенотерола гидробромид	18	3,995117	73,19942
Ацетилцистеин	15	3,329264	76,52869
Азитромицин	15	3,329264	79,85795
Дексаметазон	12,75	2,829875	82,68783
Джозамицин	10	2,219509	84,90734
Дезлоратадин	9	1,997559	86,90489
Эуфиллин	8	1,775608	88,6805
Преднизолон	8	1,775608	90,45611
Лоратадин	8	1,775608	92,23172
Цефтриаксон	7	1,553657	93,78537
Кларитромицин	7	1,553657	95,33903
Амброксол	7	1,553657	96,89269
Римантадин	5	1,109755	98,00244
Амоксициллин/ клавулановая кислота	4	0,887804	98,89025
Озельтамивир	3	0,665853	99,5561
Умифеновир	2	0,443902	100
Сумма	450,55		

Исходя из расчетов получено, в группу, составляющую 90% всех потребляемых NDDD ЛП при БА тяжелой степени, вошли: монтелукаст – 20,97%, салметерол/флутиказона пропио-

нат – 19,53%, формотерол/будесонид – 19,09%, будесонид – 5,55%, цефотаксим – 4,06%, ипратропия бромид/фенотерола гидробромид – 4,00%, ацетилцистеин – 3,33%, азитромицин – 3,33%, дексаметазон – 2,83%, джозамицин – 2,22%, дезлоратадин – 2,00%, эуфиллин – 1,78%.

Следующим этапом DU90%-анализа был расчет стоимости одной DDD в обоих сегментах: DU90% и DU10% (Таблица 70).

Таблица 70 – Расчет стоимости 1DDD ЛП, применяющихся в терапии БА тяжелой степени в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>NDDD/ год</i>	<i>Стоимость курса, руб</i>	<i>Частота назначе- ний, число больных</i>	<i>Общие за- траты, руб.</i>	<i>Стоимость 1DDD, руб.</i>
Монтелукаст	94,5	767,5	9	6907,5	73,0952381
Салметерол/ флутиказона пропионат	88	570,1	11	6271,1	71,2625
Формотерол/ будесонид	86	331,8	10	3318	38,58139535
Будесонид	25	278,3	5	1391,5	55,66
Цефотаксим	18,3	188,47	3	565,41	30,89672131
Ипратропия бромид/ фенотерола гидробромид	18	120,6	5	603	33,5
Ацетилцистеин	15	543,5	3	1630,5	108,7
Азитромицин	15	358,65	3	1075,95	71,73
Дексаметазон	12,75	69,1	2	138,2	10,83921569
Джозамицин	10	460	1	460	46
Дезлоратадин	9	402,3	1	402,3	44,7
Эуфиллин	8	11,6	2	23,2	2,9
Преднизолон	8	47,1	3	141,3	17,6625
Лоратадин	8	54,9	2	109,8	13,725
Цефтриаксон	7	122,57	1	122,57	17,51
Кларитромицин	7	138,7	2	277,4	39,62857143
Амброксол	7	20	1	20	2,857142857
Ремантадин	5	74,4	1	74,4	14,88
Амоксициллин/ клавулановая кислота	4	166	1	166	41,5
Озельтамивир	3	705,6	1	705,6	235,2
Умифеновир	2	153,5	1	153,5	76,75

На основании имеющихся данных определена средняя стоимость 1DDD в сегменте DU90% (48,99 руб.) и в сегменте DU10% (51,08 руб.). Стоимость 1DDD в обоих сегментах сопоставима.

Аналогичные расчеты были проведены при анализе фармакотерапии БА средней степени тяжести (Таблица 71).

Таблица 71 – DU90%-анализ фармакотерапии БА средней степени в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>NDDD/год</i>	<i>Доля ЛП, %</i>	<i>Суммарный %</i>
Будесонид	1512	37,860672	37,86067173
Монтелукаст	640,5	16,038201	53,89887294
Флутиказона пропионат	309	7,7373992	61,63627213
Салметерол/флутиказона пропионат	198	4,9579451	66,59421723
Цефотаксим	195,69	4,9001024	71,49431965
Формотерол/будесонид	176,4	4,4170784	75,91139802
Амброксол	170,5	4,2693416	80,18073964
Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	168,48	4,2187606	84,3995002
Умифеновир	124,1	3,1074797	87,50697994
Азитромицин	117,6	2,9447189	90,45169885
Лоратадин	75,6	1,8930336	92,34473243
Ацетилцистеин	70,8	1,772841	94,11757341
Амоксициллин/клавулановая кислота	63,8	1,5975601	95,7151335
Дезлоратадин	36	0,9014446	96,61657807
Кларитромицин	29,4	0,7361797	97,35275779
Дексаметазон	29	0,7261637	98,07892147
Ремантадин	19,45	0,4870305	98,56595194
Цетиризин	16,8	0,4206741	98,98662607
Хлоропирамин	16,8	0,4206741	99,4073002
Интерферон альфа-2b	11	0,2754414	99,68274159
Эуфиллин	6	0,1502408	99,83298235
Озельтамивир	3,67	0,0918973	99,92487962
Преднизолон	3	0,0751204	100
	3993,59	100	

Исходя из расчетов получено, в группу, составляющую 90% всех потребляемых NDDD ЛП при БА средней степени тяжести, вошли: будесонид – 37,86%, монтелукаст – 16,04%, флутиказона пропионат – 7,34%, салметерол/флутиказона пропионат – 4,96%, цефотаксим – 4,90%, формотерол/будесонид – 4,42%, амброксол – 4,27%, ипратропия бромид/фенотерола гидробромид – 4,22%, умифеновир – 3,11%.

Полученные результаты позволяют сопоставить назначения ЛП при средней и тяжелой степенях тяжести БА. При средней степени тяжести преобладают назначения будесонида (37,86%) в общем количестве установленных суточных доз. При тяжелой степени БА преобладали назначения монтелукаста (20,97%) и комбинированного препарата салметерола/флутиказона пропионата (19,53%) в общем количестве установленных суточных доз (Таблица 72).

Таблица 72 – Доля ЛП в структуре назначения при терапии средней и тяжелой степени БА в сегменте DU90%

<i>ЛП</i>	<i>% в структуре назначений при средней степени БА</i>	<i>% в структуре назначений при тяжелой степени БА</i>
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

На следующем этапе DU90%-анализа провели расчет стоимости одной DDD в обоих сегментах: DU90% и DU10% (Таблица 73).

Таблица 73 – Расчет стоимости 1DDD ЛП, применяющихся в терапии БА средней степени в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>NDDD/год</i>	<i>Стоимость курса, руб</i>	<i>Частота назначений, число больных</i>	<i>Общие затраты, руб.</i>	<i>Стоимость 1DDD, руб.</i>
Будесонид	1512	283,41	135	38260,35	25,30446429
Монтелукаст	640,5	690,3	61	42108,3	65,74285714
Флутиказона пропионат	309	135	30	4050	13,10679612
Салметерол/ флутиказона пропионат	198	319,2	20	6384	32,24242424
Цефотаксим	195,69	119,7	33	3950,1	20,18549747
Формотерол/будесонид	176,4	248,7	18	4476,6	25,37755102
Амброксол	170,5	128,3	31	3977,3	23,32727273
Ипратропия бромид/ фенотерола гидробромид	168,48	119,8	36	4312,8	25,5982906
Умифеновир	124,1	450,9	17	7665,3	61,76712329
Азитромицин	117,6	264,5	28	7406	62,97619048
Лоратадин	75,6	85,6	9	770,4	10,19047619
Ацетилцистеин	70,8	318,4	12	3820,8	53,96610169
Будесонид	1512	283,41	135	38260,35	25,30446429
Амоксициллин/ клавулановая кислота	63,8	202,4	11	2226,4	34,89655172
Дезлоратадин	36	310,6	4	1242,4	34,51111111
Кларитромицин	29,4	97,7	7	683,9	23,26190476
Дексаметазон	29	27,9	10	279	9,620689655
Ремантадин	19,45	207,94	5	1039,7	53,45501285
Цетиризин	16,8	78,9	2	157,8	9,392857143
Хлоропирамин	16,8	158,5	3	475,5	28,30357143
Интерферон альфа-2b	11	425,4	2	850,8	77,34545455
Эуфиллин	6	4,3	4	17,2	2,866666667
Озельтамивир	3,67	460,4	1	460,4	125,4495913
Преднизолон	3	25,9	1	25,9	8,633333333
	3993,59				

Согласно полученным данным средняя стоимость 1DDD в лечении БА средней степени тяжести в сегменте DU90% (32,52 руб.) и в сегменте DU10% (38,20 руб.). Стоимость 1DDD в обоих сегментах сопоставима.

5.6. Распределение лекарственных препаратов по величине затрат на их приобретение

АВС-анализ – метод оценки рационального использования денежных средств по трем группам (классам) в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период. Данный анализ основан на правиле Вильфредо Парето, 1897 г. (закон 20/80) – «80% доходов приходится на 20% населения» (отсутствие равномерного распределения усилий и результата).

В приложении к сфере лекарственного потребления согласно выбранным критериям препараты систематизируются на три класса (А, В и С). Класс А – 10–20% наименований препаратов, на которые расходуется 80% бюджета на ЛП. Класс В – 10–20% наименований препаратов, на которые расходуется 15% бюджета на ЛП. Класс С – 60–80% наименований препаратов, на которые расходуется не более 5% бюджета на ЛП. АВС-анализ можно проводить как по МНН, так и по торговым наименованиям.

В отчетах МО региональным управлениям здравоохранением, как правило, требуется использование МНН. АВС-анализ позволяет получить объективную картину расходования финансовых ресурсов на лекарственное обеспечение МО.

В МО анализ может проводиться по отделениям, больницам и за конкретный период времени (квартал, полугодие, год). Критерии оценки в АВС-анализе могут быть разнообразными и зависят от цели, которую ставит перед собой аналитик. Соответственно АВС-анализ может проводиться по следующим направлениям:

- анализ закупок различных ЛП на уровне МО, региона или страны;
- анализ ЛП, применяемых при определенной патологии;
- анализ закупок и применения различных групп ЛП, оптимальное распределение по фармакотерапевтическим группам;
- анализ использования определенных ЛП внутри одной фармакотерапевтической группы (например, антибиотики) или анализ с точки зрения оригинального и генерических форм одного лекарственного средства.

Все ЛП, применяемые в лечении изучаемой нозологии, выстраиваются в таблице в порядке убывания от наиболее затратных к наименее затратным.

Группа А формируется из препаратов, на которые затрачивается 80% денежных средств, группа В – из препаратов, на которые затрачивается 15% средств, и группа С – из препаратов, на которые затрачивается еще 5% средств.

Были определены суммарные затраты на все курсы каждого из используемых ЛП. После этого все ЛП ранжируются по затратам в порядке убывания (Таблица 74).

После ранжирования определили долю затрат на все курсы каждого ЛП в анализируемом периоде в общей структуре затрат. После этого были выделены ЛП, суммарный процент затрат на которые составляет 80% (Таблица 74).

Таблица 74 – Затраты на курсы ЛП, применяющихся в терапии БА тяжелой степени в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>Стоимость курса, руб</i>	<i>Частота назначений, число больных</i>	<i>Общие затраты, руб.</i>
Монтелукаст	767,5	9	6907,5
Салметерол/ флутиказона пропионат	570,1	11	6271,1
Формотерол/ будесонид	331,8	10	3318
Ацетилцистеин	543,5	3	1630,5
Будесонид	278,3	5	1391,5
Азитромицин	358,65	3	1075,95
Озельтамивир	705,6	1	705,6
Ипратропия бромид/ фенотерола гидробромид	120,6	5	603
Цефотаксим	188,47	3	565,41
Джозамицин	460	1	460
Дезлоратадин	402,3	1	402,3
Кларитромицин	138,7	2	277,4
Амоксициллин/клавулановая кислота	166	1	166
Умифеновир	153,5	1	153,5
Преднизолон	47,1	3	141,3
Дексаметазон	69,1	2	138,2
Цефтриаксон	122,57	1	122,57
Лоратадин	54,9	2	109,8
Ремантадин	74,4	1	74,4
Эуфиллин	11,6	2	23,2
Амброксол	20	1	20

Таблица 75 – Доля затрат на ЛП в общей структуре затрат на фармакотерапию БА тяжелой степени в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>Доля затрат на ЛП, %</i>	<i>Суммарный % затрат на ЛП</i>
Монтелукаст	28,13	28,13
Салметерол/флутиказона пропионат	25,54	53,66
Формотерол/будесонид	13,51	67,18
Ацетилцистеин	6,64	73,82
Будесонид	5,67	79,48
Азитромицин	4,38	83,86
Озельтамивир	2,87	86,74
Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	2,46	89,19
Цефотаксим	2,30	91,49
Джозамицин	1,87	93,37
Дезлоратадин	1,64	95,01
Кларитромицин	1,13	96,14
Амоксициллин/клавулановая кислота	0,68	96,81
Умифеновир	0,63	97,44
Преднизолон	0,58	98,01
Дексаметазон	0,56	98,57
Цефтриаксон	0,50	99,07
Лоратадин	0,45	99,52
Ремантадин	0,30	99,82
Эуфиллин	0,09	99,92
Амброксол	0,08	100,00
	100,00	

80% затрат составляют затраты на монтелукаст – 28,13%; салметерол/флутиказона пропионат – 25,54%; формотерол/будесонид – 13,51%; ацетилцистеин – 6,64%; будесонид – 5,67% (в сумме процент затрат составляет 79,48%).

Аналогичные расчеты были проведены для фармакотерапии БА средней степени тяжести.

Ранжирование ЛП по затраты на их использование представлено в Таблице 76.

Таблица 76 – Затраты на курсы ЛП, применяющихся в терапии БА средней степени в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>Стоимость курса, руб.</i>	<i>Частота назначений, число больных</i>	<i>Общие затраты, руб.</i>
Монтелукаст	690,3	61	42108,3
Будесонид	283,41	135	38260,35
Умифеновир	450,9	17	7665,3
Азитромицин	264,5	28	7406
Салметерол/флутиказона пропионат	319,2	20	6384
Формотерол/будесонид	248,7	18	4476,6
Ипратропия бромид/ фенотерола гидробромид	119,8	36	4312,8
Флутиказона пропионат	135	30	4050
Амброксол	128,3	31	3977,3
Цефотаксим	119,7	33	3950,1
Ацетилцистеин	318,4	12	3820,8
Амоксициллин/клавулановая кислота	202,4	11	2226,4
Дезлоратадин	310,6	4	1242,4
Ремантадин	207,9	5	1039,7
Интерферон альфа-2b	425,4	2	850,8
Лоратадин	85,6	9	770,4
Кларитромицин	97,7	7	683,9
Хлоропирамин	158,5	3	475,5
Озельтамивир	460,4	1	460,4
Дексаметазон	27,9	10	279,0
Цетиризин	78,9	2	157,8
Преднизолон	25,9	1	25,9
Эуфиллин	4,3	4	17,2
		сумма	134640,95

После ранжирования была определена доля затрат на все курсы каждого ЛП в анализируемом периоде в общей структуре затрат. После этого определяются препараты, суммарный процент затрат на которые составляет 80% (Таблица 77).

Таблица 77 – Доля затрат на ЛП в общей структуре затрат на фармакотерапию БА средней степени в стационаре

<i>ЛП</i>	<i>Доля затрат на ЛП, %</i>	<i>Суммарный % затрат на ЛП</i>
Монтелукаст	31,27	31,27
Будесонид	28,42	59,69
Умифеновир	5,69	65,38
Азитромицин	5,50	70,88
Салметерол/флутиказона пропионат	4,74	75,63
Формотерол/будесонид	3,32	78,95
Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	3,20	82,15
Флутиказона пропионат	3,01	85,16
Амброксол	2,95	88,12
Цефотаксим	2,93	91,05
Ацетилцистеин	2,84	93,89
Амоксициллин/клавулановая кислота	1,65	95,54
Дезлоратадин	0,92	96,46
Ремантадин	0,77	97,24
Интерферон альфа-2b	0,63	97,87
Лоратадин	0,57	98,44
Кларитромицин	0,51	98,95
Хлоропирамин	0,35	99,30
Озельтамивир	0,34	99,64
Дексаметазон	0,21	99,85
Цетиризин	0,12	99,97
Преднизолон	0,02	99,99
Эуфиллин	0,01	100,00
	100,00	

80% затрат составляют затраты на монтелукаст – 31,27%; будесонид – 28,49%; умифеновир – 5,69%; азитромицин – 5,50%; салметерол/флутиказона пропионат – 4,74%; формотерол/будесонид – 3,32%; ипратропия бромид/фенотерола гидробромид ацетилцистеин – 3,20%; (в сумме процент затрат составляет 82,15%).

Таким образом, проведенный анализ позволяет сопоставить ЛП, входящие в группу А при терапии БА тяжелой и средней степени тяжести (Таблица 78).

Таблица 78 – ЛП, затраты на которые составили 80% в общей структуре, в терапии БА тяжелой и средней степени

<i>ЛП</i>	<i>Тяжелая степень БА</i>	<i>Средняя степень БА</i>
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%	–

Затраты на монтелукаст сопоставимы в общей структуре затрат при средней (31,27%) и тяжелой (28,13%) степени БА. Для остальных ЛП доля затрат в общей структуре значительно отличается.

Представленные результаты отражены нами в научных статьях, опубликованных в открытой печати¹.

Заключение. Полученные на этом этапе результаты (результаты фармакоэпидемиологического анализа (частотный анализ, DDD-, DU90%, ABC –анализ)) позволяют сопоставить фармакотерапию заболевания в реальной клинической практике с требованиями доказательной медицины и экономическими возможностями системы здравоохранения. Это в свою очередь приводит к оптимизации работы организаторов здравоохранения, клинических фармакологов, при формировании и пересмотре стандартов лечения, формировании формуляров, и самое главное, повышению качества фармакотерапии с исключением полипрагмазии. Целесообразно после структуризации проводимой фармакотерапии на следующем этапе оценить клиническую составляющую этой терапии и выделить оптимальные с клинической точки зрения ЛП и/или схемы. Также были показаны возможности применения электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий на примере фармакотерапии ВП на основании стандартов лечения и ретроспективного анализа антимикробной терапии ВП в двух стационарах города.

¹ Жукова О. В., Кононова С. В. // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017. Т. 10, № 3. С. 28–33.

Глава 6. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И СХЕМ ТЕРАПИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время ФЭА лекарственной терапии является основополагающим и определяющим направлением при планировании и определении приоритетных лечебных мероприятий. Использование результатов ФЭА может упорядочить систему назначения ЛП, устранить назначение излишних ЛП. Сравнительная оценка качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения является основной методикой ФЭА.

Определение клинической эффективности лекарственных препаратов, схем лечения является важной задачей при проведении ФЭА. Особенно большое значение приобретает эта задача в связи с широким ассортиментом ЛП, а также значительным количеством генерических препаратов. Сравнение клинической эффективности оригинальных и генерических препаратов возможно при распределении их по так называемым уровням эффективности. Для этого могут быть использованы такие математические методы как метод Фишберна и принцип нечеткого большинства. Также данные способы исследования можно использовать для сравнения ЛП различных групп и классов в терапии заболевания.

6.1. Определение клинической эффективности антибиотиков, используемых в терапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей в условиях стационара

Методология оценки по методу Фишберна представлена выше. Аналогично данный анализ использовался для распределения ЛП по уровням клинической эффективности. В ходе исследования нами были распределены антибиотики, используемые в терапии ОБ с бронхоспазмом, отягощенного бактериальной инфекцией, по уровням клинической эффективности. Материалами для исследования служили данные по антибиотикотерапии пациентов, госпитализированных в стационары медицинских организаций с ОБ, сопровождающимся бронхоспазмом. В исследование были включены истории болезни 1604 пациентов. Возраст пациентов составил от 0 до 18 лет (Таблица 79).

Для определения уровня клинической эффективности каждому антибиотику x_i ($i = 1, \dots, n$) ставится в соответствие оценка его значимости, т.е. показатель его эффективности, который в данном случае составлял долю положительных клинических исходов от общего количества его назначений. Затем строится система весов. Далее все антибиотики располагались по рангу фактора, т.е. по порядку убывания их значимости (в представленном случае – клинической эффективности) (Таблица 80).

Таблица 79 – Клиническая эффективность* антибиотикотерапии ОБ с бронхоспазмом

<i>МНН</i>	<i>Антибиотик</i>	<i>Клиническая эффективность</i>
Цефотаксим	Цефотаксим	0,630
	Клафоран	0,537
Цефтриаксон	Цефтриаксон	0,546
	Лендацин	0,214
Цефазолин	Цефазолин	0,140
Цефуросим	Аксетин	0,512
Амоксициллин/клавуланат	Аугментин	0,591
	Амоксиклав	0,530
Азитромицин	Азитромицин	0,947
	Сумамед	0,980
	Азитрал	0,976
	Зитроцин	0,957
	Хемомицин	0,970
Кларитромицин	Клацид	0,969
	Клабакс	0,951
	Фромилид	0,948
Спирамицин	Ровамицин	0,920
Мидекамицин	Макропен	0,850
<i>Примечание: * – представлена в долях от единицы</i>		

Таблица 80– Ранжирование антибиотиков по клинической эффективности

<i>Антибиотик</i>	<i>Клиническая эффективность</i>	<i>Ранг фактора, α_i</i>
Сумамед	0,980	1
Азитрал	0,976	2
Хемомицин	0,970	3
Клацид	0,969	4
Зитроцин	0,957	5
Клабакс	0,951	6
Фромилид	0,948	7
Азитромицин	0,947	8
Ровамицин	0,920	9
Макропен	0,850	10
Цефотаксим	0,630	11
Аугментин	0,591	12
Цефтриаксон	0,546	13
Клафоран	0,537	14
Амоксиклав	0,530	15
Аксетин	0,512	16
Лендацин	0,214	17
Цефазолин	0,140	18

После ранжирования антибиотиков по убыванию клинической эффективности были определены веса с помощью шкалы Фишберна (Таблица 81).

Таблица 81 – Весовые показатели антибиотиков, рассчитанные по методу Фишберна

<i>Антибиотик</i>	<i>Ранг фактора, a_i</i>	<i>Весовые показатели, рассчитанные по методу Фишберна</i>
Сумамед	1	0,105
Азитрал	2	0,099
Хемомицин	3	0,094
Клацид	4	0,088
Зитроцин	5	0,082
Клабакс	6	0,076
Фромилид	7	0,070
Азитромицин	8	0,064
Ровамицин	9	0,058
Макропен	10	0,053
Цефотаксим	11	0,047
Аугментин	12	0,041
Цефтриаксон	13	0,035
Клафоран	14	0,029
Амоксиклав	15	0,023
Аксетин	16	0,018
Лендацин	17	0,012
Цефазолин	18	0,006

Затем все антибиотики были распределены по уровням значимости клинической эффективности (высокий, средний и низкий уровни) (Таблица 82).

Таблица 82 – Классификация антибиотиков по уровням клинической эффективности

<i>Уровни клинической эффективности</i>	<i>Наименование антибиотика</i>
Высокий (0,071–0,105)	Сумамед. Азитрал. Хемомицин. Клацид. Зитроцин. Клабакс
Средний (0,036–0,070)	Фромилид. Азитромицин. Ровамицин. Макропен. Цефотаксим. Аугментин
Низкий ($\leq 0,035$)	Цефтриаксон. Клафоран. Амоксиклав. Аксетин. Лендацин. Цефазолин

Для распределения ЛП по уровням клинической эффективности может успешно применяться **принцип нечеткого большинства**. Данный метод основан также как метод Фишберна на определении весовых коэффициентов. Функция $\varphi: [0,1] \rightarrow [0,1]$ удовлетворяет условиям $\varphi(0) = 0$ и $\varphi(1) = 1$. Весовые коэффициенты определяются по формуле:

$$a_i = \varphi\left(\frac{i}{n}\right) - \varphi\left(\frac{i-1}{n}\right), \quad i = 1, \dots, n.$$

Имеем:

$$\left\{ \begin{array}{l} a_1 = \varphi\left(\frac{1}{18}\right), \\ a_2 = \varphi\left(\frac{2}{18}\right) - \varphi\left(\frac{1}{18}\right) = \varphi\left(\frac{1}{9}\right) - \varphi\left(\frac{1}{18}\right), \\ a_3 = \varphi\left(\frac{3}{18}\right) - \varphi\left(\frac{2}{18}\right) = \varphi\left(\frac{1}{6}\right) - \varphi\left(\frac{1}{9}\right), \\ a_4 = \varphi\left(\frac{4}{18}\right) - \varphi\left(\frac{3}{18}\right) = \varphi\left(\frac{2}{9}\right) - \varphi\left(\frac{1}{6}\right), \\ a_5 = \varphi\left(\frac{5}{18}\right) - \varphi\left(\frac{4}{18}\right) = \varphi\left(\frac{5}{18}\right) - \varphi\left(\frac{2}{9}\right), \\ a_6 = \varphi\left(\frac{6}{18}\right) - \varphi\left(\frac{5}{18}\right) = \varphi\left(\frac{1}{3}\right) - \varphi\left(\frac{5}{18}\right), \\ a_7 = \varphi\left(\frac{7}{18}\right) - \varphi\left(\frac{6}{18}\right) = \varphi\left(\frac{7}{18}\right) - \varphi\left(\frac{1}{3}\right), \\ a_8 = \varphi\left(\frac{8}{18}\right) - \varphi\left(\frac{7}{18}\right) = \varphi\left(\frac{4}{9}\right) - \varphi\left(\frac{7}{18}\right), \\ a_9 = \varphi\left(\frac{9}{18}\right) - \varphi\left(\frac{8}{18}\right) = \varphi\left(\frac{1}{2}\right) - \varphi\left(\frac{4}{9}\right), \\ a_{10} = \varphi\left(\frac{10}{18}\right) - \varphi\left(\frac{9}{18}\right) = \varphi\left(\frac{5}{9}\right) - \varphi\left(\frac{1}{2}\right), \\ a_{11} = \varphi\left(\frac{11}{18}\right) - \varphi\left(\frac{10}{18}\right) = \varphi\left(\frac{11}{18}\right) - \varphi\left(\frac{5}{9}\right), \\ a_{12} = \varphi\left(\frac{12}{18}\right) - \varphi\left(\frac{11}{18}\right) = \varphi\left(\frac{2}{3}\right) - \varphi\left(\frac{11}{18}\right), \\ a_{13} = \varphi\left(\frac{13}{18}\right) - \varphi\left(\frac{12}{18}\right) = \varphi\left(\frac{13}{18}\right) - \varphi\left(\frac{2}{3}\right), \\ a_{14} = \varphi\left(\frac{14}{18}\right) - \varphi\left(\frac{13}{18}\right) = \varphi\left(\frac{7}{9}\right) - \varphi\left(\frac{13}{18}\right), \\ a_{15} = \varphi\left(\frac{15}{18}\right) - \varphi\left(\frac{14}{18}\right) = \varphi\left(\frac{5}{6}\right) - \varphi\left(\frac{7}{9}\right), \\ a_{16} = \varphi\left(\frac{16}{18}\right) - \varphi\left(\frac{15}{18}\right) = \varphi\left(\frac{8}{9}\right) - \varphi\left(\frac{5}{6}\right), \\ a_{17} = \varphi\left(\frac{17}{18}\right) - \varphi\left(\frac{16}{18}\right) = \varphi\left(\frac{17}{18}\right) - \varphi\left(\frac{8}{9}\right), \\ a_{18} = \varphi\left(\frac{18}{18}\right) - \varphi\left(\frac{17}{18}\right) = \varphi(1) - \varphi\left(\frac{17}{18}\right) = 1 - \varphi\left(\frac{17}{18}\right). \end{array} \right.$$

Функция $\varphi(x)$ может быть любой, поэтому пусть выполняется еще одно условие

$\varphi\left(\frac{1}{18}\right) = \frac{2}{19}$ (здесь представлено значение первого весового коэффициента, рассчитанного по формуле Фишберна $2/19 = 0,105$). Затем функцию $\varphi(x)$ представили как полином второй степе-

ни $\varphi(x) = ax^2 + bx + c$ (данная функция обычно очень точно отражает зависимость). Так как $\varphi(0) = 0$, то $c = 0$.

Получили систему уравнений:

$$\begin{cases} \varphi\left(\frac{1}{18}\right) = a\left(\frac{1}{18}\right)^2 + b\left(\frac{1}{18}\right) = \frac{a}{324} + \frac{b}{18} = \frac{2}{19}, \\ \varphi(1) = a + b = 1 \end{cases}$$

Откуда нашли $a = -0,92$; $b = 1,92$. Таким образом, $\varphi(x) = -0,92x^2 + 1,92x$.

Соблюдая условие, что $a_1 = \varphi\left(\frac{1}{18}\right) = \frac{2}{19} = 0,105$, рассчитали весовые коэффициенты для остальных антибиотиков (Таблица 83).

Таблица 83 – Весовые коэффициенты антибиотиков

<i>Весовой коэффициент антибиотика</i>	<i>Весовые коэффициенты, рассчитанные по принципу нечеткого большинства</i>	<i>Весовые коэффициенты, рассчитанные по методу Фишберна</i>
a_1	0,105	0,105
a_2	0,097	0,099
a_3	0,092	0,094
a_4	0,087	0,088
a_5	0,081	0,082
a_6	0,075	0,076
a_7	0,070	0,070
a_8	0,064	0,064
a_9	0,058	0,058
a_{10}	0,053	0,053
a_{11}	0,047	0,047
a_{12}	0,041	0,041
a_{13}	0,036	0,035
a_{14}	0,030	0,029
a_{15}	0,024	0,023
a_{16}	0,019	0,018
a_{17}	0,013	0,012
a_{18}	0,007	0,006

Найденные значения весовых коэффициентов по принципу нечеткого большинства во многом совпадают со значениями, рассчитанными с помощью шкалы Фишберна. Лишь для антибиотика Цефтриаксон (a_{13}) 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. Данные результаты отражены в открытой печати¹.

6.2. β -распределение – наглядный метод оценки клинической эффективности лекарственных препаратов

6.2.1. β -распределение в оценке клинической эффективности антибиотикотерапии острого бронхита с бронхоспазмом

Клинический исход антибиотикотерапии ОБ в данном исследовании предполагал два варианта: 1) положительный клинический эффект (выздоровление), 2) отрицательный клинический эффект. Можно считать, что все экспериментальные данные являются множеством случайных чисел, подчиняющихся определенным статистическим распределениям. Для расчета вероятности наступления клинического исхода было использовано бета-распределение.

Бета-распределение обычно применяется при описании вероятностей для массива биномиальных данных (в нашем случае, типа болен – здоров). Бета-распределение в теории вероятностей и статистике представляет двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Оно ограничено интервалом от 0 до 1 и характеризуется двумя параметрами α и β . Параметры бета-распределения вычисляются на основе имеющихся экспериментальных данных. Если данные представлены для выборки из n событий (пациентов, для которых применялся исследуемый лекарственный препарат), при этом число успешных реализаций равно r (количество положительных клинических исходов при использовании исследуемого антибиотика), то параметры α и β определяются как $\alpha = r$, $\beta = n - r$. Таким образом, бета-распределение соответствует поставленным задачам. На основе бета-распределения с заданными для каждого из антибиотика параметрами генерировались выборки, содержащие по 1000 случайных реализаций (показателей клинической эффективности).

Для сравнения клинической эффективности β -лактамов антибиотиков были построены кривые бета-распределения эффективности анализируемых антибиотиков (Рисунок 28). Для этого использовали программу MathCAD 14.0.

¹ Жукова О. В. Использование метода Фишберна и принципа нечеткого большинства в оценке клинической эффективности антибиотикотерапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2014. № 3-4. С. 37–41.

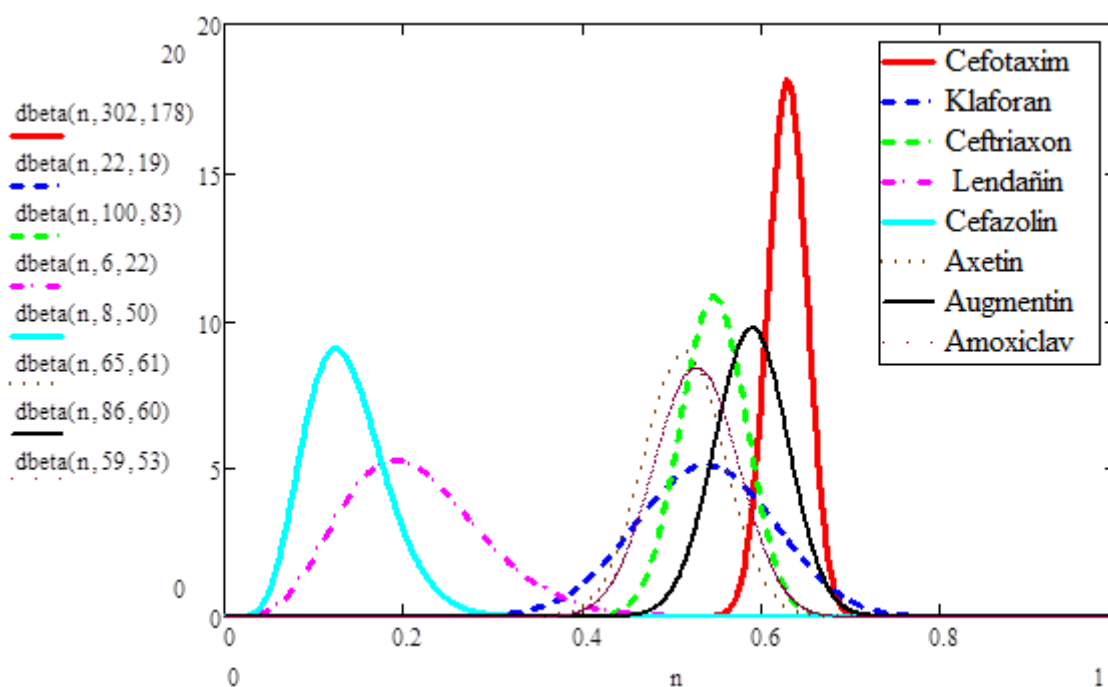


Рисунок 28 – Бета-распределение клинических исходов для β -лактамных антибиотиков, применяемых в лечении острого бронхита с бронхоспазмом у детей

Если кривая узкая и имеет сжатую форму (Цефотаксим), то результаты измерений (в представленном случае, вероятность наступления положительного клинического эффекта) обладают высокой степенью воспроизводимости. В случае, когда кривая имеет широкий, растянутый вид (Клафоран, Лендацин), воспроизводимость действия лекарственного препарата невысока. В ходе моделирования было получено, что наиболее эффективным с клинко-экономической точки зрения из β -лактамных антибиотиков является Цефотаксим.

Для сравнения клинической эффективности были построены кривые бета-распределения эффективности анализируемых антибиотиков макролидов (Рисунок 29).

Кривая бета-распределения Сумамеда узкая и сжатая, и смещена вправо, что свидетельствует о высокой клинической эффективности антибиотика при исследуемом заболевании.

Однако полученные в результате моделирования значения могут измениться при расчете на другой выборке. Поэтому на следующем этапе исследования нами было определено, насколько существенны будут эти изменения, 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%. Такой интервал является в статистике 95%-м доверительным интервалом. С практической точки зрения 95%-й доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок использования лекарственного препарата при изучаемой нозологии дадут значения клинической эффективности, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы. Для этого была определена площадь под кривой бета-распределения кли-

нических исходов для β -лактамных антибиотиков, применяемых в лечении острого бронхита с бронхоспазмом у детей. Отсекали по 2,5% площади справа и слева (Рисунок 30).

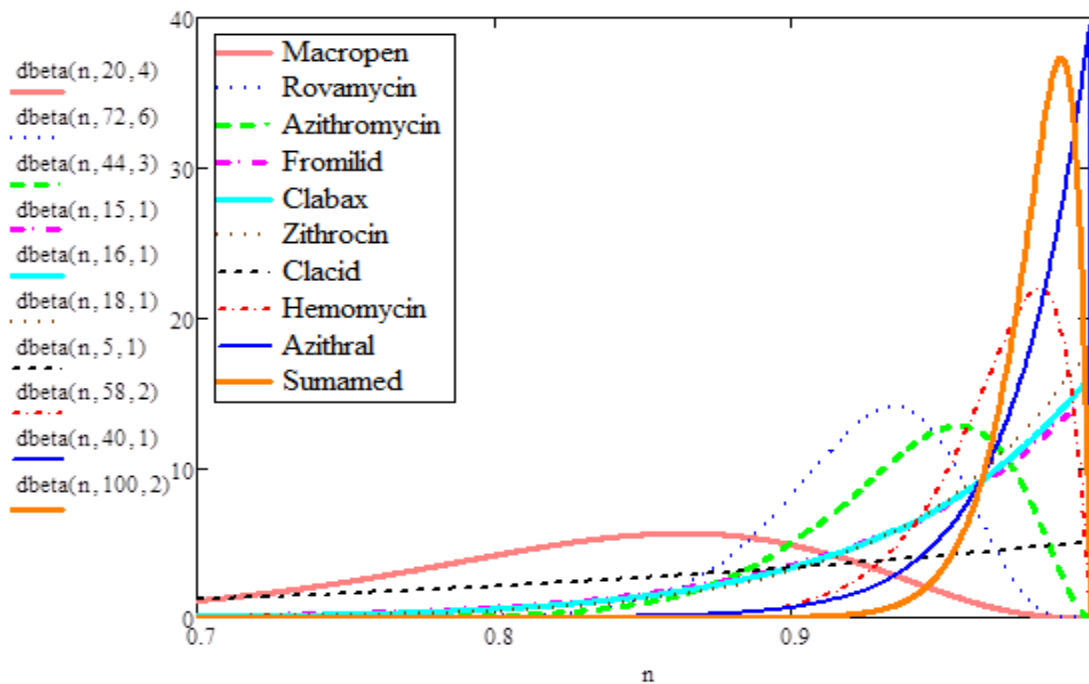


Рисунок 29 – Бета-распределение клинических исходов для антибиотиков – макролидов, применяемых в лечении острого бронхита с бронхоспазмом у детей

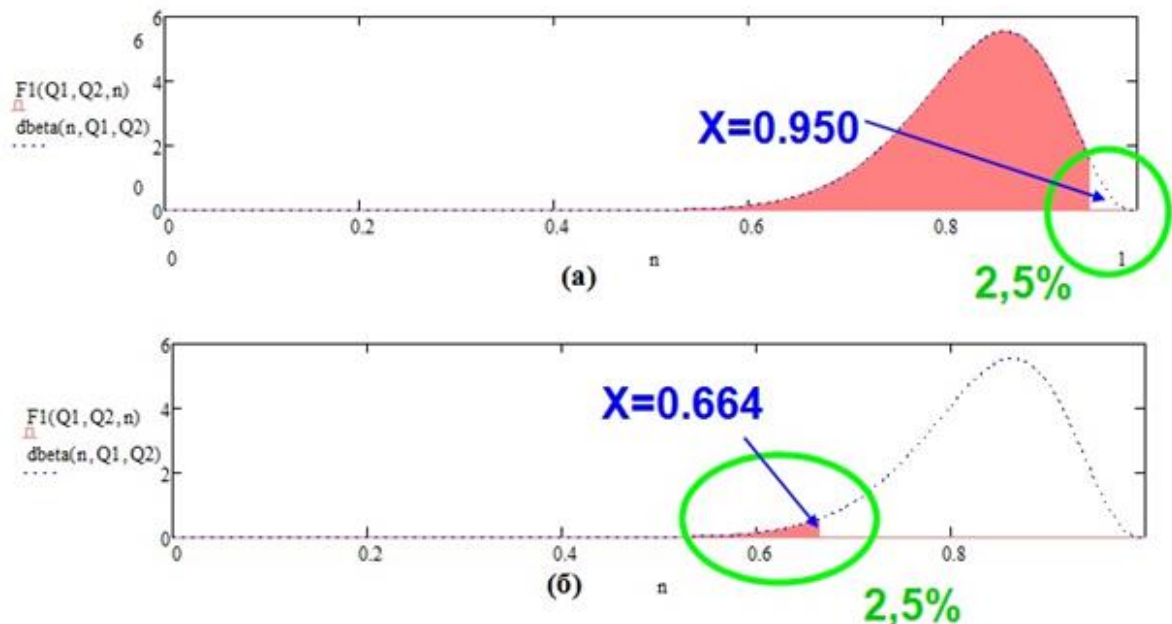


Рисунок 30 – Определение 95%-го доверительного интервала клинической эффективности ЛПІ путем отсечения по 2,5% справа (а) и слева (б)

Соответствующие значения x принимали за минимальную доверительную клиническую эффективность (min (95%)) и минимальную доверительную клиническую эффективность (max (95%)) (Таблица 84).

Таблица 84 – Доверительная клиническая эффективность антибиотиков, используемых в терапии ОБ с бронхоспазмом у детей в стационаре

<i>МНН</i>	<i>Антибиотик</i>	<i>Min (95%)</i>	<i>Max (95%)</i>
Цефотаксим	Цефотаксим, <i>ОАО Биосинтез</i>	0,586	0,672
	Клафоран, <i>Сотекс</i>	0,385	0,685
Цефтриаксон	Цефтриаксон, <i>ОАО Синтез. г. Курган</i>	0,474	0,882
	Лендацин, <i>Sandoz GmbH</i>	0,086	0,381
Цефазолин	Цефазолин, <i>Sandoz GmbH</i>	0,063	0,237
Цефуросим	Аксетин, <i>Medochemie. Ltd</i>	0,429	0,602
Амоксициллин / клавуланат	Аугментин, <i>Smithkline Beecham Pharmaceuticals</i>	0,508	0,697
	Амоксиклав, <i>Lek d.d</i>	0,434	0,618
Азитромицин	Азитромицин, <i>ЗАО Вертекс</i>	0,852	0,986
	Сумамед, <i>Pliva</i>	0,946	0,998
	Азитрал, <i>Shreya Life Sciences Pvt. Ltd</i>	0,912	0,999
	Зитроцин, <i>Unique Pharma</i>	0,815	0,999
	Хемомицин, <i>Hemofarm Koncern A.D.</i>	0,909	0,996
Кларитромицин	Клацид, <i>Abbott Laboratories</i>	0,478	0,995
	Клабакс, <i>Ranbaxy</i>	0,794	0,998
	Фромилид, <i>KRKA</i>	0,781	0,998
Спирамицин	Ровамицин, <i>Famar France</i>	0,855	0,992
Мидекамицин	Макропен, <i>KRKA</i>	0,664	0,950

Из Таблицы 84 видно, что наиболее оптимальным из β -лактамов является Цефотаксим, для которого 95%-й доверительный интервал клинической эффективности составляет 0,586–0,672. Из антибиотиков группы макролидов наиболее оптимальными являются Сумамед (0,946–0,998), Азитрал (0,912–0,999) и Хемомицин (0,909–0,996).

Данная методика и полученные результаты подробно изложены в научных статьях¹.

6.2.2. β -распределение в оценке клинической эффективности схем противоастматической терапии у детей

В качестве материала для исследования использовались данные базисной терапии обострения БА у детей в условиях стационара. В работу включены данные фармакотерапии историй болезни 608 пациентов с БА в стационаре за 2014–2015 гг.

В качестве базисной противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали следующие ЛП и их комбинации: 1) ИГКС (в качестве монотерапии); 2) комбинацию ИГКС и КДБА; 3) комбинацию ИГКС и ДДБА; 4) комбинацию ИГКС и антагониста

¹ Жукова О. В., Кононова С. В. Математическое моделирование клинко-экономической эффективности и определение чистой денежной выгоды от использований медицинских технологий (на примере антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита) // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. №4. С. 94–99; Жукова О. В., Коньшкіна Т. М., Федосеев В. Б. Моделирование клинической эффективности лекарственных препаратов с использованием бета-распределения (на примере антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей) // Антибиотики и химиотерапия. 2017. № 11-12.

лейкотриеновых рецепторов; 5) комбинацию ИГКС, КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 6) комбинацию КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов (Таблица 85).

Таблица 85 – Структура схем противоастматической терапии БА в стационаре

Схема терапии	Частота назначения, %	Структура назначения, ЛП (МНН), %	
ИГКС	29,93	Флутиказона пропионат	36,31
		Будесонид	63,69
Комбинация ИГКС и КДБА	11,37	Будесонид / ипратропия бромид / фенотерол гидробромид	100
Комбинация ИГКС и ДДБА	14,55	Формотерол/будесонид	49,43
		Салметерол/флутиказона пропионат	50,57
Комбинация ИГКС и антагониста лейкотриеновых рецепторов	15,22	Будесонид / монтелукаст	100
Комбинация ИГКС, ДДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	11,04	Формотерол/будесонид / монтелукаст	51,52
		Салметерол/флутиказона пропионат / монтелукаст	48,48
Комбинация ИГКС, КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	11,37	Будесонид / ипратропия бромид / фенотерол гидробромид / монтелукаст	100
Комбинация КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	6,52	Ипратропия бромид/фенотерол гидробромид / монтелукаст	100

В ходе исследования было выявлено, что наиболее эффективной схемой является комбинация ИГКС, ДДБА (комбинированные ЛП) и АЛР (Рисунок 31).



Примечание: * – в долях от единицы.

Рисунок 31 – Клиническая эффективность схем базисной противоастматической терапии у детей в условиях стационара

Частота наступления таких положительных клинических эффектов, как «значительное улучшение» и «выздоровление» наблюдалось в 95,50% случаев использования данной схемы с начала терапии. Для сравнения клинической эффективности схем базисной противоастматической терапии были построены кривые бета-распределения эффективности (Рисунок 32).

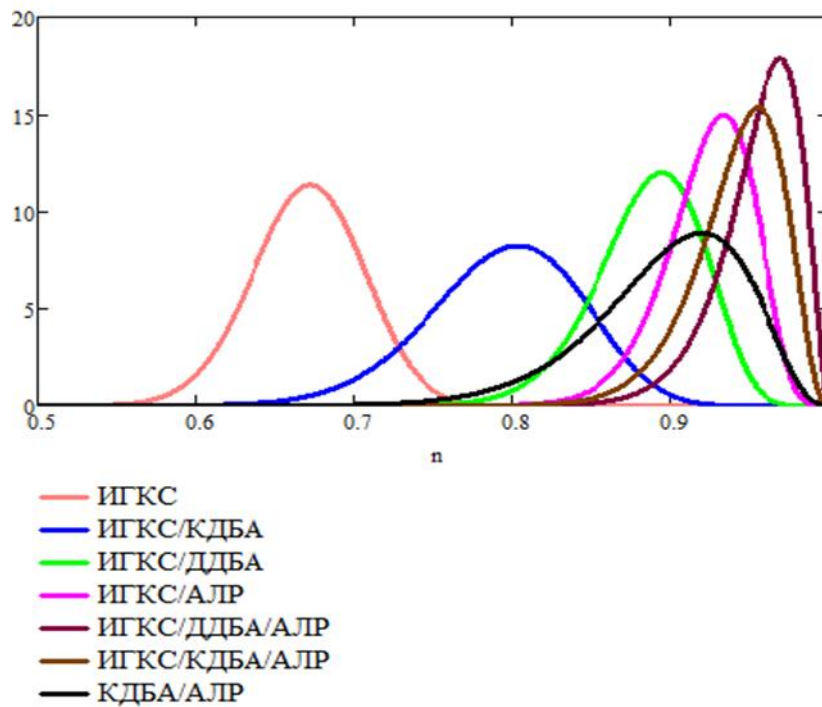


Рисунок 32 – Бета-распределение клинических исходов применения схем базисной противовоспалительной терапии в анализируемом периоде

Для комбинаций ИГКС и КДБА, КДБА и 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, 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 определяли, насколько существенны будут эти изменения, 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%. Для каждой из анализируемых схем терапии определили минимальную доверительную клиническую эффективность (min (95%)) и максимальную доверительную клиническую эффективность (max (95%)) (Таблица 86). Из Таблицы 86 следует, что наиболее высокие значения доверительной клинической эффективности характерны для схем, включающих комбинацию ИГКС и АЛР, а также для схемы ИГКС/ДДБА.

Таблица 86 – Доверительная клиническая эффективность схем противовоспалительной терапии, используемых у детей в стационаре

Схема противовоспалительной терапии	Min (95%)	Max (95%)
ИГКС	0,600	0,737

<i>Схема противоастматической терапии</i>	<i>Min (95%)</i>	<i>Max (95%)</i>
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

Из проведенного анализа кривых бета-распределения наглядно представлено, что добавление АЛР (в нашем исследовании – монтелукаст) увеличивает клиническую эффективность противоастматической терапии. На следующем этапе исследования была определена статистическая зависимость включения АЛР в схему противоастматической терапии и ее клинической эффективности.

Данные результаты отражены в открытой печати¹.

6.3. Математико-статистическая зависимость клинической эффективности лекарственных препаратов в терапии заболевания (на примере включения монтелукаста в схему противоастматической терапии у детей)

Для выявления математико-статистической зависимости клинической эффективности схем противоастматической терапии при добавлении монтелукаста необходимо определение абсолютного количества положительных и отрицательных клинических исходов от назначенных схем лечения (Таблица 87).

Положительным клиническим эффектом от назначенной схемы лечения считалось наступление улучшения состояния (при выписке) от использования изначально назначенной схемы лечения без увеличения дозировок лекарственных препаратов и без добавления новых лекарственных препаратов к назначенной противоастматической терапии. В том случае, когда к схеме лечения были добавлены новые лекарственных препараты, такие как эуфиллин, системные ГКС и т.д., или – для достижения эффекта были увеличены дозировки и/или кратность применения лекарственным препаратов, клинический эффект от изначально назначенной схемы терапии принимался отрицательным.

Таблица 87 – Абсолютное значение наступления положительных и отрицательных клинических эффектов при использовании схем противоастматической терапии у детей

¹ 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) // Сеченовский вестник. 2017. № 2 (28). С.67–72

<i>Схема терапии</i>	<i>Абсолютное кол-во положительных клинических исходов</i>	<i>Абсолютное кол-во отрицательных клинических исходов</i>
ИГКС (в качестве монотерапии)	122	60
ИГКС и КДБА	55	14
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)	78	10
КДБА и АЛР	35	4
ИГКС и АЛР	84	7
ИГКС, КДБА и АЛР	64	4
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	63	5

Концепция определения зависимости клинической эффективности противоастматической терапии у детей при добавлении АЛР – монтелукаста строилась на определении абсолютной эффективности в экспонируемой и неэкспонируемой группах, атрибутивной эффективности, относительной эффективности, популяционной атрибутивной эффективности, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида риска и доверительного интервала. Экспонируемой считалась группа, в которой был назначен монтелукаст (изучаемый фактор воздействия, который приводит или не приводит к наступлению определенного события (в нашем случае наступление положительного клинического эффекта)) в составе противоастматической терапии. В основе математико-статистической оценки лежит концепция факторов риска [35].

Концепция статистической зависимости наступления клинического эффекта при добавлении монтелукаста в схему противоастматической терапии строилась на определении абсолютной эффективности в группе пациентов, получающих монтелукаст в составе противоастматической терапии, и в группе пациентов, не получающих монтелукаст в составе противоастматической терапии, атрибутивной эффективности, относительной эффективности, популяционной атрибутивной эффективности, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида эффективности и доверительного интервала.

Первым этапом в анализе статистической зависимости между эффективностью и наличием монтелукаста в составе противоастматической терапии у детей являлось построение таблицы сопряженности (Таблица 88). Расположение строк и столбцов этой таблицы находится в определенном порядке для того, чтобы показатели, рассчитанные из нее в дальнейшем, имели смысл и могли быть корректно интерпретированы. Первая строка отводится для группы, пациенты которой получали монтелукаст в составе противоастматической терапии. Вторая строка содержит пациентов, не получавших монтелукаст в составе противоастматической терапии. Таким образом, первой является группа, представляющая исследовательский интерес, т. е. та группа, пациенты которой получали анализируемый ЛП. Во второй строке находятся результа-

ты, полученные в той группе пациентов, с которой проводилось сравнение эффективности. Аналогично, в первом столбце записывается, сколько раз исследуемое событие (наступление положительного клинического эффекта) было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце – сколько раз оно отсутствовало.

Таблица 88 – Таблица сопряженности

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

После построения таблицы сопряженности формируется гипотеза: введение монтелукаста в схему противоастматической терапии увеличивает количество положительных клинических исходов при БА, не требуя замены ЛП, увеличения дозировки используемых и добавления новых ЛП. Первым является расчет абсолютной эффективности (АЭ) – доля клинических эффектов от общего объема группы. В нашем случае это сводится к расчету частоты наступления положительных клинических эффектов в группах пациентов, получавших и не получавших монтелукаст в составе противоастматической терапии. По формуле (36) находим частоту наступления положительных клинических исходов в экспонированной группе (пациенты, получавшие монтелукаст в составе противоастматической терапии) 91,85%.

$$AЭ = \frac{a}{A}. \quad (36)$$

То есть, в исследуемой экспонируемой выборке 0,9185 ее часть или 91,85% имеют положительные клинические эффекты. Аналогично, по формуле (37) рассчитываем частоту наступления положительных клинических эффектов в неэкспонированной группе (пациенты, не получавшие монтелукаст) 74,85% (абсолютная эффективность в неэкспонированной группе).

$$AЭ_n = \frac{c}{B}. \quad (37)$$

В результате были получены точечные оценки наступления положительных клинических исходов от назначения схем противоастматической терапии, включающих и не включающих монтелукаст (экспонируемая и неэкспонируемая группы пациентов). Эти частоты были рассчитаны на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части, приблизительно отра-

жающей свойства популяции. Далее рассчитывали стандартную ошибку полученных АЭ. Стандартная ошибка АЭ экспонируемой группы, рассчитана по формуле (38) и составила 0,017.

$$S_{AЭ} = \sqrt{\frac{AЭ \times (1 - AЭ)}{n}}, \quad (38)$$

где n – объем экспонируемой или неэкспонируемой группы, т. е. А или В.

Аналогично была рассчитана стандартная ошибка АЭ неэкспонируемой группы. Она составила 0,024.

На следующем этапе нами был определен 95%-й ДИ (формула 39).

$$ДИ_{AЭ} = AЭ \pm t \times S, \quad (39)$$

где t – критическое значение для уровня статистической значимости, для 95%-го ДИ $t = 1,96$; S – стандартная ошибка АЭ.

Т.о., 95%-й ДИ принимает минимальное значение 88,59% и максимальное 95,12% со средним (АЭэ) 91,85% и стандартной ошибкой 1,70%.

Таким образом, можно констатировать, что использование противоастматической терапии, включая монтелукаст, в исследуемой группе обуславливает $91,85\% \pm 1,70\%$ случаев наступления положительных клинических исходов.

Аналогичным образом, по формуле (39) рассчитано 95%-й ДИ абсолютной эффективности в неэкспонируемой группе $0,7485 \pm 0,0236$ или $74,85\% \pm 2,36\%$

Таким образом, были получены абсолютные показатели эффективности в группах, получавших и не получавших монтелукаст. Отсюда следует, что увеличение количество наступления положительных клинических исходов при включении в схему монтелукаста увеличивается. Далее было определено, насколько существенный вклад вносит добавление монтелукаста в данное увеличение. Для этого была рассчитана атрибутивная эффективность (АтЭ), которая характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемым ЛП и объясняется им. АтЭ была рассчитана по формуле (40) и составил 0,1700 или 17,00%.

$$AmЭ = AЭэ - AЭн = \frac{a}{c} - \frac{c}{B}. \quad (40)$$

То есть, в группе, включавшей монтелукаст, вероятность наступления положительного клинического исхода составила 91,85%, в группе без монтелукаста – 74,85%, АтЭ в этом случае равна 17,00%, то есть монтелукаст увеличивает вероятность наступления события (положительного клинического исхода) на 17,00%.

Для определения стандартной ошибки полученной разницы предварительно была рассчитана объединенная оценка доли по формуле (41), которая составила 0,8240.

$$F = \frac{C}{Q}. \quad (41)$$

Далее была определена стандартная ошибка АтЭ по формуле (42), которая составила 0,0311 или 3,11%.

$$S_{AmЭ} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right)}. \quad (42)$$

Затем был определен 95%-й ДИ атрибутивной эффективности: 10,91% – 23,09%.

Таким образом, присутствие монтелукаста в схеме противоастматической терапии у детей, госпитализированных с БА, обуславливает увеличение наступления положительного клинического эффекта на $17,00 \pm 6,09\%$. Таким образом, возможные (истинные) значения, попадающие в 95%-й ДИ, свидетельствуют о $AЭэ > AЭн$, то есть, монтелукаст увеличивает вероятность наступления положительного клинического эффекта от противоастматической терапии.

В случае, если $AЭэ = AЭн$, то есть, ЛП не изменяет вероятность наступления события, в данном случае положительного клинического эффекта. Если же $AЭэ < AЭн$, то ЛП уменьшает вероятность наступления события.

Методология оценки клинической эффективности основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Данная методология нашла отражение в оценке влияния рисков. Поэтому, рассчитывая те или иные объекты воздействия на изучаемую систему, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости. В свою очередь, зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной, и в этом случае статистически достоверная вероятность подобной зависимости обнаруживается при достаточно небольших выборках. Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее вероятности необходимы большие по объему выборки, порой, даже в пределах популяции (например, население конкретного региона).

Аналогично рассмотренным особенностям анализа ДИ атрибутивной эффективности, необходимо рассмотрение ДИ всех полученных значений эффективности. Например, в рассчитанных ранее $AЭэ$ и $AЭн$ доверительные интервалы (88,59% и 95,12%, 70,23% и 79,48%, соответственно) не включают в себя 0 или отрицательные значения и, поэтому, могут считаться статистически значимыми.

На основании определения АтЭ показано, что использование монтелукаста ведет к увеличению вероятности наступления положительного клинического эффекта в среднем на 17,00%.

На основании расчета относительной эффективности (ОЭ) была показана сила связи между влиянием ЛП на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается клиническая эффективность схем противоастматической терапии при использовании монтелукаста. Если клиническая эффективность выше в экспонируемой группе, то отношение АЭэ/АЭн будет больше 1, если ниже – то отношение АЭэ/АЭн будет меньше 1, если же клиническая эффективность в двух группах одинаковая, то их соотношение будет равно 1. Таким образом, согласно гипотезе, с математической точки зрения, было доказано, что клиническая эффективность в двух группах больше 1.

По формуле (43) определена ОЭ: 1,23.

$$ОЭ = \frac{АЭэ}{АЭн} = \frac{a/A}{c/B}. \quad (43)$$

То есть, использование монтелукаста в противоастматической терапии привело к увеличению клинической эффективности в 1,23 раза. Однако, поскольку речь идет о расчетах, производимых на выборке, то была показана статистическая значимость полученного результата. Для этого по формуле (44) была рассчитана стандартная ошибка ОЭ: 0,0364.

$$S_{ОЭ} = \sqrt{\frac{1-АЭэ}{a} + \frac{1-АЭн}{c}}. \quad (44)$$

По формуле (45) рассчитан 95%-й ДИ относительной эффективности.

$$ДИ_{ОЭ} = ОЭ \pm \text{Exp}\left(\ln \frac{АЭэ}{АЭн} \times t \times S\right). \quad (45)$$

Полученные значения ОЭ составили 95%-й ДИ от 0,21 до 2,24. По аналогии с АтЭ, возможные (истинные) значения, попадающие в 95%-й ДИ, могут свидетельствовать о:

- 1) ОЭ > 1, то есть использование ЛП увеличивает клиническую эффективность;
- 2) ОЭ = 1, то есть использование ЛП не изменяет клиническую эффективность;
- 3) ОЭ < 1, то есть использование ЛП уменьшает клиническую эффективность.

Рассчитанные значения 95%-го ДИ не дают оснований для состоятельности гипотезы об однозначном увеличении клинической эффективности с математико-статистической точки зрения.

Популяционная атрибутивная эффективность (ПАЭ) – абсолютная разница показателей во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАЭ аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности и, поэтому, зависит от того, насколько широко распространено использование монтелукаста в данной популяции.

По формуле (46) было определено значение ПАЭ: 0,0755 или 7,55%.

$$ПАЭ = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B}. \quad (46)$$

То есть, использование монтелукаста в составе противоастматической терапии приводит к увеличению клинической эффективности во всей популяции на 7,55%.

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы предварительно рассчитана объединенная оценка доли. Она была рассчитана ранее согласно формуле (43) и составила 0,8240.

По формуле (47) была определена стандартная ошибка ПАЭ: 0,0258 или 2,58%.

$$S_{ПАЭ} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left(\frac{1}{Q} + \frac{1}{B} \right)} \quad (47)$$

По формуле (48) был рассчитан 95%-й ДИ ПАЭ. Он составил 2,49–12,61%.

$$ДИ_{ПАЭ} = ПАЭ \pm t \times S. \quad (48)$$

Таким образом, назначение монтелукаста увеличивает клиническую эффективность от противоастматической терапии в популяции при 95%-м ДИ от 2,49% до 12,61%.

Статистически значимыми показателями являются АтЭ, ОЭ, ПАЭ. Для каждого из этих показателей были определены 95%-е ДИ. АтЭ составила 17,00% (95%-й ДИ 10,91–23,09%). Значение АтЭ статистически значимо. Добавление монтелукаста к схеме противоастматической терапии увеличивает вероятность наступления события (положительного клинического исхода) на 17,00%. Значение ПАЭ составило 7,55% (95%-й 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. Однако нижняя граница значения 95%-го ДИ принимает значения меньше 1 (95%-й ДИ 0,21–2,24), что не позволяет говорить о статистической значимости ОЭ, указывая на возможность отсутствия значительного клинического эффекта от монтелукаста на другой выборке пациентов по сравнению со схемами без монтелукаста. В исследуемой выборке отчетливо показано увеличение клинической эффективности схем терапии при включении в них монтелукаста: частота наступления положительных клинических исходов в экспонированной группе составила 91,85% (95%-й ДИ 90,15–93,55%), в неэкспонированной – 74,85% (95%-й ДИ 72,49% – 77,21%). В проведенном ретроспективном исследова-

нии отмечено повышение клинической эффективности при добавлении к схемам АЛР – монте-лукаста.

Заключение. Представленная методология для распределения ЛП / схем фармакотерапии по урням клинической эффективности (метод Фишберна и принцип нечеткого большинства) позволяет сопоставить проводимую лекарственную терапию в условиях реальной клинической практики и выделить наилучший опыт применения. Впервые предложенная методология оценки клинической эффективности с использованием β -распределения на основе доверительных интервалов позволяет наглядно получить вероятности успеха применения ЛП и/или схемы для лечения изучаемой нозологии, что позволяет проводить моделирование фармакотерапии на долгосрочный период. Также предложенная концепция определения статистической значимости клинической эффективности схем итерации от включения в нее нового/дополнительного ЛП позволяет получать объективные результаты в условиях реальной клинической практики. Мы предложили считать статистически значимым влияние ЛП на эффективность терапии при соответствии значению «статистически значим», таких показателей, как АЭ, ОЭ, ПАЭ и их ДИ. Выделенные на этой этапе ЛП / схемы фармакотерапии с клинической точки зрения подлежат экономической оценке их использования, проводимой на следующем этапе комплексной оценки потребления ЛП.

Глава 7. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

7.1. Особенности расчета средней стоимости терапии при проведении фармакоэкономического анализа. Диаграмма «дерево решений» (на примере противоастматической терапии у детей в стационаре)

Средняя стоимость схемы лечения является важным показателем при проведении фармакоэкономического анализа, при определении затрат медицинской организации, региона, общества в целом.

Зачастую средняя стоимость лечения определяется как произведение средней разовой дозировки на кратность приема, на длительность лечения и на стоимость 1 единицы дозировки. Однако такой способ расчета не учитывает затраты на дополнительные ЛП, которые были назначены пациенту при отсутствии положительной динамики. А данные дополнительные ЛП вносят значительный вклад в стоимость терапии.

Для определения средней стоимости схемы лечения использовали метод моделирования «дерево решений». Для проведения анализа необходимо построение диаграммы (схема 1). Ветвью является анализируемая схема лечения. Каждая ветвь «дерева решений» заканчивается клинически значимым результатом, в нашем случае это – «значительное улучшение», «отсутствие положительной динамики». Вероятности каждого клинического исхода исчислялись в виде десятичной дроби (в интервальной шкале от 0 до 1), в результате чего сумма вероятностей ветвей каждого порядка должна составлять единицу.

Помимо вероятности наступления, для каждого клинически значимого исхода указывается стоимость данного исхода.

Стоимость для альтернативных схем терапии рассчитана путем сложения результатов произведения вероятности каждого из клинических эффектов (в данном случае, положительного («выздоровление») и отрицательного («отсутствие эффекта») по каждой ветви сверху вниз.

Расчет средней стоимости (Σ) для схем терапии проводится по формуле (49).

$$\Sigma = cost_{«1»} \cdot p_{«1»} + cost_{«2»} \cdot p_{«2»}, \quad (49)$$

где $cost_{«...»}$ – затраты в данном состоянии, руб.,

$p_{«...»}$ – вероятность наступления данного состояния (клинического эффекта).

Стоимость лечения рассчитывается путем умножения средней дозы препарата (мг, г, МЕ) на кратность введения, на среднюю продолжительность курса (дни) и на стоимость 1 единицы дозы лекарственного препарата (руб.):

$$COST = \text{ср. доза} \cdot \text{кратность введения} \cdot \times \\ \text{средняя продолжительность курса} \cdot \text{стоимость 1 г антибиотика}.$$

Затраты в состоянии «выздоровление» от использованной схемы лечения и затраты в состоянии «отсутствие клинического эффекта» лечения будут отличаться. Различие связано с тем, что при отсутствии положительной динамики пациентам назначаются дополнительные лекарственные препараты до достижения положительного эффекта. Данное обстоятельство увеличивает стоимость терапии. Аналогично строится таблица 1 для определения средней стоимости ЛП, назначаемых дополнительно к стартовой схеме лечения. Полученные значения складываются со средней стоимостью стартовых схем. В итоге получается средняя стоимость схемы лечения при отрицательных клинических эффектах.

В качестве примера использовались данные базисной терапии 608 детей с обострением БА в условиях стационара. Проведен анализ фармакотерапии БА в стационаре за 2014–2015 г.

В качестве *базисной* противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали следующие ЛП и их комбинации: 1) ИГКС (в качестве монотерапии); 2) комбинацию ИГКС и коротко действующие β_2 -агонисты (КДБА); 3) комбинацию ИГКС и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА); 4) комбинацию ИГКС и антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР); 5) комбинацию ИГКС, КДБА и АЛР; 6) комбинацию КДБА и АЛР.

В ходе исследования было выявлено, что наиболее эффективной схемой является комбинация ИГКС и ДДБА в виде комбинированного препарата и АЛР (Рисунок 33). Частота наступления положительных клинических эффектов («выздоровление») наблюдалось в 0,955% случаев использования данной схемы с начала терапии.

Для экономической оценки схем противоастматической терапии с учетом их клинической эффективности была построена диаграмма «дерево решений» (Рисунок 33). Каждой схеме противоастматической терапии соответствуют 2 клинических эффекта («выздоровление» и «отсутствие эффекта»), вероятность наступления которых для каждой схемы различна.

Стоимость схем терапии в случае отрицательных клинических эффектов увеличивалась, что связано с назначением новых ЛП для достижения положительной динамики.

Наименьшие затраты на стартовую схему лечения относятся к терапии ИГКС. Они составили в среднем 264,80 руб. Однако, в ходе расчетов по дереву решений установлено, что наименьшая средняя стоимость противоастматической терапии с учетом вероятности наступления как положительных, так и отрицательных клинических исходов составила 302,80 руб. для комбинации ИГКС и ДДБА (комбинированный ЛП) (Таблица 89).

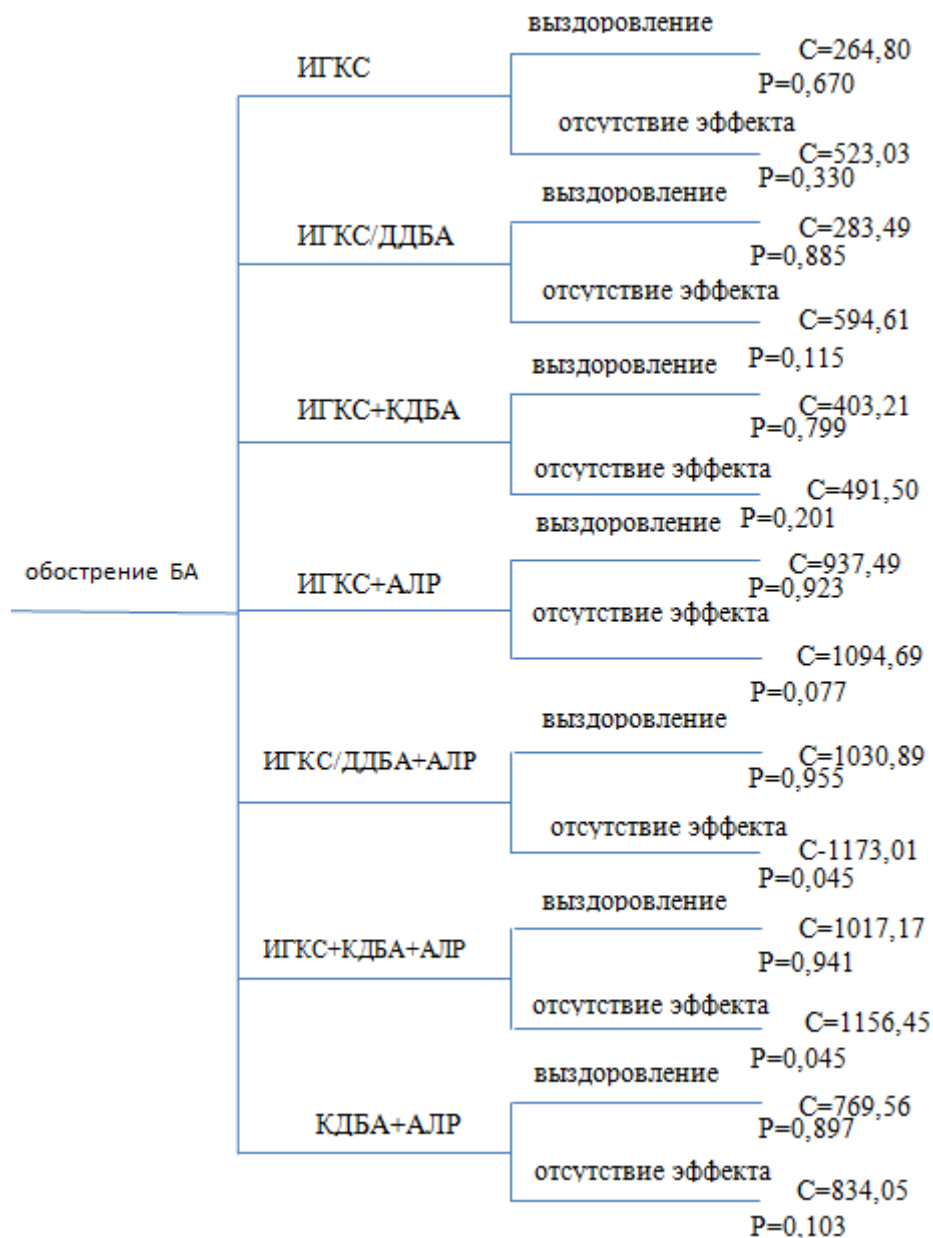


Рисунок 33 – Дерево решений клинико-экономической эффективности противоастматической терапии БА у детей

Таблица 89 – Средняя стоимость используемых схем противоастматической терапии

Схема лечения	Стоимость схемы, руб.	Средняя стоимость схемы лечения с учетом вероятности наступления различных клинических эффектов, руб.
ИГКС	264,80	350,68
ИГКС/КДБА	403,21	420,95
ИГКС/ДДБА	283,49	322,10
ИГКС/АЛР	927,83	949,87
ИГКС/ДДБА/АЛР	1030,89	1037,29
ИГКС/КДБА/АЛР	1017,17	1025,39
КДБА/АЛР	769,56	776,21

Дополнительные затраты на лечение при наступлении отрицательных клинических эффектов (отсутствие положительной динамики, сохранение симптомов) для схемы ИГКС/ДДБА стали по результатам расчетов наибольшими относительно всех других схем (Таблица 90).

Таблица 90 – Разница стоимости схемы лечения при отрицательном и положительном клинических эффектах

<i>Схема лечения</i>	<i>Средняя стоимость схемы лечения при отрицательном клиническом исходе, руб.</i>	<i>Средняя стоимость схемы лечения, руб.</i>	<i>Разница стоимости схемы лечения при отрицательном и положительном клинических эффектах, руб.</i>
ИГКС	525,03	264,80	260,23
ИГКС/КДБА	491,50	403,21	88,29
ИГКС/ДДБА	594,61	283,49	311,12
ИГКС/АЛР	1094,69	927,83	166,86
ИГКС/ДДБА/ АЛР	1173,01	1030,89	142,12
ИГКС/КДБА/ АЛР	1156,45	1017,17	139,28
КДБА/АЛР	834,05	769,56	64,49

Дополнительная терапия при неэффективности стартовой схемы противоастматической терапии включала в себя использование ГКС в инъекционной форме, эуфиллина, КДБА, а также увеличение длительности использования стартовой схемы.

Например, при неэффективности схемы ИГКС/ДДБА имело место увеличение длительности терапии с 9,8 дней до 13,5 дней для формотерол/будесонид и с 9,9 до 14 дней – для салметерол/флутиказона пропионат, что увеличило затраты на терапию с 248,70 руб. до 457,65 руб. для первой комбинации и с 310,20 руб. до 451,39 руб. – для второй комбинации. Также имело место введение в лечение новых ЛП, таких как ГКС в виде инъекций средней продолжительностью 3 дня (28,90 руб.), эуфиллина – 1,5 дня (4,30 руб.), КДБА – 4,2 дня (107,52 руб.). С учетом частоты назначения средняя стоимость лечения при неэффективности стартовой схемы ИГКС/ДДБА составила 594,61 руб.

Средние дополнительные затраты при неэффективности стартовой схемы (при отрицательном клиническом эффекте) с учетом вероятности неудачи определялись как произведение вероятности отрицательных клинических эффектов на среднюю стоимость схемы лечения при данном отрицательном эффекте (Таблица 91).

Полученные таким образом данные демонстрируют дополнительные затраты в расчете на каждого (одного) пациента из всего общего количества пациентов, которым была назначена анализируемая схема лечения. Наименьшие средние дополнительные затраты в расчете на 1 пациента при назначении противоастматической терапии относятся к схеме ИГКС/ДДБА/АЛР

и составляют 52,79 руб. Средние дополнительные затраты с учетом вероятности неудачи в пересчете на 1 пациента из группы тех, кому назначена анализируемая схема в качестве стартовой, позволяют сопоставить анализируемые схемы лечения. Сравнительный анализ целесообразно проводить с учетом вероятности неудачи схемы лечения.

Из Таблицы 91 видно, что средние дополнительные затраты с учетом вероятности неудачи в пересчете на 1 пациента наименьшие для схем противоастматической терапии с ИГКС и АЛР (вероятность неудачи меньше 10%): ИГКС/АЛР (84,29 руб.; 7,7%); ИГКС/ДДБА/АЛР (52,79 руб.; 4,5%); ИГКС/КДБА/АЛР (68,23 руб.; 5,9%).

Таблица 91 – Средние дополнительные затраты при неэффективности стартовой терапии в пересчете на каждого пациента, которому назначается анализируемая схема терапии

<i>Схема лечения</i>	<i>Средняя стоимость схемы лечения при отрицательном клиническом исходе, руб.</i>	<i>Вероятность отрицательных клинических эффектов при назначении схемы лечения</i>	<i>Средние дополнительные затраты при неэффективности стартовой терапии, руб.</i>
ИГКС	525,03	0,330	173,26
ИГКС/КДБА	491,50	0,201	98,79
ИГКС/ДДБА	594,61	0,115	68,38
ИГКС/АЛР	1094,69	0,077	84,29
ИГКС/ДДБА/ АЛР	1173,01	0,045	52,79
ИГКС/КДБА/АЛР	1156,45	0,059	68,23
КДБА/АЛР	834,05	0,103	85,91

Данные показатели нужно принимать во внимание при экономическом анализе лекарственного обеспечения при назначении схемы лечения независимо от наступления положительного или отрицательного клинического эффекта. Данные дополнительные затраты в случае неэффективности выбранной терапии на каждого пациента целесообразно учитывать при планировании бюджетов здравоохранения.

Таким образом, представлена последовательность определения средней стоимости схемы лечения на примере противоастматической терапии БА у детей в условиях стационара с учетом как положительных, так и отрицательных клинических эффектов, наступление которых связано с назначением дополнительных ЛП, и, как следствие, с дополнительными затратами.

Результаты представлены в открытой печати¹.

¹ Жукова О. В., Кононова С. В. Стоимость противоастматической терапии у детей в стационаре // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017. № 3. С. 76–80.

7.2. Особенности клинико-экономической оценки терапии хронических заболеваний

После определения средней стоимости схем лечения заболевания целесообразно провести фармакоэкономический анализ. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии в настоящее время является одной из основ планирования и определения приоритетных лечебных мероприятий. Использование результатов фармакоэкономического анализа может упорядочить систему назначения лекарственных препаратов, устранить назначение излишних препаратов. Фармакоэкономический анализ дает возможность получить данные об экономической эффективности того или иного ЛП.

Для сопоставления затрат и эффективности сравниваемых курсов терапии БА (данные 608 историй болезни за 2014–2015 гг.) был применен анализ «затраты – эффективность». Для каждой альтернативной схемы лечения было рассчитано соотношение затраты/эффективность (Таблица 92) по формуле (50):

$$CER = DC/E, \quad (50)$$

где CER – соотношение «затраты/эффективность»;

DC – прямые медицинские затраты;

E – эффективность лечения.

Таблица 92 – Коэффициент CER для схем противоастматической терапии

Схема терапии	Стоимость курса (DC), руб.	Эффективность лечения (E)	CER
ИГКС (в качестве монотерапии)	350,68	0,670	523,40
ИГКС и КДБА	420,95	0,799	526,85
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)	303,80	0,885	343,28
ИГКС и АЛР	949,87	0,923	1029,11
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	1037,29	0,955	1086,17
ИГКС, КДБА и АЛР	1025,39	0,941	1089,81

Наименьшее значение показателя CER относится к схеме ИГКС + ДДБА в виде комбинированных ЛП и составило 343,28 руб.

Клиническая эффективность данной схемы составила в анализируемом периоде 0,885 (Рисунок 34). Схемы, включающие в себя АЛР, имеют большую клиническую эффективность.

В случае если более эффективным схемам лечения соответствовали большие прямые медицинские затраты, рассчитывались инкрементальные затраты на использование более дорогой методики лечения.

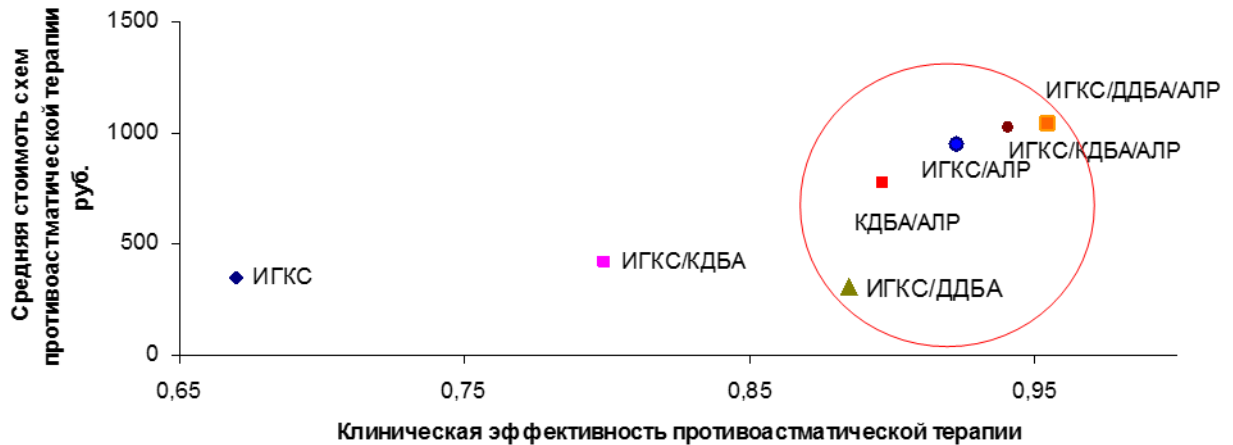


Рисунок 34 – Соотношение клинической эффективности и средней стоимости схем противоастматической терапии

Инкрементальные затраты (стоимость дополнительного эффекта при использовании альтернативной методики лечения «В» вместо методики «А») рассчитывали по формуле (51).

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}, \quad (51)$$

где $ICER$ – инкрементальные затраты;

C_2 – затраты на методику «В»;

C_1 – затраты на методику «А»;

E_2 – эффективность методики «В»;

E_1 – эффективность методики «А».

Схема ИГКС/ДДБА по соотношению клиническая эффективность/средняя стоимость находится в одной группе по клинической эффективности (ось абсцисс) со схемами лечения, включающими в себя АЛР.

При этом наибольшей вероятностью наступления положительного клинического эффекта обладает схема ИГКС/ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР.

Далее использовали коэффициент $ICER$ для определения затрат (C), необходимых для достижения одной единицы эффективности (E). Сравниваемые схемы противоастматической терапии ранжировали по эффективности и рассчитывали коэффициенты $ICER$ для каждой пары альтернатив (Таблица 93).

Для первого варианта лечения сравнение проводили с отсутствием терапии, для которого значения стоимости и эффективности будут равны нулю.

Отрицательное значение коэффициента $ICER$ (как, например, для ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)) показывает, что использование в лечении данной схемы вместо схемы ИГКС+КДБА позволит достичь лучшего эффекта при сокращении затрат, причем экономия затрат составит 1362,21 руб. на единицу эффективности.

Таблица 93 – Расчет коэффициентов отношения приращения ICER

Схема терапии	<i>E</i>	<i>C</i>	ΔE	ΔC	<i>ICER</i>
	0	0			
ИГКС (в качестве монотерапии)	0,670	350,68	0,670	350,68	523,40
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)	0,799	420,95	0,129	70,27	544,73
ИГКС и АЛР	0,885	303,80	0,086	-117,15	-1362,21
ИГКС, КДБА и АЛР	0,897	776,21	0,012	472,41	39367,50
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,923	949,87	0,026	173,66	6679,23

На этом этапе были исключены курсы антибиотикотерапии с наибольшими значениями коэффициента приращений (КДБА + АЛР), а также схемы терапии, когда коэффициенты приращения затрат следующих за ними курсов имеют отрицательные значения (ИГКС + КДБА).

После исключения повторно рассчитывали коэффициенты приращения (Таблица 94).

Таблица 94– Расчет коэффициентов отношения приращения ICER для схем противоастматической терапии после исключения

Схема терапии	<i>E</i>	<i>C</i>	ΔE	ΔC	<i>ICER</i>
	0	0			
ИГКС (в качестве монотерапии)	0,670	350,68	0,670	350,68	523,40
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80	0,215	-46,88	-218,05
ИГКС и АЛР	0,923	949,87	0,038	646,07	17001,84
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,018	75,52	4195,56
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,955	1037,29	0,014	11,90	850,00

В результате исключения схемы, для которой ICER оказался наибольшим (ИГКС + АЛР, ICER 17001,84) и схемы, после которой ICER принимает отрицательное значение (ИГКС (в качестве монотерапии)), получили следующие данные (Таблица 95).

Таблица 95 – Расчет коэффициентов отношения приращения ICER для схем противоастматической терапии после второго исключения

Схема терапии	<i>E</i>	<i>C</i>	ΔE	ΔC	<i>ICER</i>
	0	0			
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80	0,885	303,80	343,28
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,056	721,59	12885,54
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,955	1037,29	0,014	11,90	850,00

Таким образом, получили, что с фармакоэкономической точки зрения наиболее оптимальной является комбинация ИГКС и ДДБА (в виде комбинированного препарата). ICER

составил для указанной схемы 343,28 руб. Вторую позицию занимает схема ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР (ICER = 850,00 руб.), для которой характерна самая высокая клиническая эффективность терапии.

При проведении ФЭА можно определять ICER, сравнивая исследуемую схему лечения с менее эффективной, но используемой в терапии данного заболевания или же с наиболее оптимальной с фармакоэкономической точки зрения. Выбор методики зависит от поставленных перед исследователем задач.

Возможно проведение сравнения используемых схем лечения с наименее эффективной по достижению клинических эффектов терапией. В представленном случае, это монотерапия ИГКС ($E = 0,670$; $C = 350,68$ руб.). Все остальные схемы лечения сравниваются с ней с расчетом ICER (Таблица 96).

В результате установили, что для всех схем, кроме комбинации ИГКС и ДДБА, требуются дополнительные затраты для достижения одной дополнительной единицы эффективности от 544,73 руб. до 2409,16 руб. При использовании комбинации ИГКС + ДДБА имеет место снижение затрат на 46,67 руб. в расчете на одну дополнительную единицу эффективности. Это еще раз подтверждает, что комбинация ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) наиболее оптимальна с фармакоэкономической точки зрения в качестве противоастматической терапии обострений БА у детей в условиях стационара.

Таблица 96 – Расчет коэффициентов отношения приращения ICER

<i>Схема терапии</i>	<i>E</i>	<i>C</i>	<i>ΔE</i>	<i>ΔC</i>	<i>ICER</i>
ИГКС (в качестве монотерапии)	0,670	350,68			
ИГКС и КДБА	0,799	420,95	0,129	70,27	544,73
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80	0,215	-46,88	-46,67
КДБА и АЛР	0,897	776,21	0,227	425,53	1874,58
ИГКС и АЛР	0,923	949,87	0,262	599,19	2286,98
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,271	674,71	2489,70
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,955	1037,29	0,285	686,61	2409,16

В связи с тем, что целью исследования является ФЭА терапии с добавлением дополнительного ЛП, то целесообразно схемы с исследуемым ЛП сравнивать с наиболее оптимальной, с фармакоэкономической точки зрения, схемой без исследуемого ЛП. В данном случае, представляет интерес определение ICER для схем, включающих монтелукаст, относительно наиболее выгодной в фармакоэкономическом плане схемы лечения (ИГКС + ДДБА) (Таблица 97).

Таблица 97 – Расчет коэффициентов отношения приращения ICER

<i>Схема терапии</i>	<i>E</i>	<i>C</i>	<i>ΔE</i>	<i>ΔC</i>	<i>ICER</i>
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80			
КДБА и АЛР	0,897	776,21	0,012	472,41	39367,50
ИГКС и АЛР	0,923	949,87	0,038	646,07	17001,84
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,056	721,59	12885,54
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,955	1037,29	0,070	733,49	10478,43

Самый низкий показатель ICER 10478,43 руб. соответствует схеме ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) +АЛР, что означает необходимость дополнительных 10478,43 руб. на одного больного для достижения дополнительного положительного клинического эффекта. Условно, имеет группу пациентов, которых лечили комбинацией ИГКС + ДДБА, и группу пациентов, для лечения которых использовали схему ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР. Количество человек в каждой группе – 1000.

Если эффективность комбинации ИГКС + ДДБА составляет 0,855, а стоимость достижения этой эффективности – 283,49 руб. в расчете на одного пациента, то затраты на достижение положительного результата от назначенной терапии в анализируемой группе будут составлять $885 \text{ чел.} \times 283,49 \text{ руб.} = 250888,65 \text{ руб.}$ Для схемы ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) +АЛР этот показатель составит 984449,95 руб. ($955 \text{ чел.} \times 1030,89$). Разница между затратами на достижение положительного результата при использовании более эффективной схемы относительно сравниваемой составила 733561,31 руб. ($984449,95 - 250888,65$).

Дополнительно положительных клинических исходов при использовании более эффективной схемы стало 70 (955 пац. – 885 пац.). Прирост в пациентах, у которых наступил положительный клинический исход при использовании более эффективной схемы, составил 70 чел. (группы сравнения были одинаковые). Дополнительно потребовалось 733561,31 руб. на всех пациентов, пролеченных схемой ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) +АЛР. Если разделить дополнительные 733561,31 руб. на прирост клинической эффективности (70 человек), то получим 10 479 руб., чему и равняется ICER.

Прирост в виде положительных клинических исходов составил 7,91% ($(955 \text{ пац.} - 885 \text{ пац.} / 885 \text{ пац.} = 0,0791)$). А прирост затрат 292% ($(984449,95 \text{ руб.} - 250888,65 \text{ руб.}) / 250888,65 \text{ руб.}$). С фармакоэкономической точки зрения, можно сделать вывод о низкой эффективности схемы ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) +АЛР в сравнении со схемой ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) (Таблица 98).

Таблица 98 – Анализ прямых медицинских затрат на противоастматическую терапию при достижении положительного клинического результата в модельных группах (1000 пациентов с обострениями БА)

<i>Эффективность и затраты на схему лечения</i>	<i>ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП); 1000 пациентов</i>	<i>ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР; 1000 пациентов</i>
Эффективность	0,885	0,955
Затраты на терапию при положительном клиническом эффекте, руб.	283,49	1030,89
Затраты в модельной группе, руб.	250888,65	984449,95

Таким образом, продемонстрирована возможность получения различных результатов при проведении фармакоэкономического анализа инкрементальных затрат. По нашему мнению, целесообразно проводить определение коэффициента ICER относительно наиболее оптимальной схемы лечения, которая была получена по результатам анализа «затраты – эффективность».

При проведении анализа социально-экономических показателей нами показана высокая эффективность схем терапии (схемы, включающие АЛР (монтелукаст)), которые при выполнении классического фармакоэкономического анализа оказались однозначно неэффективными.

Классический ФЭА безусловно необходим. Результаты ФЭА при использовании в практическом здравоохранении представляют высокую ценность, особенно в условиях ограниченного финансирования. Классический ФЭА идеален для сопоставления оригинальных и генерических препаратов, для оценки схем лечения острых заболеваний. Однако при оценке фармакотерапии хронических заболеваний к его результатам нужно подходить осторожно, потому что, не принимая во внимание влияние анализируемой фармакотерапии на количество обострений, на переход в более тяжелую/легкую степень заболевания, можно потерять клиническую составляющую. А выбранная схема окажется более эффективной лишь по экономической составляющей. В этом случае результаты фармакоэкономического анализа теряют свою основную ценность как результаты определения не просто наименее затратной схемы лечения, но и оптимальной с клинической точки зрения по достигаемой частоте положительных результатов.

Данные положения отражены нами в научных статьях¹.

7.3. Несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов терапии хронических заболеваний (на примере противоастматической терапии у детей)

Особую ценность результаты ФЭА представляют при сравнении оригинальных препаратов с генерическими. В данном случае результат ФЭА количественно демонстрирует превос-

¹ Жукова О. В., Кононова С. В. Особенности клинико-экономической оценки терапии хронических заболеваний: несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017. Т. 10, № 2. С. 44–52.

ходство одного препарата над другим, либо показывает их равнозначность. Также ФЭА используется для оценки терапии острых заболеваний, количественно описывая соотношения затрат и клинической эффективности, выгоды или полезности.

Однако при проведении исследований, в частности при оценке медицинских технологий в профилактике, терапии хронических заболеваний для получения объективных результатов необходимо учитывать результаты социально-экономического анализа.

Социально-экономический анализ – составная часть эпидемиологического анализа, призванная с помощью комплекса клинико-эпидемиологических, статистических и экономических методов исследования количественно оценить значимость заболевания. Он позволяет под новым углом зрения взглянуть на патологию, изучить ее как фактор, снижающий уровень здоровья населения и тем самым имеющий бесспорное значение для дальнейшего социального и экономического развития общества.

Включение социально-экономического анализа в арсенал методов, используемых эпидемиологией, диктуется сложностью и динамизмом объекта ее исследования (эпидемический процесс и мероприятия, реализуемые в борьбе с болезнями), многообразием его взаимосвязей с общественными явлениями, а также реально существующей потребностью в дальнейшем совершенствовании всей системы противоэпидемического обслуживания населения. Без социально-экономического анализа не может быть достигнута оптимальность надзора за эпидемическим процессом, предполагающим поддержание надзора на заданном уровне при сбалансированном соотношении затрат и результатов.

При анализе схем терапии хронических заболеваний существуют свои особенности, которые отсутствуют при проведении оценки терапии острых заболеваний. Хронические заболевания характеризуются периодами обострения, ремиссии. Важно в лечении хронических заболеваний как можно дольше продлить состояние ремиссии, как можно сильнее снизить частоту обострений. Поэтому при проведении клинико-экономической оценки терапии важно учитывать социально-экономический эффект. На предыдущем этапе исследования показано, что включение в схему противоастматической терапии АЛР приводит к незначительному увеличению количества положительных исходов. Однако данный процесс сопряжен со значительными экономическими затратами. БА является хроническим заболеванием, которое на протяжении многих лет, а иногда и всей жизни, сопровождает человека. Поэтому при экономической оценке терапии хронического заболевания необходимо учитывать такой фактор как долгосрочное воздействие фармакотерапии, а именно снижение количества обострений и удлинение периода ремиссии. Использование АЛР в лечении БА перспективно и связано с высокой эффективностью. Имеются данные о том, что использование АЛР снижает частоту обострений с 2,34 до 1,60 раза [116]. Т. В. Куличенко (2006 г.) сообщает о результатах исследования, оценивающего противовоспалительный эффект монтелукаста у детей в возрасте 2–14 лет [32]. В данном ис-

следовании [Robertson C. F., Henry R. L., Mellis C., et al., 2004] монтелукаст назначали пациентам при первых признаках острого респираторного заболевания или обострения БА на период от 7 дней (минимум) до конца симптомов заболевания (максимум). При такой схеме назначения было отмечено снижение частоты госпитализаций на 45,6%. Данный факт свидетельствует о целесообразности коротких курсов монтелукаста. Если в среднем дети с БА госпитализируются 2,34 раза в год, то снижение частоты на 45,6% приведет к снижению данного показателя до 1,27 [293]. Представленные результаты были использованы нами для социально-экономического анализа противоастматической терапии. Снижение количества госпитализаций положительно сказывается на социально-экономических показателях. Отмечается уменьшение средних затрат на выплаты родителям пациентов по больничным листам, так как снижается средняя стоимость недополученного общественного продукта.

На следующем этапе исследования определяли затраты, обусловленные выплатами по листу нетрудоспособности.

Для расчета средней стоимости одного дня нетрудоспособности использовали размер средней заработной платы в Нижегородской области за 2015 г., который составил 25 977 руб., согласно данным статистики. С учетом того, что компенсации по листу нетрудоспособности составляют в среднем 80% от дохода, то выплаты за каждый календарный день составили 25977 руб.: $30 \text{ дней} \times 0,8 = 692,72 \text{ руб.}$

Суммарное количество дней нетрудоспособности в анализируемом периоде составило 13,2 дня. Если учитывать, что среднее количество госпитализаций за год составляет 2,34 раза в год, то суммарное количество дней нетрудоспособности на одного родителя ребенка с БА составляет $13,2 \times 2,34 = 30,89$ дней на одного родителя.

Сумма выплат на одного родителя больного ребенка составит за год $30,89 \text{ дней} \times 692,72 \text{ руб.} = 21398,12 \text{ руб.}$

При увеличении медицинских затрат с 873,00 руб. до 1515,39 руб., имеющих место при использовании противоастматических схем, включающих монтелукаст, среднее количество госпитализаций за год составит 1,27 раза в год. В этом случае суммарное количество дней нетрудоспособности на одного родителя ребенка с БА составит $13,2 \times 1,27 = 16,76$ дней на одного родителя.

Сумма выплат на одного родителя больного ребенка составит за год $16,76 \text{ дней} \times 692,72 \text{ руб.} = 11610,00 \text{ руб.}$

Также были определены убытки государства от потери трудоспособности.

Так, например, в 2016 г. было 247 рабочих дней. ВВП на душу населения составил 568917,30 руб. При делении 568 917,30 руб. на 247 рабочих дней в году получаем 2 303,31 руб. (средняя производительность труда одного работающего человека в структуре ВВП). При использовании противоастматических схем, включающих монтелукаст, количество дней госпитализации может снизиться с 30,89 дней в год до 16,76 дней в год. Следовательно, потери ВВП

снижаться с 71 149,25 руб. (30,89 дней $\times$ 2 303,31 руб.) до 38 603,48 руб. (16,76 дней $\times$ 2 303,31 руб.) (Рисунок 35).

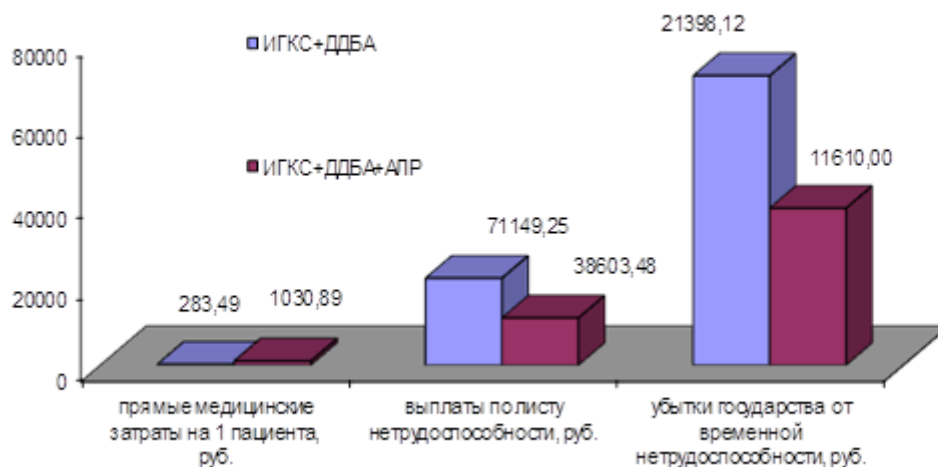


Рисунок 35 – Прямые медицинские затраты и социально-экономические потери при использовании комбинации ИГКС и ДДБА без АЛР и с АЛР

При применении данных цифр к модельной группе в 1000 пациентов, то получим, что при использовании ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) средние затраты на выплату по больничному листу при положительном клиническом эффекте составят 18 973 336, 20 руб. (885 чел. $\times$ 21398,12 руб.). А при использовании схемы ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР – 11 087 550 руб. (955 чел. $\times$ 11610,00 руб.). Убытки государства от потери трудоспособности по уходу за ребенком составят для схемы ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) 62 967 086,25 руб. (71 149,25 руб. $\times$ 885 пац.); а для схемы ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР – 36 866 323,40 руб. (38 603,48 руб. $\times$ 955 пац.).

Суммарно социально-экономические потери при использовании схемы ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) составят при достижении положительного клинического эффекта в группе в 1000 пациентов – 81 940 422,45 руб., а при использовании схемы ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР – 47 953 873,40 руб.

То есть при увеличении прямых медицинских затрат на 733 561,31 руб. для модельной группы в 1000 пациентов при достижении положительного клинического эффекта от стартового назначения ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР уменьшение социально-экономических потерь составит 33 986 549,05 руб.

7.4. Имитационное моделирование – наглядный метод оценки клинко-экономической эффективности лекарственных препаратов (на примере противоастматической терапии у детей в условиях стационара на основании ретроспективных исследований)

Клинко-экономический анализ лекарственной терапии представляет собой направление планирования и определения приоритетных лечебных мероприятий. Основой клинко-

экономического анализа является количественное сравнение (клиническое – в виде частоты наступления положительных клинических исходов; экономическое – в виде уменьшения и увеличения медицинских затрат; клинико-экономическое – в виде таких показателей, как, например, «затраты – эффективность», инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность») качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения является. В условиях ограниченного финансирования методы клинико-экономического анализа все больше приобретают свою значимость и ценность. Определение рациональных схем терапии является важной задачей службы клинических фармакологов, принимающих участие в формировании формулярной системы. Таким образом, применение точных математико-статистических методов является доступным и эффективным способом проведения оценки медицинских технологий, позволяя получать объективные результаты, которые можно переносить в другие популяции. Особую ценность математико-статистические методы приобретают при отсутствии возможности экспериментировать на реальном объекте [108].

Ретроспективный анализ терапии той или иной нозологии в медицинской организации, городе или регионе позволяет получить ценные результаты по клинической эффективности лекарственных препаратов или их комбинаций, а также оценить экономические и социально-экономические затраты, связанные с их использованием. Проведение качественного клинико-экономического анализа с применением математических и статистических методов позволит выбрать оптимальные комбинации и способно значительно улучшить медицинскую помощь в части лекарственного обеспечения, что является приоритетной задачей.

В ходе исследования была проведена клинико-экономическая оценка схем базисной противоастматической терапии, используемых в стационаре у детей, на основании математико-статистического метода моделирования, такого как Монте-Карло моделирование, основой которого является моделирование распределения.

Для расчета вероятности наступления клинического исхода использовано бета-распределение. Методика его применения показана выше в главе 4. Для описания издержек применялось гамма-распределение [124]. Бета-распределение ограничено интервалом от 0 до 1 и характеризуется двумя параметрами α и β . Параметры бета-распределения вычисляются на основе имеющихся экспериментальных данных. Если данные представлены для выборки из n событий (пациентов, для которых применялся исследуемый лекарственный препарат или схема терапии), при этом число успешных реализаций равно r (количество положительных клинических исходов при использовании исследуемых лекарственных препаратов или схем терапии), то параметры α и β определяются как $\alpha = r$, $\beta = n - r$. Таким образом, бета-распределение соответствует поставленным задачам.

Для анализа экономической составляющей терапии использовалось гамма-распределение. Гамма-распределение в теории вероятностей – это двухпараметрическое семейство абсолютно

непрерывных распределений. Гамма-распределение определено и непрерывно на интервале от 0 до бесконечности, т.е. подходит для описания затрат.

На основе бета- и гамма-распределений с заданными для каждой из схем базисной противоастматической терапии параметрами генерировались выборки, содержащие по 1000 случайных реализаций (можно – 10 000, 100 000 и т.д.). Полученное множество точек было представлено на графике. Метод Монте-Карло используется для решения экстремальных задач, для нахождения экстремума функции распределения, что является задачей оптимизации в математике.

Оценка клинической эффективности схем противоастматической терапии проводилась с использованием бета-распределения. В ходе предварительного исследования также были установлены затраты на все анализируемые схемы лечения с учетом наступления как положительных, так и отрицательных клинических исходов, что в свою очередь было связано с назначением дополнительных лекарственных препаратов и как следствие с дополнительными затратами (Таблица 99).

Таблица 99 – Средние затраты на схемы базисной противоастматической терапии

<i>Схема терапии</i>	<i>Стоимость курса, руб.</i>
ИГКС (в качестве монотерапии)	350,68
ИГКС и КДБА	420,95
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП)	303,80
ИГКС и АЛР	949,87
ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	1037,29
ИГКС, КДБА и АЛР	1025,39
КДБА и АЛР	776,21

Следующим этапом исследования было определение клинико-экономической составляющей базисной противоастматической терапии на основании имитационного моделирования или моделирования методом Монте-Карло. Клиническую составляющую характеризует бета-распределение, экономическую составляющую – гамма-распределение.

Объединение результатов этих двух распределений для каждой схемы лечения на графике позволяет получить облако распределений, которое позволяет оценить клинико-экономическую эффективность анализируемых схем терапии при использовании в популяции (Рисунок 36).

Из Рисунка 36 видно, что для ИГКС/КДБА и для КДБА/АЛР характерны наиболее «растянутые» по оси абсцисс облака, что указывает на широкий разброс вероятности достижения положительных клинических исходов.

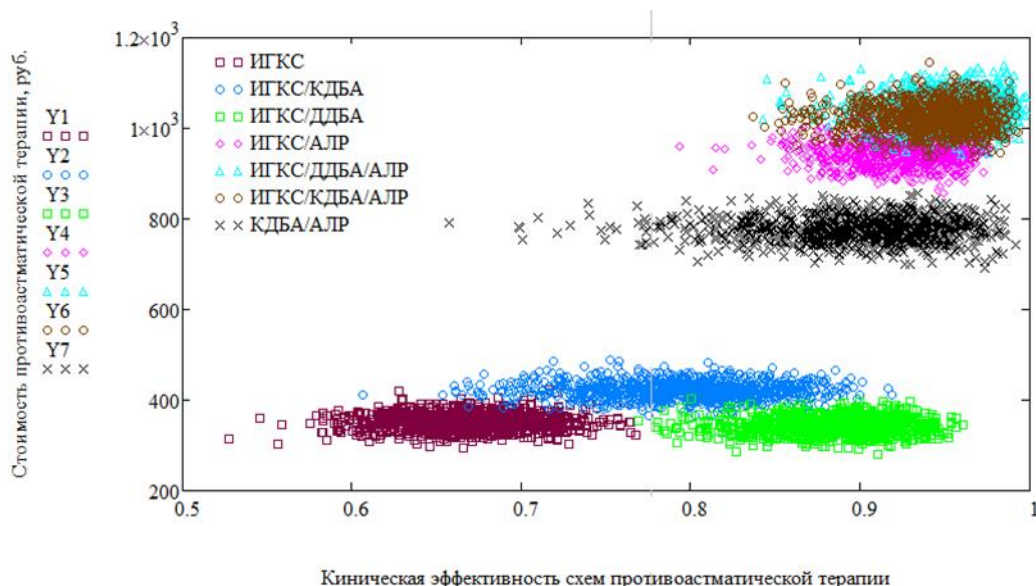


Рисунок 36 – Результаты имитационного моделирования методом Монте-Карло затрат и эффективности схем противоастматической терапии, используемых в лечении детей с БА в стационаре

Для ИГКС/КДБА/АЛР и для ИГКС/ДДБА/АЛР характерны наиболее сжатые облака распределений, находящиеся практически на одном уровне. Несколько ниже по оси ординат, характеризующей затраты на лечение, находится компактное облако распределений для ИГКС/АЛР. Его центр несколько смещен влево по оси абсцисс, что указывает на снижение клинической эффективности данной схемы относительно ИГКС/КДБА/АЛР и ИГКС/ДДБА/АЛР. Относительно компактным является облако распределений для ИГКС/ДДБА. Центр облака распределения находится незначительно левее центра облаков распределения самых эффективных в клиническом плане схем терапии.

Однако с точки зрения экономической эффективности данная схема лечения в разы менее затратная в сравнении с самыми эффективными в клиническом плане схемами лечения.

В клинко-экономическом плане схема ИГКС/ДДБА (в виде комбинированного лекарственного препарата) самая оптимальная (наименьшие затраты при клинической эффективности, лишь незначительно уступающей самым эффективным схемам). Однако обращает на себя внимание, что добавление к лечению АЛР повышает его клиническую эффективность, но при этом значительно возрастают затраты на лечение. Данные результаты опубликованы нами в открытой печати¹.

7.5. Монте-Карло моделирование в определении оптимальных с клинко-экономической точки зрения лекарственных препаратов (на примере антибиотикотерапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей)

Материалами для исследования служили данные антибиотикотерапии пациентов, госпитализированных в стационары медицинских организаций с острым бронхитом с бронхоспаз-

¹ Жукова О. В., Кононова С. В. Особенности клинко-экономической оценки терапии хронических заболеваний: несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017. Т. 10, № 2. С. 44–52.

мом. В исследование были включены истории болезни 1604 пациентов. Возраст пациентов составил от 0 до 18 лет. Клинический исход антибиотикотерапии в данном исследовании предполагал два варианта: 1) положительный клинический эффект (выздоровление), 2) отрицательный клинический эффект. Мы предполагаем, что все экспериментальные данные являются множеством случайных чисел, подчиняющихся определенному статистическому распределению.

В анализируемом периоде при лечении острого бронхита с бронхоспазмом применялись три группы антибиотиков: β -лактамы (цефалоспорины, пенициллины) и макролиды. Наибольшее количество назначений приходилось на инъекционные цефалоспорины – 57,8%.

Из антибиотиков цефалоспоринового ряда использовались Цефотаксим (56,9%). Цефтриаксон (23,0%), Цефуроксим (13,8%), Цефазолин (6,3%). Цефазолин в дальнейшем анализе был исключен вследствие низкой частоты его назначения (менее 100 пациентов) и невозможностью объективной оценки его клинико-экономической составляющей.

Из группы защищенных пенициллинов использовались амоксициллин/клавулановая кислота – 16,3% назначений. Макролиды назначались в 25,9%. Из группы макролидов использовались азитромицин (65,6%), кларитромицин (9,5%), спирамицин (18,9%), мидекамицин (6%).

Наибольшее количество случаев высокоэффективной антибактериальной терапии острого бронхита, сопровождающегося бронхоспазмом (клинический эффект «выздоровление») наблюдалось при использовании макролидов. Клинические эффекты «значительное улучшение» и «выздоровление» для цефалоспоринов и защищенных пенициллинов отмечались при наличии сопутствующих заболеваний, таких как отит, синусит, тонзиллит. Эти заболевания зачастую сопровождаются лихорадкой, интоксикацией. Невысокая эффективность цефалоспоринов и защищенных пенициллинов в терапии острого бронхита с бронхоспазмом при отсутствии сопутствующих заболеваний может указывать на аллергическую, атипичную бактериальную либо вирусную природу острого бронхита, сопровождающегося бронхоспазмом (Таблица 100).

Таблица 100 – Клиническая эффективность* и стоимость курса АБТ ОБ с бронхоспазмом

<i>МНН</i>	<i>Клиническая эффективность</i>	<i>Стоимость курса, руб.</i>
Цефотаксим	0,584	134,47
Цефтриаксон	0,546	216,14
Цефуроксим	0,512	811,75
Амоксициллин / клавуланат	0,561	104,85
Азитромицин	0,966	222,39
Кларитромицин	0,956	406,95
Спирамицин	0,920	312,29
Мидекамицин	0,850	304,00
<i>Примечание: * – представлена в долях от единицы</i>		

Клиническая эффективность и средняя стоимость курса представлены как средние значения показателей, определявшихся с учетом частоты применения и стоимости курса каждого торгового наименования антибиотика.

В ходе исследования были построены модели для β -лактамных антибиотиков, использованных в исследуемом периоде (защищенные пенициллины и цефалоспорины) (Рисунок 37).

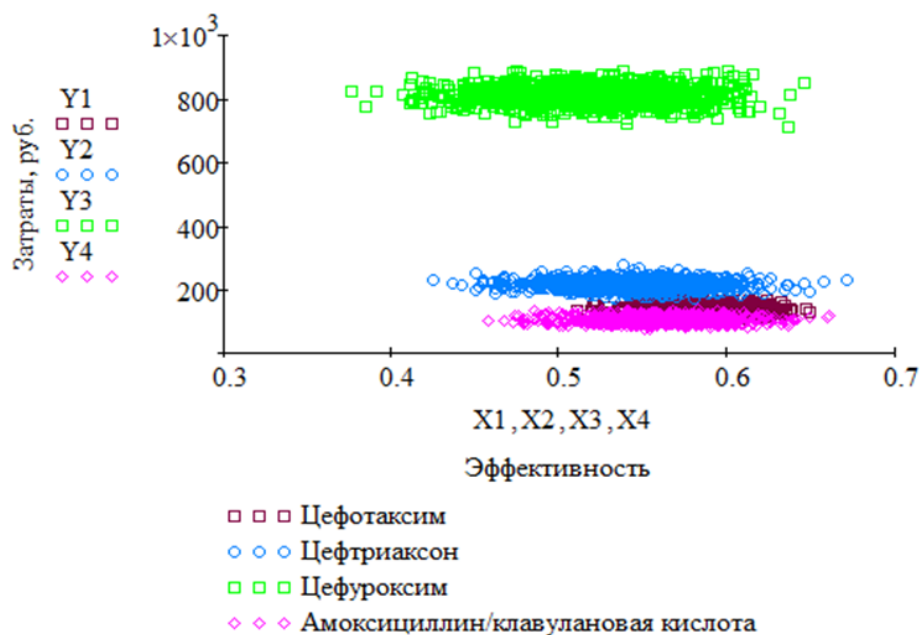


Рисунок 37 – Результаты моделирования затрат и эффективности применения β -лактамных антибиотиков при лечении острого обструктивного бронхита у детей

Приведенные на графике данные (Рисунок 38) показывают, что самым дорогостоящим является курс цефуроксима, тогда как его клиническая эффективность несколько ниже, чем других сравниваемых антибиотиков. Наименее затратным и наиболее эффективны курсы цефотаксима, амоксициллина/клавулановой кислоты и цефтриаксона. При этом из Рисунка 38 видно, что наименьший разброс точек «затраты – эффективность» и смещение центра облака в сторону увеличения клинической эффективности характерны для цефотаксима.

Для сравнения клинической эффективности β -лактамных антибиотиков были построены кривые бета-распределения эффективности анализируемых антибиотиков (Рисунок 38).

В ходе моделирования было получено, что наиболее эффективным с клинико-экономической точки зрения из β -лактамных антибиотиков является цефотаксим.

На следующем этапе исследования было проведено моделирование клинико-экономической эффективности макролидов, которые широко используются в терапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей в условиях стационара.

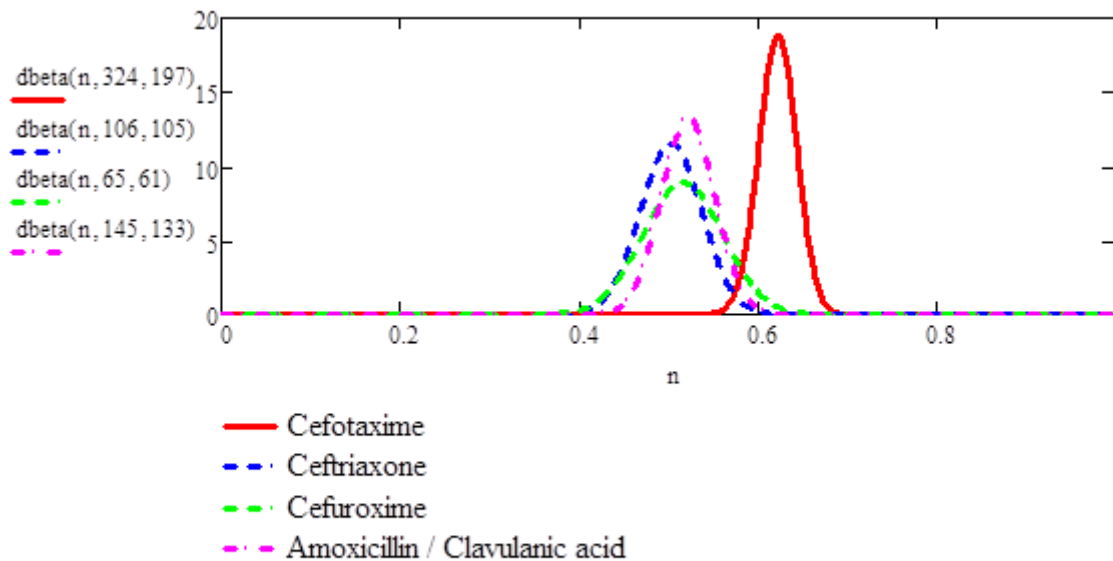


Рисунок 38 – Бета-распределение клинических исходов для β -лактамных антибиотиков, применяемых в лечении острого бронхита с бронхоспазмом у детей

Для антибиотиков макролидного ряда также были построены модели распределения затрат и эффективности (Рисунок 39).

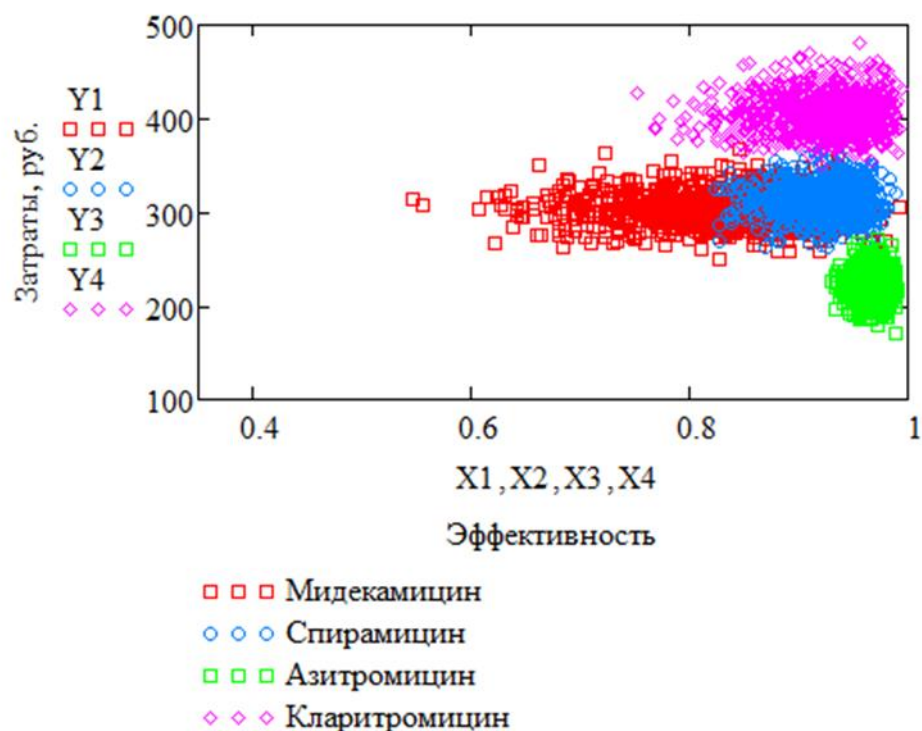


Рисунок 39 – Результаты моделирования затрат и эффективности применения антибиотиков макролидного ряда, используемых в лечении острого бронхита с бронхоспазмом у детей

ЛП азитромицина обладают наибольшей клинической эффективностью, на что указывает плотное облако точек с минимальным разбегом (Рисунок 39). Для азитромицина характерны наименьшие затраты на курс лечения. Более половины назначений азитромицина приходится

на назначения дженериков. Наиболее затратным является курс кларитромицина. При этом для него характерен более широкий разбег точек распределения, что, вероятно, связано с невысокой частотой его назначения. Антибиотики группы спирамицина и мидекамицина были представлены лишь оригинальными препаратами.

Для сравнения клинической эффективности были построены кривые бета-распределения эффективности анализируемых антибиотиков (Рисунок 40).

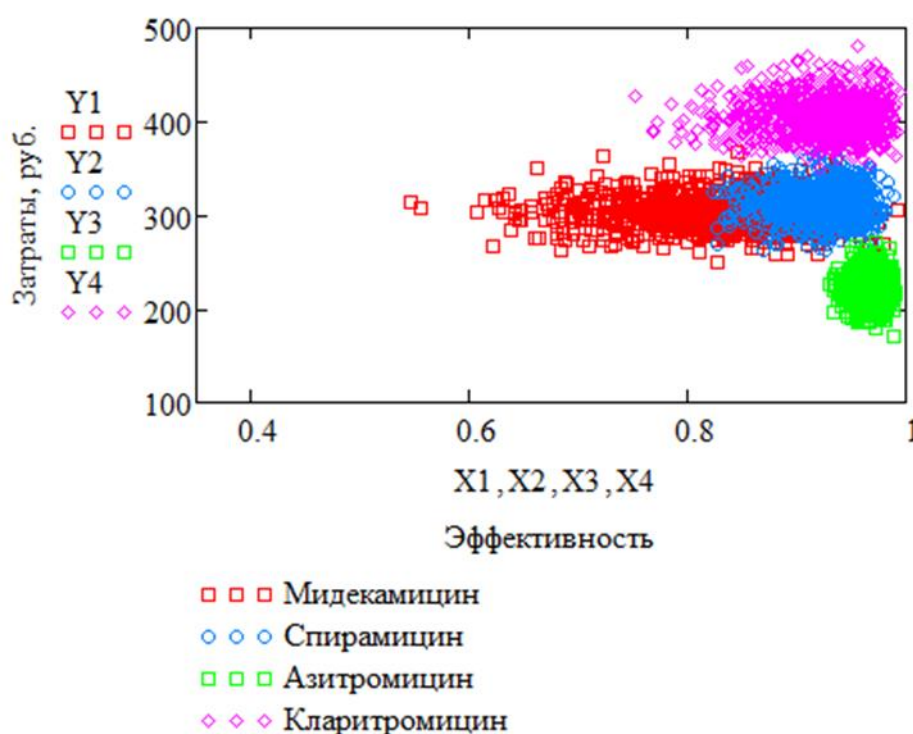


Рисунок 40 – Бета-распределение клинических исходов для антибиотиков – макролидов, применяемых в лечении острого бронхита с бронхоспазмом у детей

Кривая бета-распределения азитромицина узкая и сжатая, и смещена вправо, что свидетельствует о высокой клинической эффективности антибиотика при исследуемом заболевании, что доказывает целесообразность использования азитромицина.

Определяли 95%-й ДИ эффективности антибиотиков (Таблица 101).

Таблица 101 – Доверительная клиническая эффективность антибиотиков, используемых в терапии ОБ с бронхоспазмом у детей в стационаре

<i>MHH</i>	<i>Min (95%)</i>	<i>Max (95%)</i>
Цефотаксим	0,585	0,655
Цефтриаксон	0,446	0,559
Цефуросим	0,429	0,602
Амоксициллин / клавуланат	0,472	0,571
Азитромицин	0,947	0,982

<i>MHH</i>	<i>Min (95%)</i>	<i>Max (95%)</i>
Кларитромицин	0,843	0,978
Спирамицин	0,855	0,992
Мидекамицин	0,664	0,950

Наиболее оптимальным из β -лактамов является Цефотаксим, для которого 95%-й доверительный интервал клинической эффективности составляет 0,585–0,655.

Из антибиотиков группы макролидов наиболее оптимальными являются препараты азитромицина (0,947–0,982). Для данных антибиотиков характерен наименьший интервал вероятной клинической эффективности при исследуемой нозологии.

7.6. Определение чистой денежной выгоды

На основе бета- и гамма-распределений с заданными для каждого из антибиотиков параметрами генерировались выборки, содержащие по 1000 случайных реализаций. На основе полученных выборок выполнялся расчет коэффициентов «затраты – эффективность». Полученное множество точек представляли на графике, а средние значения использовали для определения чистой денежной выгоды. Расчет чистой денежной выгоды проводили по формуле (52).

$$NMB = Eff \cdot wpR - Cost, \quad (52)$$

где *NMB* (Net monetary benefit) – чистая денежная выгода;

Eff – эффективность (в долях от единицы), определяемая по данным бета-распределения;

wpR (willingness to pay ratio) – порог готовности платить;

Cost – затраты, определяемые по данным гамма-распределения [129].

Полученные таким путем численные значения *NMB* для каждого курса антибиотикотерапии при определенном пороге готовности платить (ПГП) сравнивали между собой с целью выявить наибольшее значение *NMB*.

ПГП отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение положительного клинического эффекта (выздоровление) от курса ЛП (в нашем случае антибиотика). Согласно рекомендации комиссии ВОЗ по макроэкономике и экономике здравоохранения, ПГП для каждой страны вычисляется как три её ВВП в расчете на душу населения.

В исследованиях обычно ПГП определяют с использованием не только ВВП, но и паритета покупательной способности [83]. Данная методика расчета помогает получить более объективные данные при сравнении показателей ПГП, так как не учитывает колебания валют.

Под паритетом покупательной способности подразумевается соотношение двух или нескольких денежных единиц, валют разных стран, устанавливаемое по их покупательной способности применительно к определённому набору товаров и услуг.

Согласно теории о паритете покупательной способности, на одну и ту же сумму денег, пересчитанную по текущему курсу в национальные валюты, в разных странах мира можно приобрести одно и то же количество товаров и услуг при отсутствии транспортных издержек и ограничений по перевозке.

При расчёте ППП по паритету покупательной способности все показатели для сопоставимости выражаются в единой валюте – долларе ФРС США. Пересчёты из национальных валют, как это принято при международных экономических сопоставлениях, выполняются не по рыночным обменным курсам валют, а по паритетам покупательной способности.

ППП, рассчитанный по данным ВВП и с учётом паритета покупательной способности, для России на 2015 г. составил 76 905 долларов, или 1 531 178 руб. при использовании паритета покупательной способности рубля к доллару – 19,96 по данным Всемирного Банка.

Результаты бета- и гамма-распределений были в дальнейшем использованы для расчета чистой денежной выгоды от применения каждого из сравниваемых лекарственных средств при определенном значении порога готовности платить ($wpr = 1\,626\,300$ руб.).

На следующем этапе исследования была определена чистая денежная выгода для каждого из сравниваемых курсов β -лактамных антибиотиков (Таблица 102).

Таблица 102 – Чистая денежная выгода (NMB) β -лактамных антибиотиков, используемых в терапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей в стационаре (порог готовности платить = 1 626 300 руб.)

Наименование антибиотика (МНН)	Эффективность (частота достижения выздоровления; среднее значение, полученное в результате Монте-Карло моделирования)	Стоимость курса (среднее значение, полученное в результате Монте-Карло моделирования), руб.	NMB , руб.
Цефотаксим	0,583361	135,1031	948 584,8912
Цефтриаксон	0,545304	215,6114	886 612,2838
Цефуросим	0,517106	811,1484	840 158,3394
Амоксициллин/ Клавулановая кислота	0,559635	104,9132	910 029,4873

Наибольшее абсолютное значение NMB соответствует цефотаксиму и составляет 948 584,89 руб.

Этот результат подтверждает, что цефотаксим с клинико-экономической точки зрения является наиболее оптимальным препаратом среди антибиотиков β -лактамного ряда, используемых в терапии детей с острым бронхитом с бронхоспазмом.

Аналогичный анализ был проведен и для антибиотиков – макролидов (Таблица 103).

Таблица 103– Чистая денежная выгода (NMB) антибиотиков-макролидов, используемых в терапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей в стационаре (порог готовности платить = 1 626 300 руб.)

Наименование антибиотика	Эффективность (частота достижения выздоровления; среднее значение, полученное в результате бета-распределения)	Стоимость курса (среднее значение, полученное в результате гамма-распределения), руб.	NMB, руб.
Кларитромицин	0,92263	406,178165	1 500 066,991
Азитромицин	0,966454	223,247822	1 571 520,892
Спирамицин	0,923227	312,647806	1 501 131,422
Мидекамицин	0,835089	304,603095	1 357 800,638

Наибольшее абсолютное значение NMB соответствует препаратам азитромицина и составляет 1 571 520,89 руб. Абсолютные значения NMB для антибиотиков-макролидов более чем в 1,5 раза превышают значения NMB для β -лактамных антибиотиков.

7.7. Результаты оценки мнения специалистов о терапии заболевания

Материалом исследования явились 68 анкет экспертов. В исследовании приняли участие 68 врачей-педиатров. В данную группу входили детские отоларингологи, пульмонологи, аллергологи и педиатры, работающие как в стационаре, так и в амбулаторном звене.

После распределения экспертами антибиотиков по уровням клинической эффективности и определения компетентности экспертов были определены средневзвешенные оценки по каждому антибиотику (Таблица 104).

Таблица 104 – Средневзвешенная оценка антибиотиков, применяемых в стационарах для лечения острого бронхита с бронхоспазмом (результаты Excel)

Наименование антибиотика	Средневзвешенная оценка, С
Цефазолин (Sandoz GmbH)	1,494845
Макропен (KRKA)	1,575601
Аксетин (Medochemie, Ltd)	1,666667
Ровамицин (Famar France)	1,731959
Лендацин (Sandoz GmbH)	1,798969
Цефтриаксон (ОАО Синтез, г. Курган)	1,809278
Амоксиклав (Lek d.d)	1,879725
Цефотаксим (ОАО Биосинтез)	1,955326
Аугментин (Smithkline Beecham Pharmaceuticals)	2,02921
Клафоран (Сотекс)	2,233677

Наименование антибиотика	Средневзвешенная оценка, С
Клабакс (Ranbaxy)	2,419244
Фромилид (KRKA)	2,534364
Азитромицин (ЗАО Вертекс)	2,558419
Азитрал (Shreya Life Science Pvt. Ltd)	2,558419
Зитроцин (Unique Pharma)	2,558419
Клацид (Abbott Laboratories)	2,606529
Хемомицин (Hemofarm Koncern A.D.)	2,678694
Сумамед (Pliva)	2,716495

Далее была проведена группировка результатов. Определены максимальное значение средневзвешенной оценки ($C_{\max}$) и минимальное ($C_{\min}$). $C_{\min}$ составило 1,494845 и соответствует Цефазолину. $C_{\max}$ составило 2,716495 и соответствует Сумамеду. После этого была рассчитана величина интервала уровней клинической эффективности (h), как отношение разницы между максимальным значением средневзвешенной оценки ($C_{\max} = 2,716495$) и минимальным ($C_{\min} = 1,494845$) к числу уровней клинической эффективности ($k = 3$). Величина h составила 0,328178694. После чего все антибиотики были распределены по уровням клинической эффективности в соответствии со значением их средневзвешенной оценки (Таблица 105).

Таблица 105 – Распределение антибиотиков по уровням клинической эффективности с учетом средневзвешенной оценки эксперта

Уровень клинической эффективности	Торговое наименование антибиотика	Средневзвешенная оценка, С
Низкий ($X_{\min} + h$) < 2,060137	Цефазолин	1,494845
	Макропен	1,575601
	Аксетин	1,666667
	Ровамицин	1,731959
	Лендацин	1,798969
	Цефтриаксон	1,809278
	Амоксиклав	1,879725
	Цефотаксим	1,955326
	Аугментин	2,02921
Средний ($X_{\min} + h$) + h $2,060137 < X_{\text{сред}} < 2,388316$	Клафоран	2,233677
Высокий > ($X_{\min} + h$) + h > 2,388316	Клабакс	2,419244
	Фромилид	2,534364
	Азитромицин	2,558419
	Азитрал	2,558419
	Зитроцин	2,558419
	Клацид	2,606529
	Хемомицин	2,678694
	Сумамед	2,716495

Заключение. В результате проведенного анализа было определено, что наиболее эффективны с клинико-экономической точки зрения для использования в стационаре у детей с острым бронхитом, сопровождающимся бронхоспазмом, цефотаксим из группы бета-лактамов; азитромицин – из группы макролидов. Также в ходе исследования было показано, что предпочтительнее при остром бронхите с бронхоспазмом использование антибиотиков макролидного ряда. Полученные результаты согласуются с полученными ранее нами результатами классического фармакоэкономического анализа антибиотикотерапии острого бронхита с бронхоспазмом методом «затраты – эффективность», а также с данными по распределению анализируемых антибиотиков по уровням клинической эффективности по методу Фишберна.

Глава 8. ПРОГНОЗ ВЛИЯНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И НА СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Математическое моделирование позволяет определить эффективность и затраты используемых в ретроспективном исследовании схем терапии с учетом осложнений и сохраненных лет качественной жизни (без перехода заболевания в хроническую форму и развития) в расчете на многолетнюю перспективу.

Марковское моделирование используется в том случае, если время наступления события не определено или может повлиять на результат. Модель Маркова, представляющая собой математическую модель, строится из состояний и вероятностей перехода из одного состояния в другое в течение данного временного интервала, и определяет особенности течения и исходов заболевания, используя клинические данные пациента. Модель Маркова широко применяется при исследовании хронических заболеваний.

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 MS 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 (53).

$$N_{i,t+1} = N_{i,t} + \Delta t \sum_j p_{j \rightarrow i} N_{j,t}, \quad (53)$$

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 более) 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 41).



Рисунок 41 – Модель Маркова для описания перехода пациентов по стадиям ХОБЛ

На основании представленной модели была составлена матрица переходов (Таблица 106).

Таблица 106 – Матрица переходов по стадиям течения заболевания пациентов, страдающих ХОБЛ

	<i>ХОБЛ II СТ</i>	<i>ХОБЛ III СТ</i>	<i>ХОБЛ IV СТ</i>
<i>ХОБЛ II СТ</i>	0,93	0,07	0
<i>ХОБЛ III СТ</i>	0	0,82	0,18
<i>ХОБЛ IV СТ</i>	0	0	1

Далее, учитывая выбранный временной горизонт в 10 лет, на основании уравнения (1) были проведены расчеты переходов когорты пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии в более тяжелые (Таблица 107).

Таблица 107 – Результаты Марковского моделирования переходов стадий ХОБЛ в течение 10 лет

<i>Временной цикл, год</i>	<i>Возможные состояния</i>			<i>Общее количество пациентов в каждом временном цикле</i>
	<i>ХОБЛ II СТ</i>	<i>ХОБЛ III СТ</i>	<i>ХОБЛ IV СТ</i>	
0	1000	0	0	1000
1	930	70	0	1000
2	864,9	122,5	12,6	1000
3	804,357	160,993	34,65	1000
4	748,05201	188,31925	63,62874	1000
5	695,6883693	206,7854257	97,526205	1000
6	646,9901834	218,2622349	134,7475816	1000
7	601,7008706	224,2643455	174,0347839	1000
8	559,5818097	226,0158242	214,4023661	1000
9	520,411083	224,5037026	255,0852145	1000
10	483,9823072	220,5218119	295,4958809	1000

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% (Рисунок 42). Причем данная модель не учитывала количества умерших пациентов, учитывая лишь прогрессирование болезни по стадиям течения.

На следующем этапе исследования в Марковскую модель (Рисунок 41) были добавлены данные частоты переходов при использовании дополнительного лекарственного препарата. Перспективным является использование ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ4) – рофлумапта. Согласно рекомендациям рофлумапта целесообразно назначать пациентам с тяжелым течением ХОБЛ [109]. Использование рофлумапта способно снижать частоту обострений у пациентов с ОФВ1 < 50% от должного дополнительно на фоне использования бронхолитиков длительного действия [133].

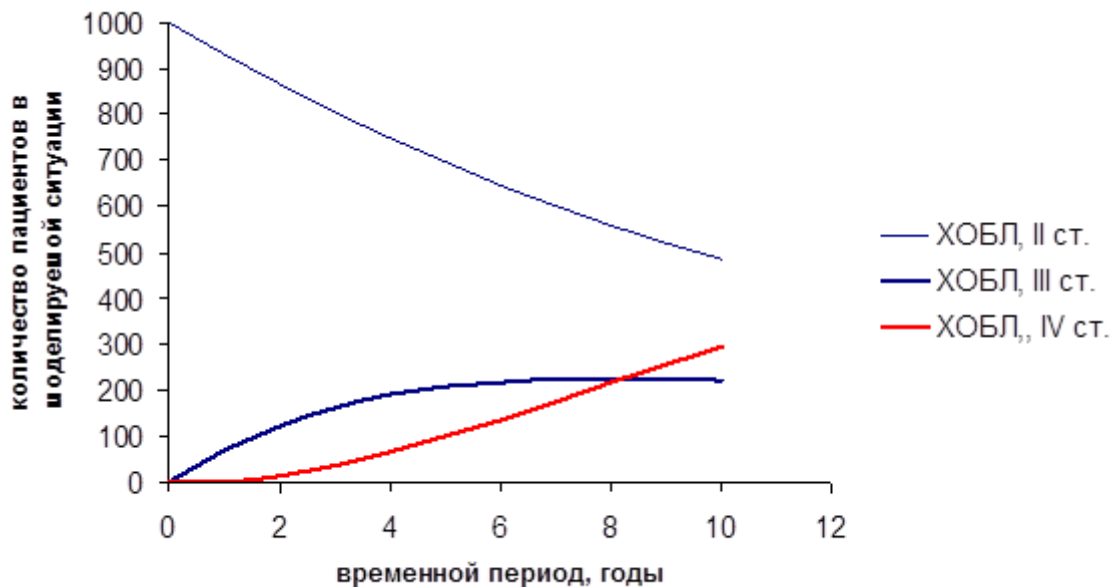


Рисунок 42 – Переход пациентов, страдающих ХОБЛ по стадиям заболевания (модельная группа – 1000 пациентов, временной горизонт – 10 лет)

Использование эффективной комбинированной терапии в течение длительного времени приводило к снижению количества тяжелых обострений в среднем на 20% [132].

Результаты исследований M2-124 и M2-125 демонстрируют снижение обострений в течение года у пациентов с частыми (≥ 2) обострениями при добавлении к схеме лечения рофлумапта на 23,3%, а у пациентов с редкими обострениями – на 16,6% [109]. В целом у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось снижение количества обострений на 16,9% на фоне терапии рофлумаптом [34]. При добавлении к схеме лечения пациентов III и IV стадий ХОБЛ ингибитора ФДЭ4 – рофлумапта наблюдается замедление прогрессирования заболевания, которое проявляется в снижении количества переходов пациентов из III стадии в IV стадию и увеличением временного интервала этого перехода (Рисунок 43).

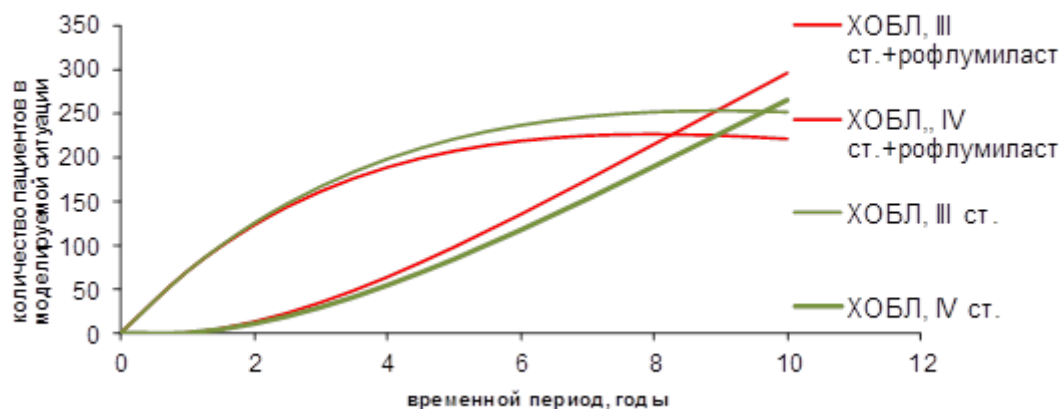


Рисунок 43 – Результаты Марковского моделирования переход пациентов, страдающих ХОБЛ по стадиям заболевания при включении в схему рофлумаиаста и без него (модельная группа – 1000 пациентов, временной горизонт – 10 лет)

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

Стоимость одного случая госпитализации в стационаре по КСГ составила согласно формуле (2) 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.

Используя на входе модели стоимость одного случая госпитализации в привязке к количеству пациентов в модельной группе получаем на выходе снижение суммарных затрат, сопряженных с госпитализацией в группе пациентов с IV стадией, получавших рофлумаиаст на 229 490,81 руб. при снижении количества случаев перехода в IV стадию на 31 (Таблицы 108, 109). Это то количество пациентов, которые остаются в III стадии на последний цикл модели.

Таблица 108 – Результаты Марковского моделирования затрат, связанных с госпитализацией, при переходе стадий ХОБЛ в течение 10 лет при использовании рофлумаиаста

	ХОБЛ II СТ	ХОБЛ III СТ	ХОБЛ IV СТ	Σ затраты цикла модели
0	1585794,00	0	0	1 585 794,00 Р
1	1474788,42	285442,92	0	1 760 231,34 Р
2	1371553,23	508088,40	78496,80	1 958 138,43 Р
3	1275544,504	678754,72	218221,11	2 172 520,34 Р

	<i>ХОБЛ II CT</i>	<i>ХОБЛ III CT</i>	<i>ХОБЛ IV CT</i>	Σ затраты цикла модели
4	1186256,39	806539,52	404878,66	2 397 674,57 Р
5	1103218,44	899084,74	626677,03	2 628 980,21 Р
6	1025993,15	962801,35	873925,33	2 862 719,84 Р
7	954173,63	1003059,92	1138695,71	3 095 929,25 Р
8	887381,48	1024352,18	1414537,18	3 326 270,84 Р
9	825264,77	1030428,02	1696234,03	3 551 926,83 Р
10	767496,24	1024411,48	1979601,74	3 771 509,45 Р

Таблица 109 – Результаты Марковского моделирования затрат, связанных с госпитализацией, при переходе стадий ХОБЛ в течение 10 лет в реальной клинической практике

	<i>ХОБЛ II CT</i>	<i>ХОБЛ III CT</i>	<i>ХОБЛ IV CT</i>	Σ затраты цикла модели
0	1585793,30	0	0	1 585 793,30 Р
1	1474787,77	285442,79	0	1 760 230,56 Р
2	1371552,63	499524,89	94196,12	1 965 273,64 Р
3	1275543,94	656489,88	259039,34	2 191 073,16 Р
4	1186255,87	767919,61	475681,00	2 429 856,47 Р
5	1103217,96	843220,14	729094,47	2 675 532,56 Р
6	1025992,70	890019,75	1007357,11	2 923 369,56 Р
7	954173,21	914494,88	1301063,63	3 169 731,72 Р
8	887381,08	921636,98	1602846,94	3 411 865,00 Р
9	825264,41	915470,92	1906987,14	3 647 722,47 Р
10	767495,90	899233,74	2209092,54	3 875 822,19 Р

При использовании ингибитора ФДЭ4 рофлумиласта наблюдается замедление темпов перехода пациентов, страдающих ХОБЛ в более тяжелые стадии течения. Снижение суммарных затрат, связанных с госпитализацией пациентов в модельных группах на II, III и IV стадиях заболевания составило 104 312,74 руб.

8.1. Элементы депрескрайбинга как основы оптимизации фармакотерапии, снижения лекарственной нагрузки и частоты нежелательных явлений

В последние годы все чаще в медицинской литературе стали встречаться исследования, посвященные вопросам депрескрайбинга, что связано с широким потреблением ЛП при различных нозологиях, полиморбидностью пациентов и полипрагмазией. Все это в свою очередь

приводит к развитию нежелательных реакций и состояний, зачастую требующих фармакотерапии [267; 199; 343; 284; 320; 1934 214]. Появились работы, посвященные вопросам депрескрайбинга при длительном использовании пациентами анксиолитиков [118], при использовании ингибиторов протонной помпы [121; 194; 332], сахароснижающих препаратов [171], а также работы, отражающие вопросы депрескрайбинга при различных патологических состояниях пациентов, как, например, при хронической болезни почек [325; 246].

Согласно современным международным и отечественным клиническим рекомендациям, применение длительнодействующих бронхолитических препаратов является основой базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХОБЛ была и остается одной из ведущих проблем здравоохранения во всем мире [240; 181; 182; 289]. Оптимизацией фармакотерапии данного хронического состояния занимаются как ученые, так и практические работники здравоохранения.

Длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) или длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) назначают всем больным с установленным диагнозом ХОБЛ, при этом комбинации этих препаратов (ДДБА/ДДАХП) являются терапией выбора у больных с выраженными симптомами и/или частыми обострениями заболевания [1; 329].

Добавление ИГКС к длительно действующим бронхолитическим препаратам показано при повторных обострениях ХОБЛ на фоне двойной бронходилатации, прежде всего пациентам с наличием в анамнезе БА или при повышенном содержании эозинофилов крови и/или мокроты вне обострения [1]. Появляются исследования, демонстрирующие лучший клинический эффект схемы при добавлении ингибитора ФДЭ IV рофлумиласта [287].

ИГКС при сравнении по эффективности с ДДАХП не продемонстрировали тех преимуществ, которые наблюдались у них при сравнении с плацебо. В исследовании INSPIRE у больных с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ и обострениями в анамнезе тиотропия бромид снижал частоту обострений не менее эффективно, чем комбинация флутиказона пропионата/сальметерола, **при этом частота развития пневмоний была значительно выше в группе терапии, содержащей флутиказон** ($p = 0,008$) [100].

Двойная бронходилатация продемонстрировала значительные преимущества по сравнению с фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА. Вилантерол/умеклидиний и олодате-рол/тиотропий также улучшали показатели легочной функции: прирост ОФВ1 составил 58 мл через 6 недель терапии и 90 мл через 12 недель терапии и [306;110]. Эффективность двойной бронходилатации по сравнению с ИГКС/ДДБА в снижении частоты обострений ХОБЛ была доказана в исследовании FLAME, в котором комбинация индакатерол/гликопирроний снижала частоту всех обострений ХОБЛ на 11% ($p = 0,003$) и частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 17% ($p < 0,001$) по сравнению с фиксированной комбинацией сальметерола и флутиказона пропионата у больных с ≥ 1 обострением ХОБЛ в анамнезе [337].

Использование ИГКС при ХОБЛ повышает риск развития пневмонии, остеопороза и переломов, сахарного диабета, катаракты и глаукомы, орофарингеального кандидоза и туберкулеза [307; 239; 313; 186; 256; 288; 220]. В метаанализе 24 рандомизированных исследований, включавших 23 096 больных ХОБЛ, было выявлено, что ИГКС, флутиказона пропионат и будесонид на 57% повышали риск пневмонии ($p < 0,0001$) [307]. Длительный прием ИГКС может также быть причиной развития остеопороза и возникновения костных переломов у больных ХОБЛ. В метаанализе рандомизированных и наблюдательных исследований было выявлено увеличение частоты костных переломов на 27% у больных ХОБЛ, длительно принимавших флутиказон или будесонид ($p = 0,004$) [229].

Частое использование ИГКС пациентами с ХОБЛ способно привести к развитию нежелательных явлений, что требует корректирования режимов использования ИГКС. При этом результаты мета-анализов исследований COPE, COSMIC и WISP указывали на то, что отмена ИГКС не была связана с повышением частоты обострений ХОБЛ [254].

В недавно проведенном метаанализе было подтверждено, что отмена приема ИГКС не увеличивала частоту всех (легких, среднетяжелых и тяжелых) обострений, хотя было отмечено повышение частоты тяжелых обострений ХОБЛ [134]. Повышение риска всех типов обострений при отмене ИГКС в более ранних исследованиях, вероятно, можно объяснить еще и тем, что не существовало надежной альтернативы терапии ИГКС. Данные последних клинических исследований свидетельствуют о том, что отмена ИГКС может быть безопасной и не приводить к утяжелению течения заболевания. В исследовании INSTEAD при переводе пациентов с нечастыми обострениями ХОБЛ с комбинации салметерол/флутиказона пропионат на ДДБА индакатерол на протяжении 26 недель не отмечалось ухудшения показателей функции легких или усиления одышки. Средняя частота легких, среднетяжелых и тяжелых обострений также не различалась между группами, таким образом, было продемонстрировано, что пациентов с нечастыми обострениями можно переводить с комбинации ИГКС/ДДБА на монотерапию длительнодействующим бронхолитиком без ухудшения течения ХОБЛ [291].

В FLASH, первом рандомизированном контролируемом исследовании по прямой замене комбинации салметерол/флутиказона пропионат на двойную бронходилатацию у больных ХОБЛ с выраженными симптомами и нечастыми обострениями, наблюдалось достоверное увеличение ОФВ1 без ухудшения течения заболевания у пациентов, получавших индакатерол/гликопирроний [176].

В исследовании реальной клинической практики OPTIMO отмена ИГКС при продолжении терапии длительно действующими бронхолитиками (индакатерол, тиотропий, нефиксированная комбинация индакатерол/тиотропий, формотерол, салметерол) у больных с нечастыми обострениями и ОФВ1 $>50\%$ от должного была безопасной и не приводила к ухудшению тече-

ния заболевания; через 6 месяцев после прекращения терапии ИГКС выраженность симптомов не нарастала и показатели функции внешнего дыхания оставались стабильными [290].

Таблица 110 – Результаты статистического анализа влияния сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ на развитие пневмонии

<i>Статистический показатель</i>	<i>ССЗ у пациентов с ХОБЛ</i>	<i>Характеристика статистического показателя</i>
<i>Атрибутивный риск</i>	7,2%	характеризует ту часть риска (долю), которая связана с исследуемым фактором риска
<i>Доверительный интервал атрибутивного риска (95%-й ДИ)</i>	3,3–11,0%	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения
<i>Относительный риск</i>	1,40	показывает силу связи между влиянием ССЗ на развитие пневмонии, то есть, во сколько раз увеличивается показатель заболеваемости на фоне ССЗ у пациентов с ХОБЛ
<i>Доверительный интервал относительного риска</i>	0,34–2,46	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения; наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95%-й ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1
<i>Популяционный атрибутивный риск</i>	1,5%	аналогичен АТР, но в отличие от последнего характеризует популяционную составляющую риска
<i>Доверительный интервал популяционного атрибутивного риска</i>	-0,8–3,9%	интервал значений, если для анализа будет взята другая выборка

Таблица 111 - . Результаты статистического анализа влияния ИГКС-терапии ХОБЛ на развитие пневмонии (сравнение проводилось с использованием в терапии ДДАХП)

<i>Статистический показатель</i>	<i>Риск развития ВП</i>
<i>Атрибутивный риск</i>	5,1%
<i>Доверительный интервал атрибутивного риска (95%-й ДИ)</i>	-1,4–11,6%
<i>Относительный риск</i>	1,23
<i>Доверительный интервал относительного риска (95%-й ДИ)</i>	0,17–2,28
<i>Популяционный атрибутивный риск</i>	4,1%
<i>Доверительный интервал популяционного атрибутивного риска (95%-й ДИ)</i>	-2,3–10,5%

Полученные результаты в дальнейшем были подтверждены в наблюдательном исследовании CRYSTAL, которое проводилось в 23 странах Европы и включало 4389 больных ХОБЛ среднетяжелого течения. При прямой замене ИГКС/ДДБА и монотерапии ДДБА или ДДАХП на комбинацию индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхалер) у пациентов наблюдалось значительное улучшение показателей легочной функции и уменьшение одышки [330].

В наблюдательном исследовании DACCORD (регистр больных ХОБЛ в Германии) при анализе эффективности базисной терапии ХОБЛ через 2 года были получены интересные данные: отмена ИГКС у больных ХОБЛ на фоне двойной бронходилатации фиксированной комбинацией индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхалер) не только не увеличивала, но да-

же снижала частоту ежегодных обострений. При этом уменьшение частоты обострений наблюдалось даже у больных, у которых исходно имелось ≥ 2 обострений ХОБЛ за предшествующий началу наблюдения год: 4,7% относительно 9,3% [328].

Отмена ИГКС у больных ХОБЛ может также способствовать уменьшению риска побочных эффектов, в частности пневмонии. В популяционном когортном исследовании, включавшем 103 386 больных ХОБЛ, при прекращении терапии ИГКС частота тяжелой пневмонии снижалась на 37% через 3 года, причем риск пневмонии уменьшался на 20% уже в 1-й месяц после отмены ИГКС [312].

Таким образом, благоприятные эффекты, связанные с отменой этих препаратов, могут развиваться довольно быстро. В исследовании FLAME у пациентов, которые изначально получали терапию, содержащую ИГКС, но затем были переведены в группу индакатерола/гликопиррония, риск развития обострений ХОБЛ был значительно более низким (относительный риск 0,88%; 95% доверительный интервал 0,80–0,97). Также было обнаружено, что при сопоставимом уровне безопасности терапия комбинацией индакатерол/гликопирроний ассоциировалась со значительно меньшей частотой пневмоний [337].

Особенно высок риск развития пневмоний на фоне сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ХОБЛ, который увеличивается на фоне использования ИГКС [235]. Из 2440 пациентов у 475 (19,5%) в период наблюдения была диагностирована пневмония.

В частности испанские эксперты предложили учитывать три клинических параметра при решении вопроса об отмене ИГКС у пациентов с ХОБЛ:

- а) частота обострений в анамнезе;
- б) показатель ОФВ1 (более или менее 50%);
- в) наличие у пациента БА, уровень эозинофилов в крови более 300 клеток/мкл [253] (Таблица 112).

Таблица 112 – Алгоритм отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ

ХОБЛ			
БА(-)		БА(+)	
ОФВ1>50%		ОФВ1<50%	Обострения за последние 3 месяца (-)
Обострения за последние 3 месяца (-)	Обострения за последние 3 месяца (+)	Обострения за последние 3 месяца (+)	
Оценка возможности отмены ИГКС		Продолжение ИГКС-терапии	
		Продолжение ИГКС-терапии	
Отмена ИГКС			

Отмена ИГКС у пациентов с ХОБЛ может быть как одномоментной, так и постепенной (Таблица 113).

Таблица 113 – Отмена ИГКС

<i>Одномоментно</i>	<i>Постепенно снижая дозу</i>
Нечастые обострения ХОБЛ (стабильное состояние в последние 3 месяца)	Длительное использование ИГКС-терапии
Частые инфекционные процессы (повторяющиеся пневмонии в анамнезе, колонизация бронхиального дерева синегнойной палочкой)	Высокие дозы ИГКС
	В течение 4 недель снижение дозы ИГКС в комбинации с ДДБА-ДДАХП
Замена на ДДБА/ДДАХП	Замена на ДДБА/ДДАХП

GOLD сообщает, что длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) или длительно действующие мускариновые антагонисты (ДДАХП) являются предпочтительным фармакологическим вариантом терапии у большинства пациентов с ХОБЛ [184].

Снижение частоты обострений среди пациентов, принимавших ИГКС (в суточной дозе, эквивалентной ≤ 2000 мкг беклометазона), и пациентов, их не принимавших, составило 18,8 и 7,7% соответственно [286].

Кроме того, при ретроспективном анализе данных, полученных в ходе 52-недельных исследований препарата, была выявлена корреляция между снижением частоты обострений на фоне приема рофлумапта и количеством обострений в анамнезе пациентов. Было показано, что наличие частых обострений ХОБЛ (2 и более в течение предшествующих 12 мес.) ассоциируется с большей эффективностью препарата. Использование ингибитора ФДЭ4 в комбинации с бронхолитиками, как свидетельствуют результаты проведенных исследований, повышает эффективность терапии заболевания. Так, добавление рофлумапта (500 мкг 1 раз/сут.) к тиотропиуму позволило достоверно повысить пребронходилатационный ОФВ₁ по сравнению с плацебо [170]. Использование препарата у пациентов, принимавших β_2 -агонисты длительного действия, также сопровождалось достоверным улучшением бронхиальной проходимости и снижением частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ.

Группа английских ученых провела ретроспективный анализ эффективности рофлумапта – препарата, способного снижать частоту обострения ХОБЛ, – в дозе 500 мкг 1 раз в день у пациентов с симптомным течением ХОБЛ и тяжелой обструкцией дыхательных путей [341; 265]. При этом использовались результаты плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований M2-124 и M2-125 с продолжительностью периода наблюдения 1 год.

В 52-недельных исследованиях M2-124 и M2-125 пациентам на фоне терапии длительно действующими β_2 -агонистами был добавлен рофлумапт (n=1537) или плацебо (n=1554). Анализ эффектов рофлумапта в подгруппе пациентов, принимавших β_2 -агонисты длительного действия, выявил, что частота обострений снижалась у них на 21% по сравнению с плацебо (p = 0,0011). Помимо этого лечение рофлумаптом достоверно улучшило показатели ОФВ₁ до и после применения бронходилататора по сравнению с плацебо у всех пациентов. Частота

обострений на одного пациента в год, составила 1,14 с рофлумиластом и 1,37 с плацебо (снижение на 17% [95%-й ДИ 8-25], $p < 0,0003$) [130].

Эффекты рофлумиласта изучали в 24-недельном исследовании у пациентов с ХОБЛ. Рофлумиласт или плацебо назначались в дополнение к салметеролу (M2-127 исследование) или тиотропию (M2-128 исследование). Первичной конечной точкой было изменение ОФВ1 [Исследования зарегистрированы ClinicalTrials.gov, номер NCT00313209 для M2-127, и NCT00424268 для M2-128]. Улучшение показателя ОФВ1 наблюдалось уже через 4–8 недель лечения рофлумиластом (на 49 мл в группе салметерола и на 80 мл в группе тиотропия) и сохранялось на всем протяжении исследования [170].

В исследованиях M2-111 и M2-112 пациентам продолжали лечение ИГКС в дозе, не превышающей эквивалент 2000 мкг беклометазона дипропионата, если они использовали ИГКС в постоянной дозе не менее 3 месяца до включения в исследование. Поэтому около 60% всех больных (1622 пациента) одновременно с рофлумиластом принимали ИГКС [131]. При объединенном анализе данных этих исследований выяснилось, что рофлумиласт снизил частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ у пациентов, получавших ИГКС, на 18,8% (Таблица 114).

Таблица 114 – Алгоритм отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ на фоне использования рофлумиласта

ХОБЛ			
БА(-)		БА (+)	
ОФВ1>50%		Обострения за последние 3 месяца (-)	
ОФВ1<50%		Обострения за последние 3 месяца (+)	
Обострения за последние 3 месяца (-)	Обострения за последние 3 месяца (+)	Продолжение ИГКС-терапии	
Отмена ИГКС	ИГКС-терапия + рофлумиласт (6 мес.) (1806,70 руб./мес., 10 840,02руб./год)		+ рофлумиласт (12 мес.)
<u>Назначение ДДБА/ДДАХП</u> <u>(2537,06 руб./мес., 30 444,72 руб./год)</u>			(1806,70 руб./мес., <u>21 680,04руб./год</u>)
	Назначение ДДБА/ДДАХП (2537,06 руб./мес., <u>30 444,72 руб./год</u>)		Назначение ДДБА/ДДАХП (2537,06 руб./мес., <u>30 444,72 руб./год</u>)

Заключение. Марковская модель перехода пациентов, страдающих ХОБЛ по стадиям заболевания, характеризует течение заболевания на временном горизонте в 10 лет. На основании результатов клинических исследований ингибитора ФДЭ4 рофлумиласта показано замедление темпов прогрессирования заболевания. Использование Марковского моделирования дает наглядное представление о течении заболевания на временном промежутке. Эти данные могут быть полезны организаторам здравоохранения, клиническим фармакологам при разработке и пересмотре Формуляра. Также Марковское моделирование позволяет оценить эффективность того или иного препарата при мототерапии и при включении в схему лечения. Данное вид моделирования идеально подходит для описания хронических заболеваний, в течении которых различают стадии, наглядно показывая масштаб проблемы в популяции. Снижение суммарных затрат, сопряженных с госпитализацией в группе пациентов с IV стадией, получавших рофлумиласт по сравнению с группой, соответствующей реальной клинической практики, составило 229 490,81 руб. при снижении количества случаев перехода в IV стадию на 31. Снижение суммарных затрат, связанных с госпитализацией пациентов в модельных группах на II, III и IV стадиях заболевания составило 104 312,74 руб.

Глава 9. ФАРМАКОТЕРАПИЯ COVID-19 С ПОЗИЦИЙ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С УЧЕТОМ ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

9.1. Экономическое бремя COVID-19

Лечение заболевания сопряжено со значительными затратами на терапию. Медицинская помощь пациентам с COVID-19 осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (в ред. от 27.03.2020 и от 02.04.2020) в виде скорой, первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи в медицинских организациях и их структурных подразделениях, а также в амбулаторных условиях (на дому) [53].

Стоимость 1 законченного случая госпитализации пациента с COVID-19 составляет для легкой степени – 60 000 руб., для среднетяжелой – 140 000 руб., для тяжелой – 202 000 руб. Также дополнительные затраты сопряжены с тестированием на COVID-19 – 1 200 руб., с ЭКМО – 517 993 руб. (306 602,35 руб. – первые сутки; 211 391,01 руб. – с 2-х по 10-е сутки), с острым диализом – 157 370 руб. [27].

Одним из основных направлений затрат в терапии COVID-19 является фармакотерапия. Так затраты на ЛП, применяющиеся в терапии COVID-19, такие как интерфероны, лопинавир/ритонавир, хлорохины, значительно выросли за 1-е полугодие 2020 г. по сравнению с 1-м полугодием 2019 г. (Рисунок 44).

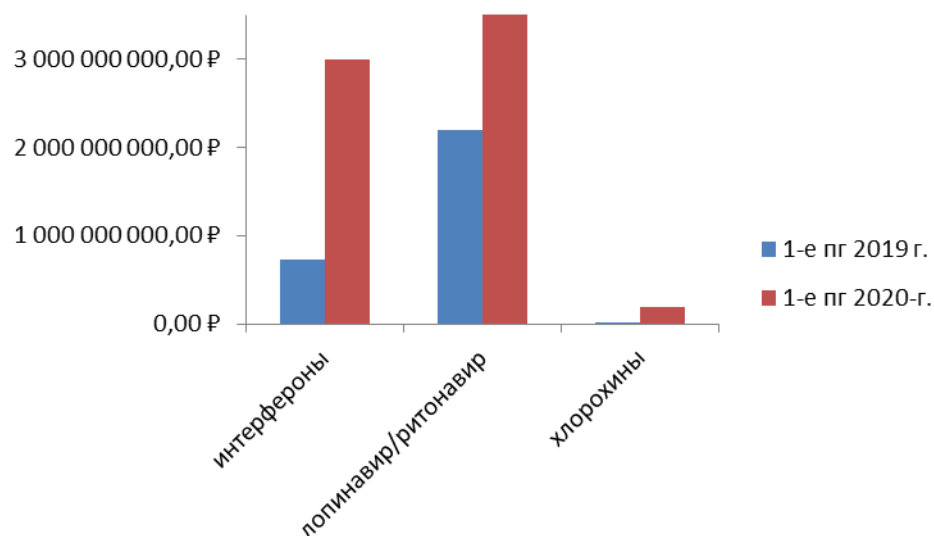


Рисунок 44 – Сопоставление затрат на ЛП, используемых в терапии COVID-19 за 1-е полугодие 2019 г. и 2020 г.

На их закупку страна потратила более 6,5 млрд. рублей [205]. При этом в настоящее время медицинским сообществом обсуждается вопрос об исключении хлорохинов из клинических рекомендаций для лечения COVID-19 [8].

9.2. Оценка влияния на бюджет схем этиотропной терапии

В настоящее время терапия COVID-19 проводится в соответствии с Временными клиническими рекомендациями [8]. Временные рекомендации меняются достаточно часто, т.к. появляются новые данные о терапии, о действии ЛП. Некоторые ЛП добавляются в рекомендации, некоторые, не показавшие должной эффективности, исключаются из них.

В ходе исследования был проведен анализ стоимости этиотропной терапии. Затраты на этиотропную терапию ЛП, вошедшими в перечень ЖНВЛП, были рассчитаны согласно ценам Государственного реестра предельных отпускных цен на препараты ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты) (дата обращения – 30.07.2020) (приложение Л).

Была проведена оценка затрат на схемы этиотропной терапии согласно Временным клиническим рекомендациям, и был рассчитан интервал затрат для каждой схемы с учетом 1) минимально/максимально рекомендуемого числа ЛП; 2) минимально/максимально рекомендуемого количества каждого из ЛП, входящего в схему терапии; 3) минимальной стоимости генерического ЛП из представленных на российском фармацевтическом рынке и стоимости оригинального ЛП (Рисунки 45–47).

В терапии легкой степени предполагается использование 3 схем: **Схема 1:** Гидроксихлорохин (возможно в комбинации с ИФН- α); **Схема 2:** Мефлохин (возможно в комбинации с ИФН- α); **Схема 3:** ИФН- α + умифеновир.

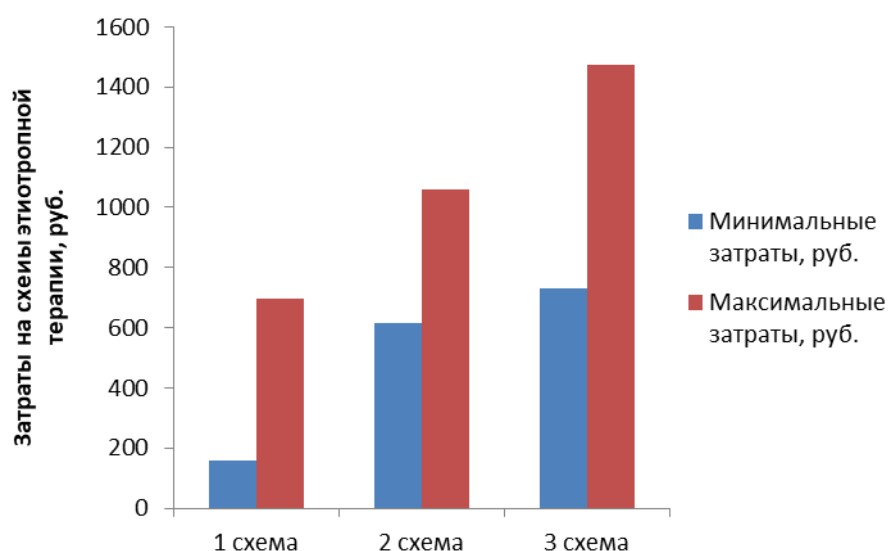


Рисунок 45 – Затраты на схемы этиотропной терапии COVID-19 легкой степени течения

В терапии средней степени тяжести согласно рекомендациям предполагается использование 8 различных схем терапии: **Схема 1:** Фавипиравир +/- барицитиниб или тофацитиниб;

Схема 2: Гидроксихлорохин + азитромицин +/- барицитиниб или тофацитиниб; **Схема 3:** Мефлохин + азитромицин +/- барицитиниб или тофацитиниб; **Схема 4:** Лопинавир/ритонавир + ИФН- β 1b +/- барицитиниб или тофацитиниб; **Схема 5:** Фавипиравир +/- Олокизумаб; **Схема 6:** Гидроксихлорохин + азитромицин +/- Олокизумаб; **Схема 7:** Мефлохин + азитромицин +/- Олокизумаб; **Схема 8:** Лопинавир/ритонавир + ИФН- β 1b +/- Олокизумаб.

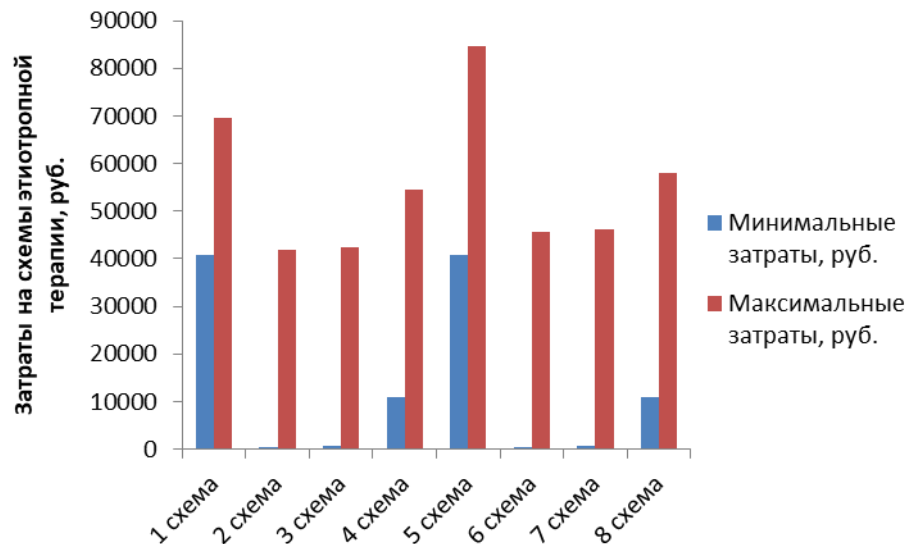


Рисунок 46 – Затраты на схемы этиотропной терапии COVID-19 средней степени течения

В терапии тяжелой степени и согласно рекомендациям предполагается использование 4 различных схем терапии: **Схема 1:** Фавипиравир +/- тоцилизумаб или сарилумаб; **Схема 2:** Гидроксихлорохин + азитромицин +/- тоцилизумаб или сарилумаб; **Схема 3:** Мефлохин + азитромицин +/- тоцилизумаб или сарилумаб; **Схема 4:** Лопинавир/ритонавир + ИФН- β 1b +/- тоцилизумаб или сарилумаб; **Схема 5:** Лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин +/- тоцилизумаб или сарилумаб.

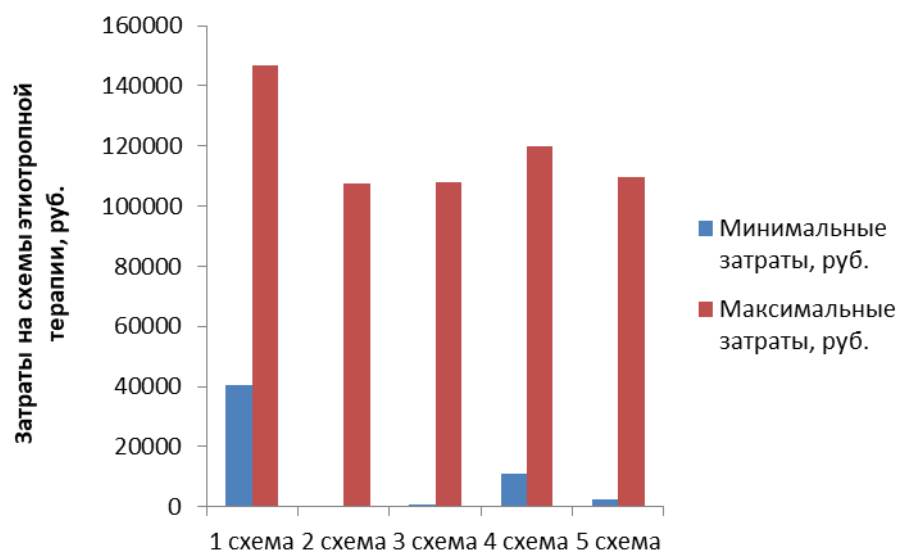


Рисунок 47 – Затраты на схемы этиотропной терапии COVID-19 средней степени течения

Следующим этапом исследования стало выполнение анализа «влияния на бюджет» для оценки экономического эффекта на бюджет системы здравоохранения с учетом структуры распределения пациентов по степеням тяжести, при выборе различных схем лечения, учитывая наличие ЛП с наибольшей и наименьшей стоимостью. Данный расчет позволяет оценить необходимые ресурсы для закупки различных препаратов, с учетом изменения долевого соотношения изучаемых альтернатив.

Для проведения расчетов анализа «влияния на бюджет», подразумевалась возможность выбора количества пациентов. Для построения гипотетической ситуации количество пациентов составило 1000 человек. В ходе оценки были учтены только затраты на этиотропные схемы лечения.

В ходе проведения анализа исследовали гипотетическую когорту пациентов (1000 пациентов с COVID-19), которая находилась в начальном состоянии до исследования и распределялась в разные состояния: 80% – легкая степень, 15% – средняя степень и 5% – тяжелая степень. Принимая во внимание тот факт, что пациенты с легкой степенью течения получают амбулаторное лечение, то гипотетическую когорту пациентов (1000) разделили на пациентов со среднетяжелой степенью и тяжелой в соотношении, соответствующем статистическим данным (750 пациентов со средней степенью тяжести и 250 – с тяжелой).

При равномерном распределении пациентов по схемам терапии внутри каждой из сравниваемых степеней получили, что максимальные затраты на этиотропную терапию пациентов в гипотетической группе с COVID-19 составили для средней степени – 41 615 092,50 руб., а для тяжелой – 29 605 819,00 руб. (Таблица 115).

Таблица 115 – Затраты на этиотропные схемы терапии в расчете на 1000 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами течения (при равномерном распределении пациентов по схемам терапии)

Средняя степень тяжести			
	Количество пациентов	Минимальные затраты, руб.	Максимальные затраты, руб.
Схема 1	94	3 825 800,00	6 528 888,44
Схема 2	94	27 150,96	3 944 353,74
Схема 3	94	70 240,56	3 978 620,50
Схема 4	94	1 027 505,54	5 111 714,36
Схема 5	94	3 825 800,00	7 961 800,00
Схема 6	94	27 150,96	4 296 029,36
Схема 7	94	70 240,56	4 330 296,12
Схема 8	94	1 027 505,54	5 463 389,98
Σ		9 901 394,12	41 615 092,50

Продолжение таблицы 115

Тяжелая степень			
Схема 1	50	203 5000,00	7333632,00
Схема 2	50	14 442,00	5383754,00
Схема 3	50	37 363,50	5401981,00
Схема 4	50	546 545,55	6004690,50
Схема 5	50	120 458,50	5481761,50
Σ		2 753 809,55	29 605 819,00

Именно максимальные затраты нужно использовать при планировании бюджета на терапию пациентов с COVID-19, т.к. именно в данном представлении схемы имеют свой развернутый состав по ЛП, которые зачастую требуются пациентам.

Также провели сравнительный анализ затрат при использовании для всех пациентов с определенной степенью тяжести только одной схемы. Расчеты проводили по максимальному значению интервала возможных затрат (Таблица 116).

Таблица 116 – Затраты на этиотропные схемы терапии в расчете на 1000 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами течения (при использовании только одной схемы терапии)

Средняя степень тяжести		
	Количество пациентов	Максимальные затраты, руб.
Схема 1	750	52 092 195,00
Схема 2		31 470 907,50
Схема 3		31 744 312,50
Схема 4		40 784 955,00
Схема 5		63 525 000,00
Схема 6		34 276 830,00
Схема 7		34 550 235,00
Схема 8		43 590 877,50
Тяжелая степень		
Схема 1	50	7 333 632,00
Схема 2		5 383 754,00
Схема 3		5 401 990,50
Схема 4		6 004 690,50
Схема 5		5 481 7610, 50

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 (Таблица 117).

Таблица 117– Затраты на этиотропные схемы терапии в структуре тарифов на оказание медицинской помощи

Средняя степень тяжести. Тариф – 140 000 руб.	
Схема 1	49,61%
Схема 2	29,97%
Схема 3	30,23%
Схема 4	38,84%
Схема 5	60,50%
Схема 6	32,64%
Схема 7	32,90%
Схема 8	41,52%
Тяжелая степень Тариф – 202 000 руб.	
Схема 1	72,61%
Схема 2	53,30%
Схема 3	53,48%
Схема 4	59,45%
Схема 5	54,27%

При терапии тяжелых форм COVID-19 затраты на этиотропные схемы при максимальных затратах, включающих использование оригинальных ЛП и с максимальным рекомендуемым курсом, составляют более половины тарифа на оказание медицинской помощи.

Была проведена оценка затрат при назначении схем терапии, не включающих в себя на начальном этапе лекарственных препаратов, направленных на нивелирование «цитокинового шторма» и при возникновении ситуаций, связанных с необходимостью их применения.

Данная ситуация была сопоставлена для оценки затрат с изначальным назначением схем, включающих в состав такие препараты, как олокизумаб, барицитиниб, тоцилизумаб, сарилумаб и др. ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1, янус-киназ.

9.3. Особенности назначения и экономическая составляющая назначения антитромботических препаратов для лечения COVID- 19

Определенное место в структуре затрат на фармакотерапию пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, занимают затраты, сопряженные с антитромботической терапией. Согласно Временным рекомендациям 7-го издания антитромботическая терапия должна проводиться всем госпитализированным пациентам (Приложение Б). Для антитромботической терапии рекомендуется подкожное введение нефракционированного гепарина, далтепарина, надропарина кальция, эноксапарина натрия либо фондапаринукса натрия в течение всей длительности госпитализации. Была определена средняя стоимость антитромботической терапии в расчете на 1 пациента при длительности госпитализации в 21 день (Таблица 118).

Таблица 118 – Средняя стоимость профилактической антитромботической терапии пациентов с COVID-19 в условиях стационара СОГЛАСНО Временным рекомендациям 7-го издания.

<i>Антитромботическая терапия</i>	<i>Стоимость схемы терапии, руб. (минимальная)*</i>	<i>Стоимость схемы терапии, руб. (максимальная)*</i>
Нефракционированный гепарин	739,70	3618,97
Далтепарин	5388,60	
Надропарин кальция	7387,80	
Эноксапарин натрия	3633,00	4755,37
Фондапаринукс натрия	14968,80	
<i>Примечание. * – рассчитаны для ЛП, представленных под разными торговыми наименованиями на российском фармацевтическом рынке</i>		

В определенных ситуациях пациентов с COVID-19 приходится переводить на лечебные дозы антитромботической терапии. Однако использование профилактических доз в начале лечения зачастую снижает развитие жизнеугрожающих состояний, а также снижает лекарственную нагрузку на пациента и, как следствие, стоимость терапии.

Нами был проведен анализ лекарственной нагрузки и затрат на антитромботическую терапию, используемую в профилактических и лечебных дозировках. В расчете использовали среднюю продолжительность терапии как 21 день. В тех случаях, когда расчет дозы производится исходя из массы тела в 75 кг. Таким образом, получено существенное увеличение лекарственной нагрузки и затрат на фармакотерапию антиромботическими препаратами (Таблица 119).

Средние дополнительные затраты при использовании лечебных доз антитромботических препаратов увеличатся в сравнении с профилактическими дозами для нефракционированного гепарина на 1012,99 руб., для далтепарина – на 11 854,92 руб., для надропарина кальция - на 10 446,61 руб., для эноксапарина натрия – на 14266,43 руб., для фондапаринукс натрия – на 29937,60 руб. К тому же значительно возрастает лекарственная нагрузка данных препаратов,

что является отягощающим следствием на фоне проводимой терапии по причине множественных лекарственных взаимодействий, имеющих негативное влияние на пациента.

Таблица 119 – Сравнительная характеристика антитромботической фармакотерапии пациентов с COVID-19 в профилактических и лечебных дозах

<i>Антитромботическая терапия</i>	<i>Профилактические дозы</i>		<i>Лечебные дозы</i>	
	Лекарственная нагрузка, ед. изм. (МЕ, мг)	Стоимость курса, руб.	Лекарственная нагрузка, ед. изм. (МЕ, мл, г)	Стоимость курса, руб.
Нефракционированный гепарин	315 000МЕ	3618,97	403 200 МЕ	4631,96
Далтепарин	105 000 МЕ	5388,60	336 000 МЕ	17243,52
Надропарин кальция	119 700 МЕ	7387,80	288 960 МЕ	17834,41
Эноксапарин натрия	84 000 МЕ	4755,37	336 000 МЕ	19021,80
Фондапаринукс натрия	52,5 мг	14968,80	157,50 мг	44906,40

9.4. Экономическая оценка депрескрайбинга антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара

Эксперты Центра ФармаCOVID на базе РМАНПО (к.м.н. Крюков А.В., к.м.н. Отделенов В.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Сычев Д.А.) разработали алгоритм постепенной отмены антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара (URL: <https://rmapo.ru/pharmacovid.html>), согласно которому целесообразно продолжить применение антикоагулянтов при наличии показаний к лечебным дозам антикоагулянтов. Для пациентов с высоким риском ВТЭО при низком риске кровотечений целесообразно рассмотреть возможность расширенной профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе (Таблица 120).

Таблица 120 – Алгоритм депрескрайбинга антитромботической терапии у пациентов с COVID-19, разработанный экспертами Центра ФармаCOVID на базе РМАНПО (URL: <https://rmapo.ru/pharmacovid.html>)

Показание для применения антитромботической терапии пациентам с COVID-19 во время госпитализации				
<i>Постоянный прием в целях профилактики кардиоэмболических осложнений</i>		<i>Острый эпизод ВТЭО</i>	<i>Профилактика внутригоспитальных ВТЭО</i>	
Пероральные антикоагулянты	Антагонисты витамина К (варфарин)	Продолжение антитромботической терапии в соответствии с рекомендациями по лечению ТГВ, ТЭЛА в течение 3 месяцев	Низкий риск ВТЭО	Высокий риск ВТЭО и низкий риск кровотечений
	Переход на пероральные антикоагулянты (при возможности)		Завершить антиромботическую терапию	Расширенная профилактика (ривароксабан 1 раз в сутки внутрь в течение 31–39 дней; эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сутки в течение 32 дней).
Прием пероральных антикоагулянтов				

В соответствии с предложенным алгоритмом была проведена экономическая оценка данного процесса (Таблица 121).

Таблица 121 – Экономическая оценка депрескрайбинга антитромботической терапии у пациентов с COVID-19

<i>Показание для применения антитромботической терапии пациентам с COVID-19 во время госпитализации</i>	<i>Проводимая терапия</i>	<i>Лекарственная нагрузка, ед. изм. (МЕ, мл)</i>	<i>Стоимость курса терапии, руб.</i>
Острый эпизод ВТЭО	Гепарин (НФГ), 450 ЕД/кг в сутки в течение 3 мес.	3 075 500 МЕ	34 894,80
	Эноксапарин натрия, 1 мг (100 МЕ)/кг, 2 раза в сутки в течение 3 мес.	1 350 000 МЕ	76 426,88
	Далтепарин, 120 МЕ/кг, 2 раза в сутки в течение 3 мес.	1 620 000 МЕ	83 138,40
	Нандропарин кальция 0,008 мл/кг 2 раза в сутки в течение 3 мес.	108 мл (1 026 000 МЕ)	63 324,00
Профилактика внутри госпитальных ВТЭО при высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечений	Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 31–39 дней	390 мг	3 160,24
	Эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки п/к в течение 32 дней)	1280 мг	7 246,40

Таким образом, получено, что при развитии острого эпизода ВТЭО после выписывания из стационара пациенты продолжают антитромботическую терапию и наибольшая лекарственная нагрузка сопряжена с использованием гепарина (НФГ) при наименьших затратах.

В том случае, когда пациентам с COVID-19 проводилась профилактика внутри госпитальных ВТЭО после выписывания из стационара, при высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечений показана терапия ривароксабаном либо эноксапарином. При этом использование ривароксабана сопряжено с меньшей лекарственной нагрузкой и удобством применения в домашних условиях (пероральный прием 1 раз в сутки). Также использование ривароксабана сопряжено с меньшими экономическими затратами на терапию (ниже более чем в 2 раза по сравнению с использованием эноксапарина натрия). Но выбор того или иного препарата должен осуществляться исходя из состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний, приема других лекарственных препаратов и возможных межлекарственных взаимодействий.

Переход на пероральные антикоагулянты (например, ривароксабан) рекомендуется осуществлять при возможности также для пациентов, получающих в целях профилактики кардиоэмболических осложнений антагонисты витамина К (варфарин), так как его использование сопряжено со значительными побочными эффектами.

Эффективность, например, антиагрегантов в качестве средств первичной и вторичной профилактики кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий невысока, а по некоторым данным, даже сопоставима с плацебо [305]. С большей эффективностью используются непероральные антикоагулянты (ПОАК). Для их обозначения так-

же используют термин «антагонисты витамина К» [147]. К ним относят производные индандиона (фенилин) и кумарина (варфарин, неодикумарин, синкумар, аценокумарол).

В 2012 г. Американской ассоциацией кардиологов были опубликованы изменения рекомендаций по профилактике ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий [177]. Так, согласно им варфарин (класс I, уровень доказательности A), дабигатран (класс I, уровень доказательности B), апиксабан (класс I, уровень доказательности B) и ривароксабан (класс IIa, уровень доказательности B) в равной степени показаны в качестве препаратов первичной и вторичной профилактики инсульта. Выбор конкретного антитромботического препарата должен быть индивидуальным, следует принимать во внимание факторы риска, переносимость, возможные взаимодействия с другими препаратами, используемыми пациентом, стоимость препарата.

На следующем этапе была проведена экономическая оценка использования варфарина, дабигатрана, апиксабана и ривароксабана в качестве средств профилактики кардиоэмболических осложнений в течение 1 месяца (Таблица 122).

Таблица 122– Стоимость курса (продолжительность 1 месяц) профилактики кардиоэмболических осложнений

<i>Лекарственный препарат</i>	<i>Лекарственная нагрузка в течение месяца, мг</i>	<i>Стоимость курса, руб.</i>
Варфарин, 5 мг в сутки	150	76,62
Дабигатран, 150 мг 2 раза в сутки	9 000	3 146,60
Апиксабан, 5 мг 2 раза в сутки	300	2 026,00
Ривароксабан, 20 мг 1 раз в сутки	600	2 430,96

Средние дозировки взяты в расчеты в соответствии с данными по сравнительным исследованиям ПОАК с варфарином [153; 268].

9.5. Анализ эффективности лекарственных препаратов

9.5.1. Сравнительная характеристика фавипиравира и ремдесивира при лечении COVID-19

На основании опубликованных предварительных результатов использование в терапии пациентов, страдающих COVID-19, фавипиравира и ремдесивира приводит к значительным улучшениям. Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные литературных источников в системе PubMed, посвященные исследованиям использования ремдесивира [111] и результаты многоцентрового наблюдения использования фавипиравира [204] в терапии COVID-19 (Таблица 123).

Таблица 123 – Сравнительная характеристика фавипиравира и ремдесивира по данным предварительных результатов использования в клинической практике COVID-19 в качестве средств этиотропной терапии

<i>Показатель сравнения</i>	<i>Фавипиравир</i>	<i>Ремдесивир</i>
7-дневное улучшение/выздоровление	66,7%	36,6%
14- дневное улучшение/выздоровление	85,7%	69,7%
28- дневное улучшение/выздоровление	90,5%	91,6%
Смертность в течение 14 дней	1,6%	5,9%

В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики для оценивания влияния ремдесивира и фавипиравира на показатель выживаемости в течение 14 дней среди пациентов с COVID-19 (Таблица 124).

Таблица 124 – Результаты статистического анализа влияния фавипиравира и ремдесивира на показатель выживаемости в течение 14 дней среди пациентов с COVID-19

<i>Статистический показатель</i>	<i>Фавипиравир</i>	<i>Ремдесивир</i>	<i>Характеристика статистического показателя</i>
Атрибутивная эффективность	8,8%	4,4%	характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемой медицинской технологией или лекарственным препаратом
Доверительный интервал атрибутивной эффективности (95%-й ДИ)	1,1–16,4%	1,1–7,7%	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения
Относительная эффективность	1,10	1,05	показывает силу связи между влиянием дексаметазона на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается показатель выживаемости в течение 14 дней
Доверительный интервал относительной эффективности	0,09–2,10	0,05–2,05	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения, наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95%-й ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1
Популяционная атрибутивная эффективность	0,9%	2,2%	аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности
Доверительный интервал популяционной эффективности	-2,5–4,4%	-0,6–5,1%	интервал значений, если для анализа будет взята другая выборка

Также были рассчитаны показатели NNT (Number Needed to Treat – среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод по сравнению с контрольной группой). NNT

(фавипиравир) – 11; NNT (ремдесивир) – 22. Согласно полученным данным эффективность использования фавипиравира выше эффективности применения ремдесивира в 2 раза.

Статистический показатель *AmЭ* оказался значимым для обоих исследуемых ЛП.

ОЭ составила 1,10 (95%-й ДИ 0,09–2,10) для фавипиравира и 1,05 (95%-й ДИ 0,05–2,05) для ремдесивира (Рисунок 48).

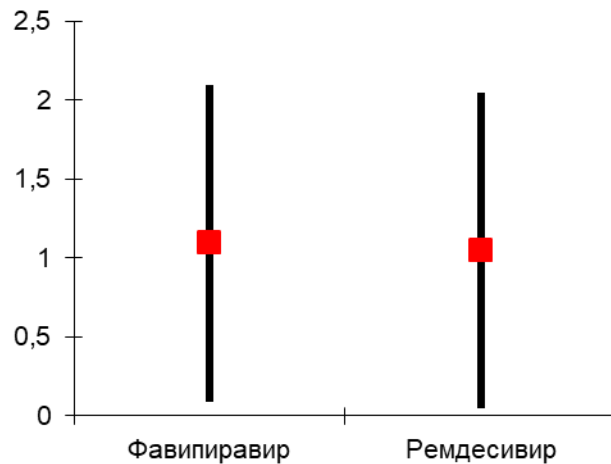


Рисунок 48 – Коридоры колебаний значений *ОЭ* с 95%-м ДИ влияния ЛП на показатели 14-дневной выживаемости

Показатели и 95%-й ДИ сопоставимы для обоих лекарственных препаратов. Однако нижние границы 95%-го ДИ попадают в область < 1 , что не позволяет считать данный показатель статистически значимым. Для сравниваемых лекарственных препаратов нижняя граница 95%-й ДИ *ПАЭ* попадает в область отрицательных значений, что также не позволяет утверждать о статистической значимости полученного показателя (Рисунок 49).

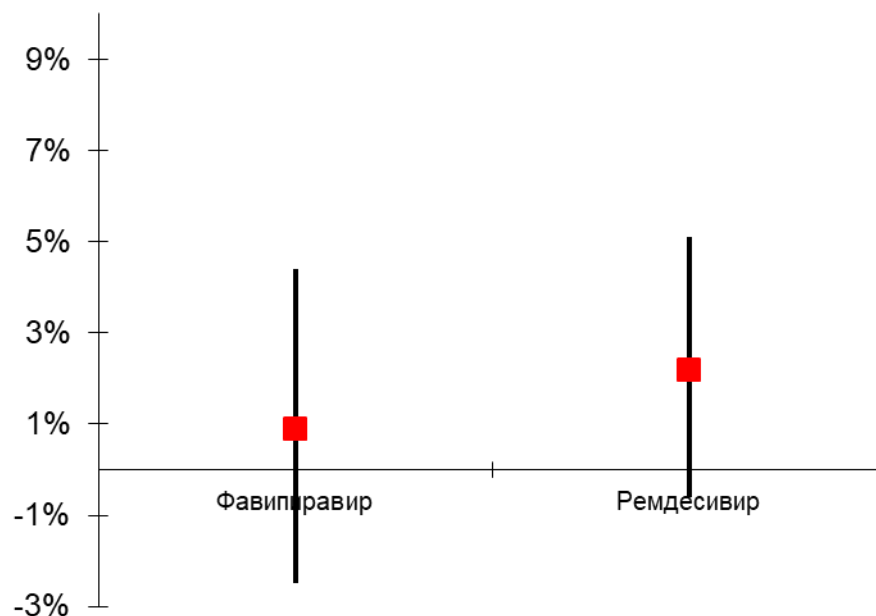


Рисунок 49 – Коридоры колебаний значений *ПАЭ* с 95%-м ДИ влияния исследуемых ЛП на показатель 14-дневной выживаемости при терапии COVID-19

Полностью результаты исследований для обоих ЛП еще не опубликованы, поэтому представленные данные носят предварительный характер и требуют дополнительных подтверждений. Показатели АЭ статистически выше, значимы для обоих сравниваемых препаратов, и для фавипиравира этот показатель в 2 раза 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%-го ДИ ОЭ и ПАЭ как для фавипиравира, так и для ремдесивира попадают в область статистической незначимости.

9.5.2. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 по данным литературных источников на основании методик атрибутивной статистики и анализа взаимодействий

Относительно части ЛП проводятся клинические исследования для получения данных об их эффективности применения при лечении COVID-19 [357].

Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные литературных источников в системе PubMed, посвященные исследованиям использования системного глюкокортикостероида дексаметазона [200], ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба [309], ингибитора ИЛ-1 анакинры [302] и ингибитора янус-киназ – руксолитиниб [138] в терапии тяжелых форм COVID-19.

Анализ проводили путем статистического оценивания лекарственных препаратов на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики.

Оценку безопасности использования лекарственных препаратов проводили путем анализа потенциальных лекарственных взаимодействий. Информацию о потенциальных взаимодействиях лекарственных препаратов получали на специализированном сайте – Drugs.com. Know more. Be sure (URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Статистически значимыми показателями являются АмЭ, ОЭ, ПАЭ (Таблица 125).

Таблица 125 – Результаты оценки клинической эффективности различных ЛП по показателю выживаемости в течение 28 дней при терапии тяжелых форм COVID-19

Статистический показатель	ЛП			
	Дексаметазон	Тоцилизимуб	Руксолитиниб	Анакинра
Атрибутивная эффективность	3,1%	22,5%	14,3%	2,8%
Относительная эффективность	1,04	1,66	1,17	1,04
Популяционная атрибутивная эффективность	1%	16,5%	7%	1,9%
NNT	32	4	7	35

AmЭ для дексаметазона составила 3,1% (95%-й ДИ 0,9–5,3%); 22,5% (95%-й ДИ 4,6–40,4%) – для тоцилизумаба; 14,3% (95%-й ДИ -1,7–30,2%) – для руксолинитиба; 2,8% (95%-й ДИ -4,2–9,8%) – для анакинры. Данный показатель является статистически значимым для дексаметазона и тоцилизумаба.

ОЭ составила 1,04 (95%-й ДИ от 0,040 до 2,042) для дексаметазона; 1,66 (95%-й ДИ от 0,400 до 2,917) для тоцилизумаба; 1,17 (95%-й ДИ от 0,139 до 2,194) для руксолинитиба; 1,04 (95%-й ДИ от 0,038 до 2,046) для анакинры (Рисунок 50).

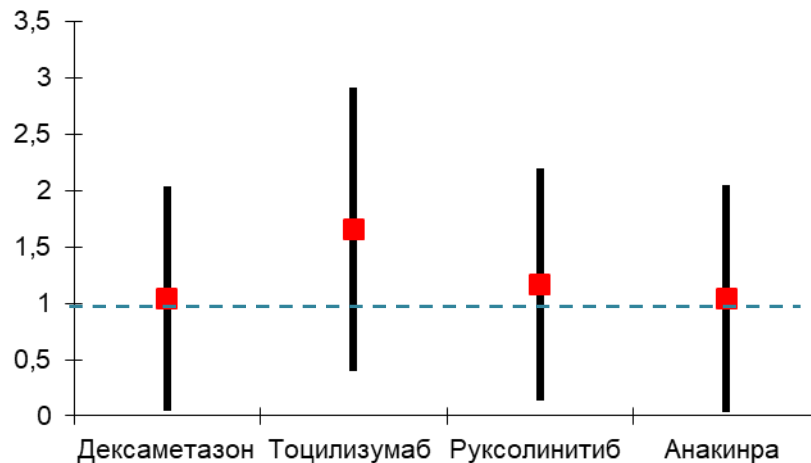


Рисунок 50 – Коридоры колебаний значений *ОЭ* с 95%-м ДИ влияния ЛП на показатели выживаемости в течение 28 дней

Однако нижние границы 95%-го ДИ попадают в область < 1 , что не позволяет считать данный показатель статистически значимым. Для сравниваемых лекарственных препаратов нижняя граница 95%-го ДИ ПАЭ также попадает в область отрицательных значений, что не позволяет утверждать о статистической значимости полученного показателя и требует дополнительных подтверждений (Рисунок 51).

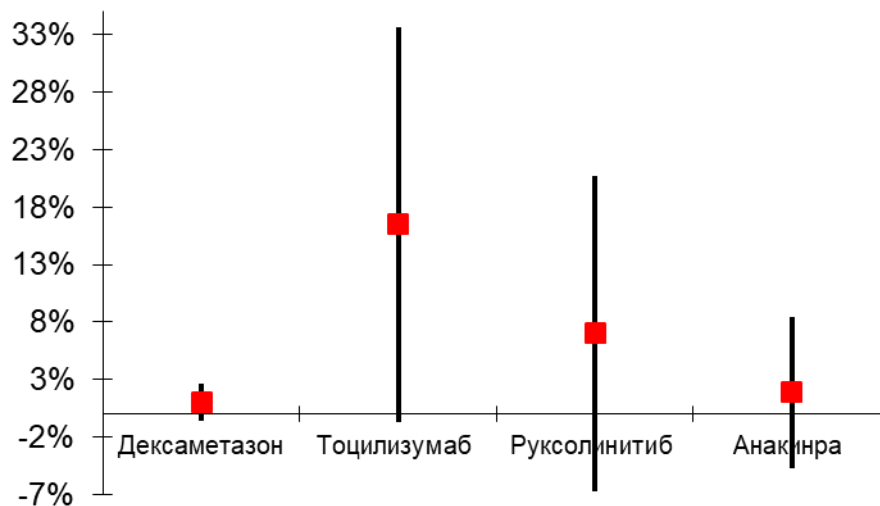


Рисунок 51 – Коридоры колебаний значений *ПАЭ* с 95%-м ДИ влияния исследуемых ЛП на показатель выживаемости при терапии тяжелых форм COVID-19

Визуально сравнивая значения 95%-й ДИ для ОЭ и ПАЭ, можно говорить о большем преимуществе ингибитора ИЛ-6 относительно других анализируемых ЛП.

Также были рассчитаны показатели NNT (Number Needed to Treat – среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод по сравнению с контрольной группой). NNT (дексаметазон) - 32; NNT (тоцилизумаб) – 4, NNT (руксолитиниб) – 7; NNT (анакинра) – 35. Согласно полученным данным эффективность использования тоцилизумаба выше эффективности других сравниваемых ЛП. Наименьшей эффективностью согласно результатам проведенных расчетов обладает анакинра. Однако проведенное Shakoory с соавт. [302] исследование показало ее высокую эффективность по показателю выживаемости в течение 28-дневного периода среди пациентов с ДВС-синдромом и гепатобилиарной дисфункцией (Таблица 126).

Таблица 126 – Результаты оценки клинической эффективности ингибитора ИЛ-1 (анакинры) по показателю выживаемости в течение 28 дней при терапии тяжелых форм COVID-19 у пациентов с гепатобилиарной дисфункцией и ДВС-синдромом

<i>Статистический показатель</i>	<i>Ингибитор ИЛ-1 (анакинра)</i>		
	Общая структура пациентов	Пациенты с гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом	Пациенты без гепатобилиарных расстройств и ДВС-синдрома
Атрибутивная эффективность	2,8%	30,1%	0,8%
Относительная эффективность	1,04	1,85	1,01
Популяционная атрибутивная эффективность	1,9%	18,2%	0,5%
NNT	35	3	125

Полученные результаты позволяют говорить о выборе анакинры у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, сопряженными ДВС-синдромом, а также с заболеваниями печени.

ОЭ анакинры среди пациентов с сопутствующими ДВС-синдромом и гепатобилиарными расстройствами более чем в 1,5 раза выше по сравнению с общей структурой пациентов (Рисунок 52).

По данным электронного ресурса Drugs.com

- а) для дексаметазона выявлено 640 потенциальных взаимодействия, из которых 105 – опасные клинические взаимодействия, 485 – нежелательные;
- б) для тоцилизумаба – 258 потенциальных взаимодействия, из которых 40 – опасные клинические взаимодействия, 211 – нежелательные;
- в) для руксолитиниба – 356, из которых:

84 – опасные клинические взаимодействия,

226 – нежелательные;

г) для анакинры – 329, из которых:

33 – опасные клинические взаимодействия,

289 – нежелательные (Рисунок 54).

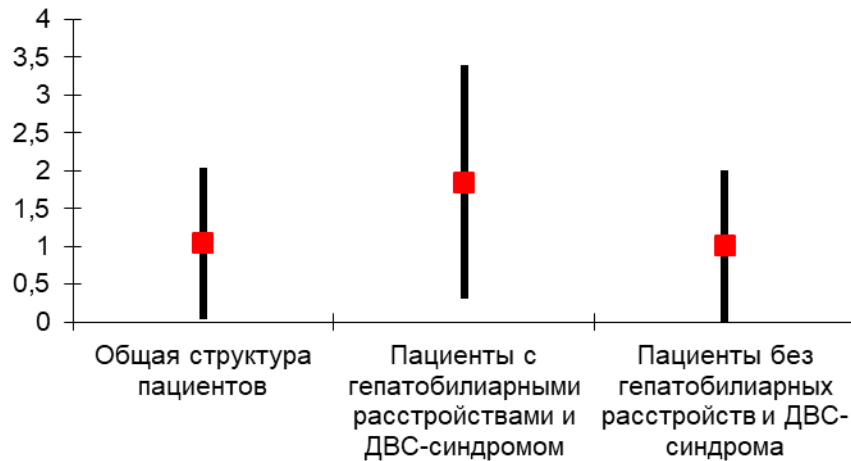


Рисунок 52 – Коридоры колебаний значений *ОЗ* с 95%-м *ДИ* влияния анакинры на показатели выживаемости в течение 28 дней у разных групп пациентов

Показатель ПАЭ выше более чем в 9 раз (Рисунок 53).

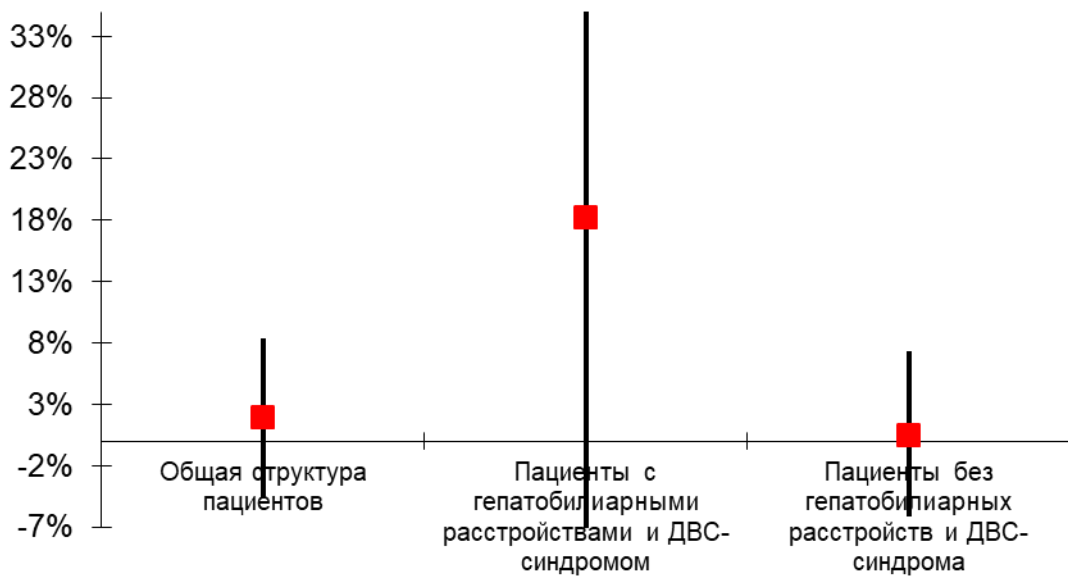


Рисунок 53 – Коридоры колебаний значений *ПАЭ* с 95%-м *ДИ* влияния анакинры на показатель выживаемости при терапии тяжелых форм COVID-19 у разных групп пациентов

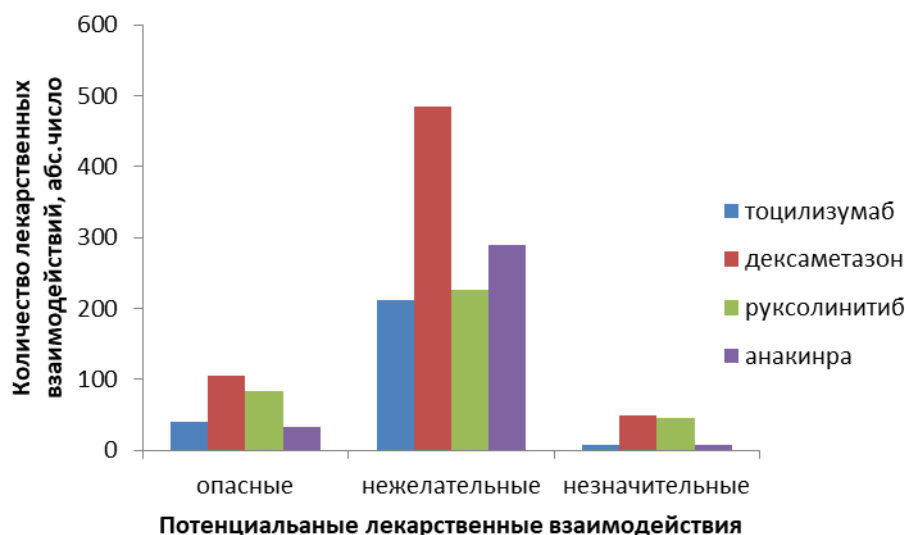


Рисунок 54 – Потенциальные лекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, направленных на устранение «цитокинового шторма» при лечении тяжелых состояний COVID-19 (согласно данным специализированного сайта – Drugs.com. Know more. Be sure. URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/>)

Также в ходе исследования были проанализированы межлекарственные взаимодействия между лекарственными препаратами, направленными на устранение «цитокинового шторма» при лечении тяжелых состояний COVID-19, которые потенциально могут иметь место в стационаре (Таблица 127).

Таблица 127– Межлекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, направленных на устранение «цитокинового шторма» при лечении тяжелых состояний COVID-19 (согласно данным специализированного сайта – Drugs.com. Know more. Be sure. URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/>)

Межлекарственные взаимодействия		Уровень (значимость) клинического взаимодействия	Потенциальный риск клинического взаимодействия
Дексаметазон	Тоцилизумаб	-	-
	Руксолинитиб	Нежелательное	Индукторы CYP450 3A4 могут снижать концентрацию руксолинитиба в плазме крови , который метаболизируется изоферментом
	Анакинра	-	-
Тоцилизумаб	Дексаметазон	-	-
	Руксолинитиб	-	-
	Анакинра	Опасное (жизнеугрожающее, следует избегать)	Риск усиления иммуносупрессии и повышения риска развития инфекционного процесса. Лечение ингибиторами ИЛ-6 ассоциировалось с серьезными, потенциально опасными для жизни и смертельными инфекциями, включая туберкулез, инвазивные грибковые инфекции, такие как кандидоз, аспергиллез и пневмоцистоз, а также другие оп-

Межлекарственные взаимодействия		Уровень (значимость) клинического взаимодействия	Потенциальный риск клинического взаимодействия
			портунистические инфекции. Случаи заболевания происходили в основном у пациентов, получавших сопутствующие иммунодепрессанты или кортикостероиды
Руксолинитиб	Дексаметазон	Нежелательное	Индукторы CYP450 3A4 могут снижать концентрацию руксолинитиба в плазме крови , который метаболизируется изоферментом
	Тоцилизумаб	—	—
	Анакинра	Нежелательное	Применение блокаторов интерлейкина-1 с другими иммуносупрессивными или миелосупрессивными агентами может повысить риск инфицирования . Блокада интерлейкина-1 сама по себе может вызвать нейтропению и тяжелые инфекции, а при наличии другой иммуносупрессивной терапии риск может быть повышен
Анакинра	Дексаметазон	—	—
	Тоцилизумаб	Опасное (жизнеугрожающее, следует избегать)	Риск усиления иммуносупрессии и повышение риска развития инфекционного процесса
	Руксолинитиб	Нежелательное	Применение блокаторов интерлейкина-1 с другими иммуносупрессивными или миелосупрессивными агентами может повысить риск инфицирования . Блокада интерлейкина-1 сама по себе может вызвать нейтропению и тяжелые инфекции, а при наличии другой иммуносупрессивной терапии риск может быть повышен

Также были определены потенциальные межлекарственные взаимодействия, которых нужно избегать и которые могут зачастую встречаться при терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19 (Таблица 128).

Так, например, терапия фторхинолонами могла иметь место в лечении пневмонии у пациентов с COVID-19. В этом случае на фоне использования фторхинолов назначение дексаметазона опасно.

В ходе проведенного анализа установлено, что наибольшие показатели эффективности имеет ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, далее следует системный глюкокортикостероид дексаметазон. Для ингибитора ИЛ-1 анакинры на фоне самой низкой эффективности среди сравнивае-

мых ЛП установлена высокая эффективность для пациентов с сопутствующими гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом.

Таблица 128 – Потенциальные межлекарственные взаимодействия, которых следует избегать в терапии тяжелых состояний COVID-19 (ЛП, одновременное назначение с которым следует избегать (опасное жизнеугрожающее клинически значимое взаимодействие))

<i>Дексаметазон</i>	<i>Тоцизимумб</i>	<i>Руксолитиниб</i>	<i>Анакинра</i>
Фторхинолоны	Анакинра	Кларитромицин	Тоцилизумаб
Амиодарон	—	Флуконазол	—
—	—	Интроконазол	—
—	—	Кетоконазол	—
—	—	Вориконазол	—

9.6. Клиническая и экономическая составляющие использования дексаметазона и тоцилизумаба при лечении тяжелых состояний COVID-19

Анализ проводили путем статистического оценивания влияния дексаметазона и тоцилизумаба на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики.

Концепция статистической зависимости наступления клинического эффекта при использовании того или иного лекарственного препарата строилась на определении абсолютной эффективности в группе пациентов, получающих лекарственный препарат (экспонируемая группа), и в группе пациентов, не получающих лекарственный препарат (неэкспонируемая группа), атрибутивной эффективности, относительной эффективности, популяционной атрибутивной эффективности, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида эффективности и 95%-го доверительного интервала.

Первым этапом в сопоставлении лекарственных препаратов методами атрибутивной статистики является построение таблицы сопряженности. Были построены таблица сопряженности для дексаметазона (Таблица 129) и тоцилизумаба (Таблица 130). Первая строка отводится для группы пациентов, на которую имело место воздействие изучаемой технологии (в нашем случае – дексаметазона либо тоцилизумаба) – экспонируемая группа. Вторая строка отводится группе сравнения (группе контроля) – не экспонируемая группа.

Формируется гипотеза о том, что использование дексаметазона/тоцилизумаба позволяет в большей степени достичь увеличения показателя выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Таблица 129 – Таблица сопряженности (дексаметазон)

<i>Дексаметазон</i>	<i>Выживаемость в течение 28 дней</i>		<i>Всего</i>
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	
Есть	1650 (a)	454 (b)	(A)
Нет	3256 (c)	1065 (d)	(B)
Всего	(C)	(D)	(Q)

Таблица 130 – Таблица сопряженности (тоцилизумаб)

<i>Тоцилизумаб</i>	<i>Выживаемость в течение 28 дней</i>		<i>Всего</i>
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	
Есть	64 (a)	49 (b)	(A)
Нет	14 (c)	27 (d)	(B)
Всего	(C)	(D)	(Q)

Частота увеличения выживаемости в течение 28 дней при использовании лекарственных препаратов (экспонированная группа) составила 78,4% для дексаметазона относительно 75,4% – для группы сравнения (абсолютная эффективность – АЭ) и 56,6% – для тоцилизумаба относительно 34,1% – для группы сравнения.

В результате расчета определили, что 95%-й ДИ составил 76,7–80,2% – для дексаметазона относительно 74,1–76,6% – для группы сравнения и 47,5–65,8% – для тоцилизумаба относительно 19,6–48,7% – для группы сравнения.

Далее было определено, насколько существенный вклад вносит использование дексаметазона/тоцилизумаба в увеличение количества выживших пациентов с тяжелой формой течения COVID-19. Для этого была рассчитана атрибутивная эффективность (АтЭ), которая характеризует ту часть эффективности, которая связана с исследуемым лекарственным препаратом и объясняется ей.

Использование дексаметазона увеличивает вероятность выживания на 3,1%, тоцилизумаба – 22,5%.

Расчет относительной эффективности (ОЭ), которая показывает силу связи между влиянием лекарственного препарата на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается вероятность выживания при использовании изучаемого лекарственного препарата.

ОЭ для дексаметазона 1,04 и для тоцилизумаба – 1,66. Полученные значения ОЭ составили (95%-й ДИ) 0,040–2,042 для дексаметазона и 0,400–2,917 - для тоцилизумаба.

Рассчитанные значения 95%-го ДИ не позволяют говорить о состоятельности гипотезы об однозначном увеличении случаев выживания при использовании изучаемых лекарственных препаратов с математико-статистической точки зрения, т.к. нижняя граница 95%-го ДИ попадает в область значений меньше 1.

Популяционная атрибутивная эффективность (ПАЭ) - абсолютная разница показателей во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАЭ аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности.

Использование дексаметазона в процессе лечения способно привести к увеличению выживания в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 во всей популяции на 1,0% и на 16,5% - для тоцилизумаба (Таблица 131.

Таблица 131 – Результаты статистического анализа влияния дексаметазона и тоцилизумаба на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с COVID-19 (на основании методики атрибутивной статистики)

<i>Статистический показатель</i>	<i>Дексаметазон</i>	<i>Тоцилизумаб</i>	<i>Характеристика статистического показателя</i>
Атрибутивная эффективность	3,1%	22,5%	характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемой медицинской технологией или лекарственным препаратом
Доверительный интервал атрибутивной эффективности (95%-й ДИ)	0,8–5,3%	4,6–40,4%	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения
Относительная эффективность	1,04	1,66	показывает силу связи между влиянием дексаметазона на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается показатель выживаемости в течение 28 дней
Доверительный интервал относительной эффективности	0,04–2,04	0,40 –2,92	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения, наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95%-й ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1
Популяционная атрибутивная эффективность	1,0%	16,5%	аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности
Доверительный интервал популяционной эффективности	-0,6–2,6%	-0,7–33,7%	интервал значений, если для анализа будет взята другая выборка

Также были рассчитаны показатели NNT (Number Needed to Treat – среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод по сравнению с контрольной группой). NNT (дексаметазон) – 32; NNT (тоцилизумаб) – 4. Согласно полученным данным эффективность использования тоцилизумаба выше эффективности применения дексаметазона.

По полученным в ходе расчета средним значениям эффективности тоцилизумаб обладает большей эффективностью перед дексаметазоном при использовании в терапии тяжелых форм COVID-19. Однако не все полученные показатели попадают в область статистической значимости.

Статистически значимыми показателями являются *AmЭ*, *ОЭ*, *ПАЭ*.

AmЭ для дексаметазона составила 3,1% (с 95%-м ДИ 0,9–5,3%) и 56,6% (с 95%-м ДИ 47,5–65,8%) – для тоцилизумаба. Данный показатель является статистически значимым для обоих исследуемых ЛП.

ОЭ составила 1,04 (с 95%-м ДИ от 0,040 до 2,042) для дексаметазона и 1,66 (с 95%-м ДИ от 0,400 до 2,917) для тоцилизумаба (Рисунок 55).

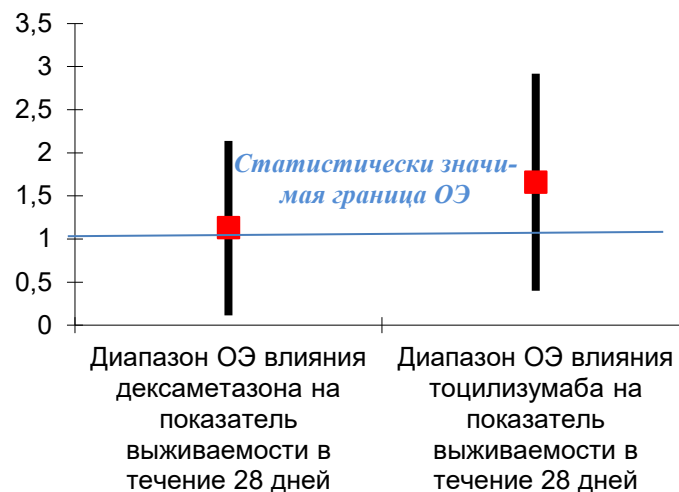


Рисунок -55 Коридоры колебаний значений *ОЭ* с 95%-м ДИ влияния ЛП на показатели выживаемости

Однако нижние границы 95%-го ДИ попадают в область значения меньше 1, что не позволяет считать данный показатель статистически значимым.

Для сравниваемых лекарственных препаратов нижняя граница 95%-го ДИ *ПАЭ* попадает в область отрицательных значений, что также не позволяет утверждать о статистической значимости полученного показателя (Рисунок 56).

На следующем этапе нами была смоделировано (модель Маркова) влияние дексаметазона (Таблица 132) и тоцилизумаба (Таблица 133) на показатель смертности среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. Для моделирования были взяты вероятности выздоровления и смерти в группах пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У пациентов без респираторной поддержки не было улучшения на фоне приема дексаметазона по сравнению с группой контроля [200]. Полученные в результате моделирования показатели эффективности в абсолютного числа выздоровевших легки в основу расчета фармакоэкономических показателей терапии.

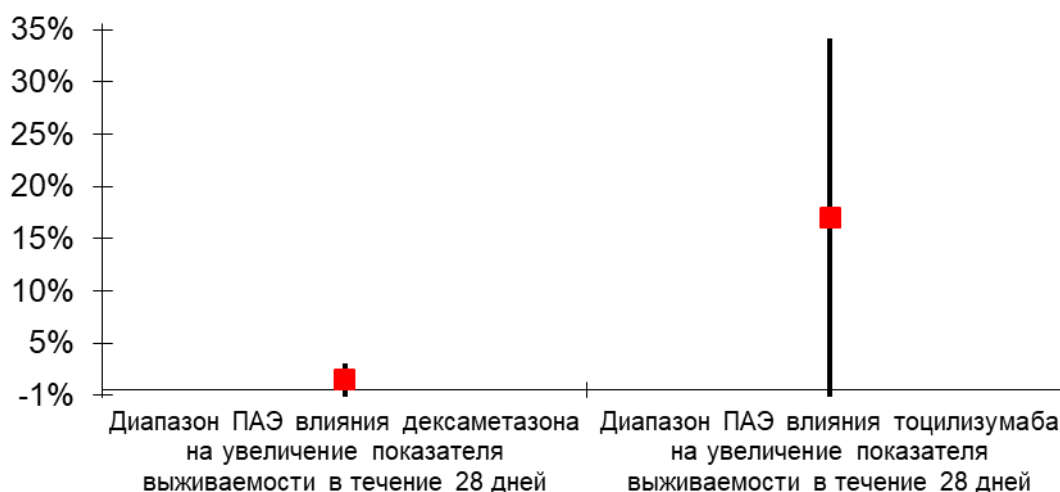


Рисунок 56 - Коридоры колебаний значений *ПАЭ* с 95%-м *ДИ* влияния исследуемых ЛП на показатель выживаемости при терапии тяжелых форм COVID-19

Таблица 132 – Результаты моделирования показателей выздоровления и смертности при использовании дексаметазона у пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ

<i>Легкая степень</i>	<i>Средняя степень</i>	<i>Тяжелая степень</i>	<i>Критическая степень</i>	<i>Смерть</i>	<i>Выздоровление</i>	Σ
800	150	50	0	0	0	1000
0	0	0	0	36,25	963,75	1000

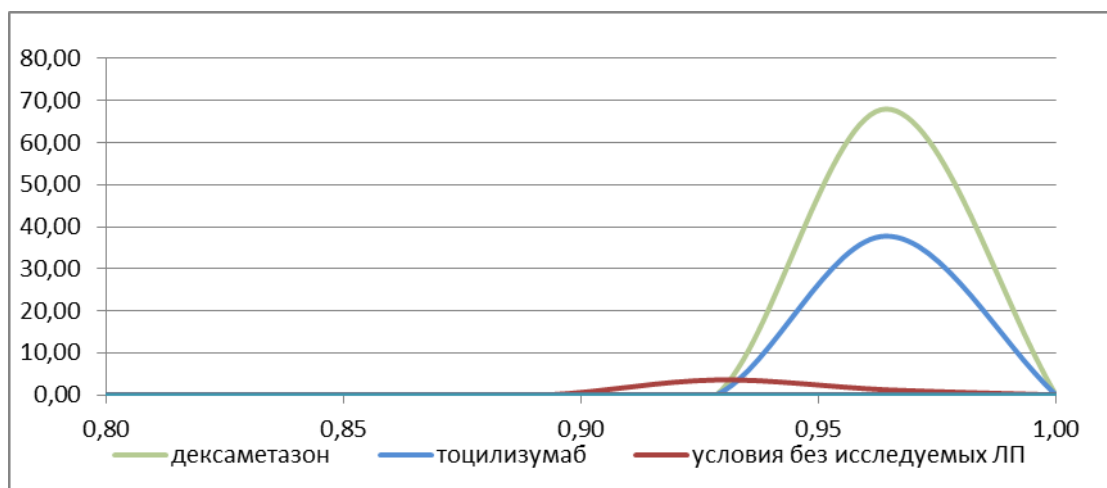
Таблица 133 -- Результаты моделирования показателей выздоровления и смертности при использовании тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ

<i>Легкая степень</i>	<i>Средняя степень</i>	<i>Тяжелая степень</i>	<i>Критическая степень</i>	<i>Смерть</i>	<i>Выздоровление</i>	Σ
800	150	50	0	0	0	1000
0	0	0	0	30,39	969,61	1000

Для визуализации клинической эффективности сравниваемых лекарственных препаратов использовали бета-распределение. Бета-распределение применяется при описании вероятностей для массива биномиальных данных и в статистике ограничено интервалом от 0 до 1. Данный тип распределения характеризуется двумя параметрами α и β . Параметры бета-распределения вычисляются на основе имеющихся экспериментальных данных. Если данные представлены для выборки из n событий (пациентов, для которых применялся исследуемый лекарственный препарат), при этом число успешных реализаций равно r (количество положительных клинических исходов при использовании исследуемого антибиотика), то параметры α и β определяются как $\alpha = r$, $\beta = n - r$.

На основе бета-распределения с заданными для каждого из лекарственного препарата параметрами генерировались выборки, содержащие по 1000 случайных реализаций клинической эффективности.

Показатели смертности в модельной группе 1000 пациентов с COVID-19 составили в абсолютных числах 36 человек при использовании дексаметазона и 30 человек – при использовании тоцилизумаба. Показатели эффективности, полученные в результате моделирования на основе литературных источников, сопоставимы. Подтверждением этого служат результаты β -распределения, характеризующего вероятность плотности распределения (Рисунок 57).



Примечание: Кривые распределения для тоцилизумаба и дексаметазона сопоставимы по форме, пики кривых находятся на одном уровне

Рисунок 57 – Бета-распределение клинических исходов (показателя выздоровления) при терапии пациентов с COVID-19

Далее нами была проведена оценка форм выпуска сравниваемых ЛП и стоимость курса с учетом имеющихся рекомендаций по использованию данных ЛП в терапии тяжелых форм COVID-19 (Таблица 134).

Таблица 134 – Характеристика курса дексаметазона и тоцилизумаба при лечении COVID-19

<i>Показатели ЛП</i>	<i>Дексаметазон</i>	<i>Тоцилизумаб</i>
Разовая доза, мг	6	400
Длительность курса, дни	10	2
Курсовая доза, мг	60	800
Стоимость упаковки, руб.	71,63	19706,80
Лекарственная форма, форма выпуска	раствор для инъекций, 4 мг/мл, 1 мл – ампулы (10) / - пачка картонная	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл – флаконы (1)
Стоимость курса, руб.	107,45	78827,20

После проведения моделирования клинической эффективности дексаметазона и тоцилизумаба и определения стоимости курса каждого из них были рассчитаны фармакоэкономические показатели терапии (Таблица 135).

Таблица 135 – Показатели моделирования затрат и эффективности при использовании дексаметазона и тоцилизумаба в терапии пациентов с COVID-19 (в модельной группе 1000 пациентов)

<i>Показатели</i>	<i>Дексаметазон</i>	<i>Тоцилизумаб</i>
Количество пациентов с тяжелой степенью течения*, чел.	152,5	152,5
Количество пациентов с критической степенью течения*, чел.	10,85	10,25
Стоимость курса, руб.	107,45	78827,20
Суммарные затраты, руб.	107,45 (10,85+152,5)= 17 551,98	78827,20 (10,25+152,5)= 12 829 126,80
Показатель смертности (абс. число, пациенты)	36	30
Показатель выздоровления (абс. число, пациенты)	964	970
Показатель эффективности	0,964	0,970
Показатель «затраты-эффективность», CER	111,46	81 265,15
Стоимость дополнительной единицы эффективности при использовании альтернативной методики (тоцилизумаба), ICER	13 119 958,33 <i>(клинически более эффективная технология неприемлема)</i>	
<i>Примечание.</i> * – значения получены в результате Марковского моделирования процесса распределения пациентов по степеням тяжести COVID-19		

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) с небольшим преимуществом у тоцилизумаба.

Более эффективной схеме лечения соответствовали наиболее значительные прямые медицинские затраты, рассчитывались инкрементальные затраты на использование более дорогой методики лечения. ICER для тоцилизумаба составил 13 119 958,33, что означает необходимость дополнительных затрат в размере 13 млн. руб. для достижения 1 дополнительной единицы эффективности.

Полученные результаты с экономической точки зрения указывают на преимущество использования дексаметазона перед тоцилизумабом по показателю затрат на терапию при сопоставимом уровне эффективности. Однако, принимая во внимание, достаточное количество побочных эффектов сравниваемых лекарственных препаратов, а также количество и высокую значимость потенциальных лекарственных взаимодействий, а также учитывая полиморбидность пациентов с COVID-19, в арсенале лекарственного обеспечения медицинских организаций должен обязательно присутствовать не только дексаметазон, но и достаточное количество тоцилизумаба.

По данным электронного ресурса Drugs.com для дексаметазона выявлено 640 потенциальных взаимодействия, из которых 105 – опасные клинические взаимодействия, 485 – нежела-

тельные; для тоцилизумаба – 258 потенциальных взаимодействия, из которых 40 – опасные клинические взаимодействия, 211 – нежелательные (Рисунок 58).

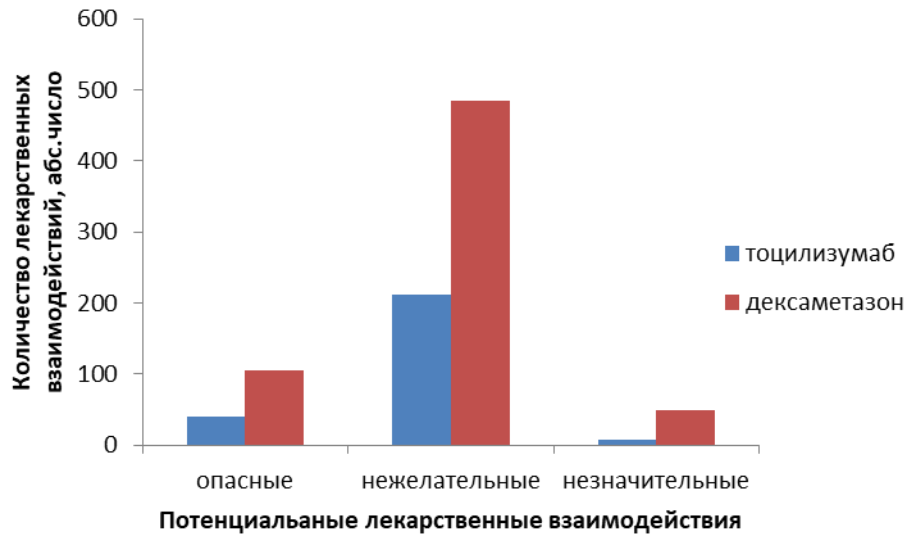


Рисунок 58 – Потенциальные лекарственные взаимодействия тоцилизумаба и дексаметазона (согласно данным специализированного сайта – Drugs.com. Know more. Be sure. URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/>)

Для дексаметазона количество потенциальных опасных и нежелательных взаимодействий превышает количество для тоцилизумаба. При назначении дексаметазона необходимо обращать внимание на использование фторхинолонов и амиодарона в терапии. Данные взаимодействия являются опасными и их следует избегать.

Определенную опасность представляет использование глюкокортикостероида дексаметазона при инфекционном процессе, способствуя развитию вторичной инфекции, суперинфекции. Однако данные, представленные в систематическом обзоре, посвященном использованию кортикостероида в лечении сепсиса, показывают отсутствие статистически значимого различия в частоте развития суперинфекции при использовании длительных низко-дозированных курсов глюкокортикостероидов (16,75% относительно 16,11%) [97].

2 сентября 2020 г. ВОЗ опубликовала руководство по применению кортикостероидов у пациентов с COVID-19. ВОЗ рекомендует системные кортикостероиды для лечения пациентов с тяжелой и критической (крайне тяжелой) формой COVID-19. При этом не рекомендуется использовать кортикостероиды при лечении пациентов с нетяжелыми формами COVID-19, так как это не приносит пользы и даже может оказаться вредным [342].

При использовании тоцилизумаба риск развития суперинфекции развивалась в два раза чаще по сравнению с контролем при использовании у пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ (54% относительно 26%) [309]. При этом статистически значимого изменения смертности в течение 28 дней в группе пациентов с суперинфекцией и без нее не было установлено.

Терапия кортикостероидами должна проводиться с особой осторожностью у пациентов с сахарным диабетом. Учитывая тот факт, среди пациентов с тяжелой степенью течения COVID-19, определенную часть занимают пациенты с сахарным диабетом, то при планировании закупок, а также бюджета необходимо учитывать наличие тоцилизумаба для стабилизации состояния пациентов с развившимся «цитокиновым штормом», у которых использование дексаметазона опасно.

На основании приведенных данных нами была составлена схема выбора тоцилизумаба и дексаметазона в зависимости от лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний (Рисунок 59).

9.7. Моделирование влияния тоцилизумаба на показатели смертности среди пациентов с тяжелыми формами COVID-19

Материалами для исследования послужили данные официальной статистики о количестве и проценте случаев COVID-19, о распределении пациентов по степеням тяжести, а также данные литературных источников относительно переходов пациентов между состояниями заболевания.

Для моделирования показателей течения COVID-19 были использованы линейные графы состояний, представляющие собой простые цепи Маркова и графически отражающие возможные переходы между состояниями. Граф является абстрактным представлением множества состояний (в нашем случае их шесть: состояние 1 – легкая степень; состояние 2 – средняя степень; состояние 3 – тяжелая степень; состояние 4 – критическая степень; состояние 5 – смерть и состояние 6 – выздоровление), а также связей между ними, представленными вероятностями переходов между состояниями. Граф состоит из 6 вершин, соответствующих возможным состояниям и ребер, каждое из которых представляет собой связь между состояниями (графически представляет возможный переход из одного состояния в другое).

В нашем случае граф является ориентированным, а связи между состояниями – направленными.

На основании графа состояний составлялась матрица переходов, которая содержит показатели вероятностей переходов между состояниями и необходима для моделирования и получения результатов. В строках матрицы помещаются вероятности событий (перехода из состояния i в состояние j), которые образуют полную группу, поэтому сумма вероятностей этих событий равна единице

В ходе моделирования исследовали гипотетическую когорту пациентов (1000 пациентов с COVID-19), которая находилась в начальном состоянии до исследования и распределялась в разные состояния: 80% – легкая степень (состояние 1), 15% – средняя степень (состояние 2) и 5% – тяжелая степень (состояние 3). С помощью вероятностей перехода между состояниями рассчитывали количество пациентов, находящихся в определенном состоянии.

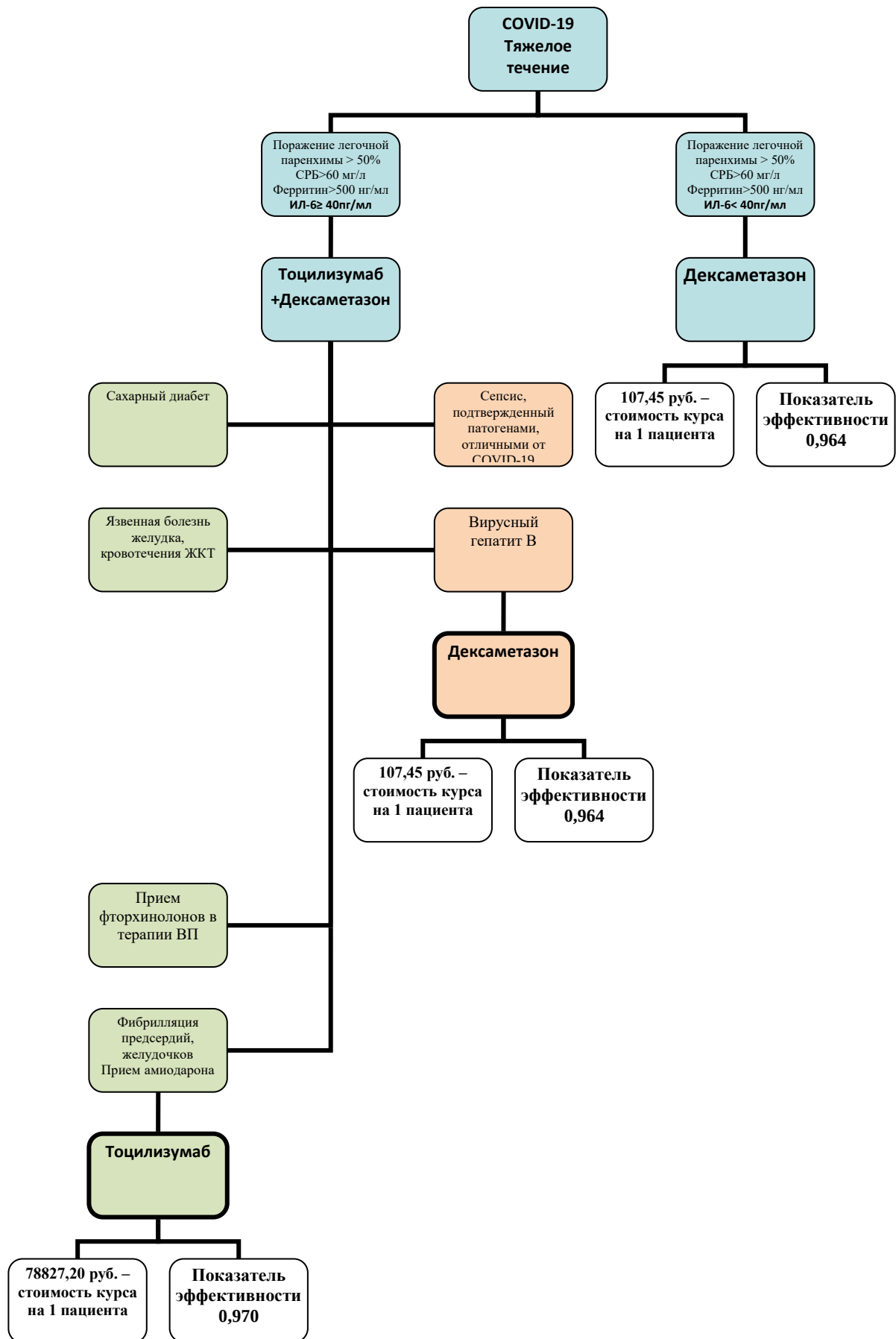


Рисунок 59 – Выбор фармакотерапии у пациентов с COVID-19.

Модели были разработаны с применением MS Excel 2010.

Вероятности смерти из состояния 2, соответствующего средне-тяжелой форме течения, были приняты на уровне 2,4%, из состояния 3, соответствующего тяжелой форме – на уровне 15%, из состояния 4, соответствующего критическому состоянию при заболевании – на уровне 60,5%.

На основании данных литературных источников о развитии течения COVID-19, а именно о переходе пациентов из одной степени тяжести в другую был составлен линейный граф состояний, представляющий собой цепь Маркова (Рисунок 60).

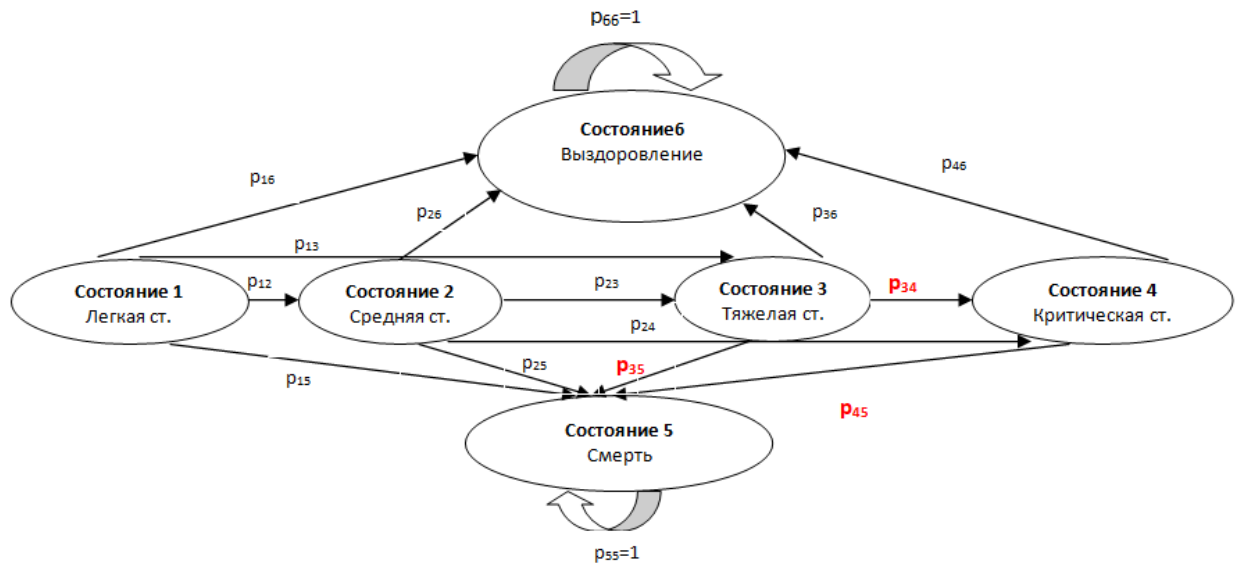


Рисунок 60 – Граф состояний, отражающий течение COVID19

В представленной графе выделено шесть возможных состояний, в которых пациенты могут находиться и переходить независимо от времени:

- 1) состояние 1 – легкая степень;
- 2) состояние 2 – средняя степень;
- 3) состояние 3 – тяжелая степень;
- 4) состояние 4 – критическая степень; и два терминальных состояния, из которых переходы в другие состояния невозможны:
- 5)_ состояние 5 – смерть,
- 6) состояние 6 – выздоровление (данное состояние является терминальным, т.к. заболевание относится к острым).

На основании представленного графа для моделирования показателя выздоровления и смертности составлены таблица переходов между состояниями (Таблица 136) и матрица переходов между состояниями (формула (54), на основании которой с использованием уравнения (1) выполнено моделирование.

Таблица 136 – Таблица переходов между состояниями при течении COVID-19

	Легкая степень -1	Средняя степень -2	Тяжелая степень -3	Критическая степень -4	Смерть -5	Выздо- рвление -6	Σ
Легкая степень -1	P_{11}	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{15}	P_{16}	1
Средняя степень -2	P_{21}	P_{22}	P_{23}	P_{24}	P_{25}	P_{26}	1
Тяжелая степень -3	P_{31}	P_{32}	P_{33}	P_{34}	P_{35}	P_{36}	1
Критическая степень -4	P_{41}	P_{42}	P_{43}	P_{44}	P_{45}	P_{46}	1
Смерть -5	P_{51}	P_{52}	P_{53}	P_{54}	P_{55}	P_{56}	1
Выздоровление -6	P_{61}	P_{62}	P_{63}	P_{64}	P_{65}	P_{66}	1

$$\begin{pmatrix}
 0 & 0,2 & 0,1 & 0 & 0 & 0,7 \\
 0 & 0 & 0,15 & 0,05 & 0,024 & 0,776 \\
 0 & 0 & 0 & 0,1 & 0,15 & 0,75 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0,605 & 0,395 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1
 \end{pmatrix} \quad (54)$$

Перемещения между состояниями характеризуются вероятностями перехода (перехода из состояния i (номер строки) в состояние j (номер столбца), которые представлены формулой (54).

Таким образом, при использовании на входе модельной группы в 1000 пациентов, распределяющихся изначально согласно данным статистики как 80% – легкая степень, 15% – средняя степень, 5% – тяжелая степень, получаем на выходе смертность в абсолютном показателе – 54 пациента (показатель смертности при заданных вероятностях переходов между состояниями составляет 5,4%).

Назначение тоцилизумаба предполагается только при тяжелых и критических состояниях, когда отмечается «цитокиновый шторм». Его использование приводит к снижению показателя смертности и перехода в критическое состояние. Улучшение при использовании тоцилизумаба отмечалось на уровне 91% и 67% (два ретроспективных исследования). Таким образом, ключевыми показателями, изменяющимися в матрице переходов при назначении тоцилизумаба, являются p_{34} (переход «тяжелая степень – критическая состояние»), p_{35} (переход «тяжелая степень – смерть») и p_{45} (переход «критическое состояние – смерть»). При улучшении этих показателей всего на 10% матрица переходов приобретает следующий вид (формула (55)).

$$\begin{array}{cccccc}
 0 & 0,2 & 0,1 & 0 & 0 & 0,7 \\
 0 & 0 & 0,15 & 0,05 & 0,224 & 0,776 \\
 0 & 0 & 0 & \mathbf{0,09} & \mathbf{0,135} & 0,825 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \mathbf{0,54} & 0,46 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1
 \end{array} \quad (55)$$

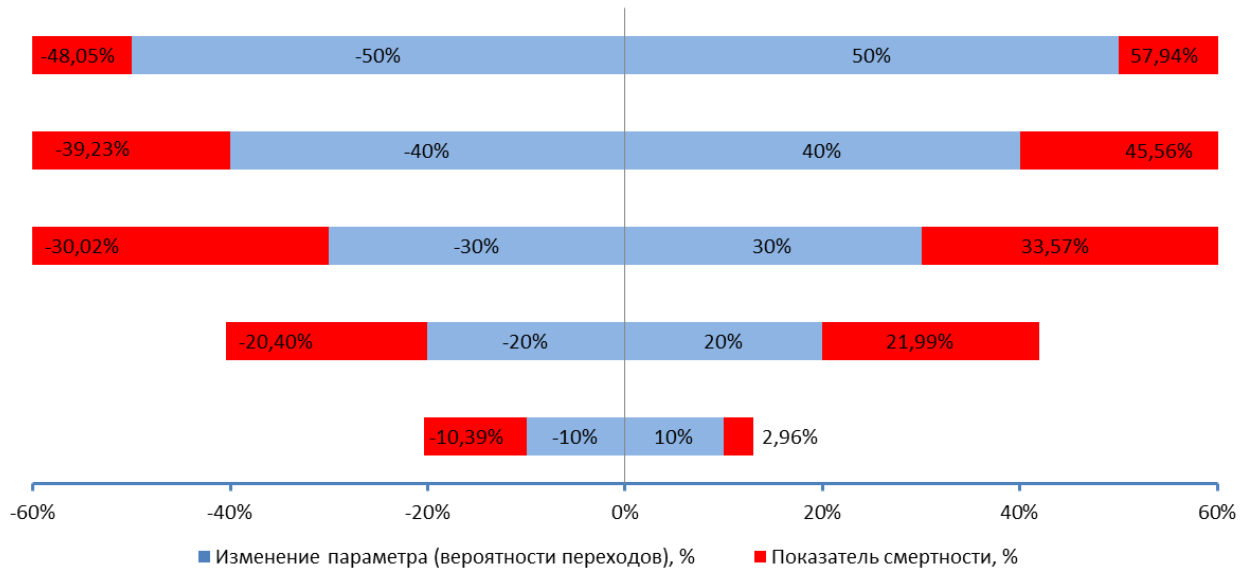
При использовании на входе модельной группы в 1000 пациентов, распределяющихся изначально согласно данным статистики как 80% – легкая степень, 15% – средняя степень, 5% – тяжелая степень, получаем на выходе смертность в абсолютном показателе – 48 пациентов (показатель смертности при заданных вероятностях переходов между состояниями составляет 4,8%), что в 1,13 раз меньше исходной ситуации.

На следующем этапе был выполнен анализ чувствительности, который демонстрирует, как меняются итоговые показатели модели на выходе (анализируемый показатель – показатель смертности) при одновременном изменении p_{34} (переход «тяжелая степень – критическая состояние»), p_{35} (переход «тяжелая степень – смерть») и p_{45} (переход «критическое состояние – смерть»). Параметры изменения были выбраны в диапазоне $\pm 50\%$ с шагом в 10% (Таблица 137, Рисунок 61).

Таблица 137 – Результаты детерминированного анализа чувствительности (трехфакторный) графа состояний (1000 пациентов), отражающего течение COVID19 (изменяемые показатели – изменения p_{34} (переход «тяжелая степень – критическая состояние»), p_{35} (переход «тяжелая степень – смерть») и p_{45} (переход «критическое состояние – смерть»))

Шаговый интервал анализа	-/+10%			-/+20%			-/+30%			-/+40%			-/+50%		
Диапазон изменения вероятностей переходов	p_{34}	p_{35}	p_{45}	p_{34}	p_{35}	p_{45}	p_{34}	p_{35}	p_{45}	p_{34}	p_{35}	p_{45}	p_{34}	p_{35}	p_{45}
	[0,09 – 0,11]	[0,135 – 0,165]	[0,5445 – 0,6655]	[0,08 – 0,12]	[0,12 – 0,18]	[0,484 – 0,726]	[0,07 – 0,13]	[0,105 – 0,195]	[0,4235 – 0,7865]	[0,06 – 0,14]	[0,09 – 0,21]	[0,363 – 0,847]	[0,05 – 0,15]	[0,075 – 0,225]	[0,3025 – 0,9075]
Изменение показателя смертности на выходе модели (абсолютные показатели)	[48 – 56]			[43 – 66]			[38 – 72]			[33 – 79]			[28 – 85]		
Изменение показателя смертности на выходе модели, (%)	-10,39% – 2,96%			-20,40% – 21,99%			-30,02% – 33,57%			-39,23% – 45,56%			-48,05% – 57,94%		

В результате расчетов было получено, что снижение вероятностей p_{34} , p_{35} и p_{45} на 10% приводит к такому же уменьшению показателя смертности (на 10,39%) (Рисунок 61).



Примечание. Изменяемые показатели – изменения р34 (переход «тяжелая степень – критическая состояние»), р35 (переход «тяжелая степень – смерть») и р45 (переход «критическое состояние – смерть»))

Рисунок 61 – Результаты детерминированного анализа чувствительности показателей графа состояний (1000 пациентов), отражающего течение COVID-19 (Диаграмма Торнадо)

Развитие «цитокинового шторма», одно из ключевых значений в котором имеет повышение уровня ИЛ-6 характерно для пациентов с тяжелым течением COVID-19. В исследовании, проводимом Wan S. с коллегами, было обнаружено, что уровень ИЛ-6 выше нормы только у трети пациентов с легкой формой COVID-19, но у пациентов с тяжелым течением заболевания данный показатель повышен у 76%. Данный факт указывает на корреляцию показателя тяжести заболевания и уровня ИЛ-6. Использование тоцилизумаба в клинической практике при повышенном уровне ИЛ-6 у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 имеет единичные случаи, в которых демонстрируется нормализация показателя интерлейкина 6 и стабилизации клинического состояния без усугубления течения заболевания [243]. Поэтому определение показателя ИЛ-6 у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 может стать перспективным направлением в снижении количества тяжелых и критических случаев, и как следствие, показателя смертности.

Заключение. COVID-2019 представляет собой глобальную проблему медико-социального характера, сопряженную со значительным негативным влиянием на экономику. Течение COVID-19 характеризуется быстрым прогрессированием, что приводит к развитию тяжелых форм и повышению показателя смертности. Сопутствующие заболевания, особенно артериальная гипертензия и сахарный диабет, усугубляют течение инфекционного процесса. Сосудистые заболевания как фактор риска тяжелого течения COVID-19 и повышения показателя смертности отмечаются во многих исследованиях. Для лечения COVID-19 используются раз-

личные группы ЛП, но имеющиеся сведения о результатах терапии не позволяют утверждать о наличии высокой клинической эффективности или неэффективности ЛП.

Лечение заболевания сопряжено со значительными затратами на терапию. Медицинская помощь пациентам с COVID-19 осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (в ред. от 27.03.2020 и от 02.04.2020) в виде скорой, первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи в медицинских организациях и их структурных подразделениях, а также в амбулаторных условиях (на дому). Стоимость 1 законченного случая госпитализации пациента с COVID-19 составляет для легкой степени – 60 000 руб., для среднетяжелой – 140 000 руб., для тяжелой – 202 000 руб. Также дополнительные затраты сопряжены с тестированием на COVID-19 – 1 200 руб., с ЭКМО – 517 993 руб. (306 602,35 руб. – первые сутки; 211 391,01 руб. – с 2-х по 10-е сутки), с острым диализом – 157 370 руб. Основная доля затрат приходится на лекарственные препараты. 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%-го ДИ ОЭ и ПАЭ как для фавипиравира, так и для ремдесивира попадают в область статистической незначимости.

Тяжелые и критические формы COVID-19 характеризуются развитием «цитокинового шторма», который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. Поэтому одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение концентрации провоспалительных цитокинов и нивелирование их действия на организм пациента.

Следствием «цитокинового шторма» может стать развитие нарушений свертывания. В начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома. ДВС-синдром развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Он встречается лишь у 0,6% выживших больных и в 71,4% у умерших больных. Развитие гиперкоагуляции сопряжено с риском развития тромботических осложнений. Частота тромбо-

тических осложнений колеблется по данным разных наблюдений от 8 до 27%, клинически они проявляются ТЭЛА, ТГВ, ишемическим инсультом, острым коронарным синдромом. Данное обстоятельство сопряжено с необходимостью проведения антитромботической терапии у всех госпитализированных пациентов.

В ходе проведенного анализа установлено, что наибольшие показатели эффективности имеет ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, далее следует системный глюкокортикостероид дексаметазон. Показатель АтЭ и значения 95%-го ДИ для обоих ЛП оказался статистически значимым. Показатели ОЭ и ПАЭ также выше для тоцилизумаба, однако 95%-й ДИ этих показателей попадают в область статистически не значимых значений, что требует дополнительных подтверждений их эффективности. Выбор ЛП должен осуществляться исходя из состояния пациента, сопутствующих заболеваний и используемых в терапии ЛП с целью минимизации риска нежелательных межлекарственных взаимодействий. Для ингибитора ИЛ-1 анакинры на фоне самой низкой эффективности среди сравниваемых ЛП установлена высокая эффективность для пациентов с сопутствующими гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом, что делает ее препаратом выбора среди пациентов с данными состояниями и заболеваниями при развитии «цитокинового шторма».

Сравнительный анализ для тоцилизумаба и дексаметазона по влиянию на показатель выживаемости в течение 28 дней, показал, что по данным опубликованных исследований использование дексаметазона увеличивает вероятность выживания на 3,1%, тоцилизумаба – 22,5%. АтЭ для дексаметазона составила 3,1% (95%-й ДИ 0,9–5,3%) и 56,6% (95%-й ДИ 47,5–65,8%) – для тоцилизумаба. Данный показатель является статистически значимым для обоих исследуемых ЛП. ОЭ составила 1,04 (95%-й ДИ от 0,040 до 2,042) для дексаметазона и 1,66 (95%-й ДИ 0,400–2,917) для тоцилизумаба. Нижние границы 95%-го ДИ для обоих лекарственных препаратов попадают в область значений меньше 1, что не позволяет говорить о статистической значимости. ПАЭ для дексаметазона составила 1,0% (95%-й ДИ от минус 0,6% до 2,6%), для тоцилизумаба – 16,5% (95%-й ДИ от минус 0,7% до 33,7%). Нижние границы 95%-го ДИ для обоих лекарственных препаратов попадают в область отрицательных значений, что в свою очередь не позволяет утверждать о статистической значимости данного показателя.

Также были рассчитан среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод по сравнению с контрольной группой показателя (NNT). NNT (дексаметазон) – 32; NNT (тоцилизумаб) – 4.

Показатели смертности при использовании анализируемых лекарственных препаратов по данным Марковского моделирования составили 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) с небольшим преимуществом у 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. В частности, терапия дексаметазоном должна проводиться с особой осторожностью у пациентов с сахарным диабетом. Учитывая тот факт, что среди пациентов с тяжелой степенью течения COVID-19, определенную часть занимают пациенты с сахарным диабетом, то при планировании закупок, а также бюджета необходимо учитывать наличие тоцилизумаба для стабилизации состояния пациентов с развившимся «цитокиновым штормом», у которых использование дексаметазона опасно. Также тоцилизумаб является препаратом выбора у пациентов с язвенной болезнью желудка, кровотечениями ЖКТ, а также на фоне приема фторхинолов и амиодарона. Дексаметазон же будет препаратом выбора у пациентов с вирусным гепатитом В и сепсисом, вызванным патогенами, отличными от COVID – 19.

Снижение темпов перехода в критическое состояние при COVID-19 приводит к снижению показателя смертности в одинаковом проценте. Так, результаты исследований влияния тоцилизумаба, демонстрирующие снижение частоты развития критических состояний и как следствие показателя смертности, являются обнадеживающими [252; 358; 349]. Показатели безопасности и эффективности данного ЛП требует дополнительных подтверждений. Однозначно об эффективности/неэффективности и безопасности тоцилизумаба в терапии пациентов при тяжелых и критических степенях течения COVID-19 можно будет говорить по результатам клинических исследований.

Глава 10. ЭЛЕКТРОННЫЕ ПРОГРАММНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОТЕРАПИИ. МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ

В ходе исследования на основании разработанной методологии комплексной оценки потребления ЛП были созданы программы для ЭВМ (приложение М).

1. Программа для оценки влияния факторов риска (программа для ЭВМ). Данный программный модуль основан на методах атрибутивной статистики. Его основой является таблица сопряженности. Пользователь на основании имеющихся у него данных по воздействию факторов риска распределяет количественные данные по четырем имеющимся ячейкам (Рисунок 62). Строки таблицы сопряженности соответствуют значениям одной переменной (воздействие изучаемого фактора), столбцы – значениям другой переменной (событие, к которому привел или не привел изучаемый фактор). На пересечении строки и столбца указывается частота совместного появления соответствующих значений двух признаков (фактор воздействовал и привел к наступлению события; фактор воздействовал и не привел к наступлению этого события; фактор не воздействовал, но событие наступило; фактор не воздействовал, и событие не наступило. Именно так проводится сравнение с контрольной группой или группой сравнения, например, нового метода лечения, нового лекарственного препарата. Зачастую медико-биологические исследования ставят своей целью установить статистическую взаимосвязь между изучаемым методом, признаком, фактором и наступлением исследуемого события (выздоровление, усугубление течения заболевания, улучшение состояния и т.д.).

	Событие наступило (1)	Событие не наступило (0)	Всего
Фактор воздействует (1)			A + B
Фактор отсутствует (0)			C + D
Всего	A + C	B + D	A+B+C+D
ТАБЛИЦА СОПРЯЖЕННОСТИ			

Рисунок 62 – Интерфейс программы для оценки влияния факторов риска

В таблицах сопряженности могут быть представлены как абсолютные, так и относительные частоты (в долях или процентах). Относительные частоты могут рассчитываться по отношению: к маргинальной частоте по строке; к маргинальной частоте по столбцу; к объему выборки.

Сумма частот по строке называется маргинальной частотой строки; сумма частот по столбцу – маргинальной частотой столбца. Сумма маргинальных частот равна объему выборки n ; их распределение представляет собой одномерное распределение переменной, образующей строки или столбцы таблицы.

Далее программа самостоятельно проводит анализ, определяя, статистически значимо/не значимо влияние фактора риска.

Данный программный модуль способен оптимизировать работу эпидемиологов, организаторов здравоохранения.

2. 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 (Рисунок 63).

Рисунок 63 – Интерфейс программы для распределения ЛП по уровням клинической эффективности

Входными данными, заносимыми пользователем, являются наименования ЛП или схем фармакотерапии (могут иметь условные названия, например, 1, ... , n); количество назначений каждого из анализируемых ЛП или схем (абс. число); количество положительных исходов, полученных в результате использования ЛП или схемы фармакотерапии (абс. число). Значения клинической эффективности, определяемые как отношение количества положительных исходов к общему количеству назначений, рассчитываются автоматически. При нажатии клавиши «рассчитать» проводится упорядочивание клинической эффективности от большей к меньшей.

Далее в графу «Введите N» пользователем заносится цифра, обозначающая количество уровней, на которое следует распределить имеющее множество анализируемых ЛП или схем (Рисунок 64).

The screenshot shows a software window titled 'Введите N'. At the top is a text input field. Below it is a table with two columns: 'Уровень клин.э.эффект.' and 'Наименование'. The first row of the table is highlighted in blue. Below the table are two buttons: 'Рассчитать распр.' and 'Очистить'.

Рисунок 64 – Интерфейс программы для распределения ЛП по уровням клинической эффективности при введении количества уровней (N)

Программа после нажатия клавиши «Рассчитать распр.» автоматически распределяет от более высокого к более низкому уровню по значению весовых коэффициентов множество ЛП или схем лечения.

Данный программный модуль может использоваться клиническими фармакологами, организаторами здравоохранения планировании лекарственного обеспечения.

3. 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) (Рисунок 65).

В основе алгоритма реализации программы для ЭВМ лежат 13 последовательных стадий:

- 1) количество назначений каждого ЛП (A_1),
- 2) частота назначений ($A_1/\Sigma A$),
- 3) количество положительных клинических эффектов (B_1),
- 4) частота положительных клинических эффектов ($B_1/\Sigma A_1$),
- 5) затраты на ЛП (C_1),
- 6) суммарные затраты в расчетный период ($C_1 \times A_1$),
- 7) средние затраты на ЛП ($C_1 \times A_1 / \Sigma A$),

- 8) дополнительные затраты при неэффективности ЛП ($D1$),
 9) затраты при отрицательных клинических эффектах ЛП ($C1 + D1$),
 10) средневзвешенные затраты при отрицательных клинических эффектах ($C1 + D1$) $\times(1 - B1/A1)$,
 11) стоимость схемы с учетом вероятности наступления различных клинических эффектов ($C1 \times A1/\Sigma A$) $+$ (($C1 + D1$) $\times(1 - B1/A1)$),
 12) клиническая эффективность лечения болезни в стационаре $\Sigma(A1/\Sigma A \times B1/A1)$,
 13) экономическая составляющая лечения

$$\Sigma(C1 \times A1/\Sigma A) + ((C1 + D1) \times (1 - B1/A1))/n,$$

где n – количество изначально назначенных (стартовых) ЛП (схем).

Стоимость схемы лечения							
	Средняя доза (г, мг, ЕД)	Кратность	Длительность	Стоимость флакона, упаковки	Кол-во доз во флаконе, упаковке	Цена 1 дозы	Средняя стоимость курса схем

Оценка средней стоимости терапии						
	Количество пол.эффектов	Частота пол.эффектов	Стоимость схемы	Суммарные затраты	Ср.затраты на лечение в стац	Доп.затраты при неэффе.схемы

Рисунок 65 – Интерфейс программы для оценки эффективности терапии

Пользователем заносятся данные по количеству назначений (абс. число), количеству положительных клинических эффектов от назначенных ЛП (абс. число), затраты на ЛП (руб.), дополнительные затраты при неэффективности изначально назначенного ЛП (руб.). Остальные параметры рассчитываются автоматически. Итогом являются формирование таких показателей, как «Клиническая составляющая терапии» и «Экономическая составляющая терапии». Клиническая составляющая терапии выражается в процентах (%) и показывает эффективность тера-

пии заболевания в стационаре, МО, городе или регионе за расчетный период. Экономическая составляющая демонстрирует средние затраты на 1 случай исследуемого заболевания с учетом как положительных, так и отрицательных клинических эффектов, наступление которых было сопряжено с дополнительными затратами для достижения улучшения состояния пациента. Экономическая эффективность выражается в рублях.

Данный программный модуль позволяет рассчитать среднюю стоимость курса ЛП или схемы терапии, учитывая такие данные, как средняя доза, кратность применения, длительность применения, стоимость флакона или упаковки, количество доз во флаконе или упаковке, цена 1 дозы. Также данные по расчету средней стоимости курса фармакотерапии можно перенести в Excel для последующей работы.

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 (56), (57)).

$$П = n \times P_d \times (P_e - P_{ci} - P_{int}) \times 365 \times DDD, \quad (56)$$

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

При расчете потребности в ЛП на уровне стационара целесообразно учитывать частоту побочных эффектов, частоту случаев непереносимости и данные фармакоэпидемиологического анализа (формула (57)).

$$П = n \times (P_e - P_{ci} - P_{int}) \times N, \quad (57)$$

где

П - 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 нозологией с учетом тенденции изменения количества случаев заболевания в популяции за 5 последних лет с учетом линии тренда)

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

Pci (contra-indication) - доля пациентов, имеющих противопоказания к использованию (согласно фармакоэпидемиологическим данным, литературным данным)

Pint (intolerance) - доля пациентов, имеющих непереносимость (согласно фармакоэпидемиологическим данным, литературным данным)

N – средневзвешенный показатель потребления в отчетном (анализируемом) периоде (с учетом лучшей практики использования) (Таблица 138).

Таблица 138 – Данные о фактическом потреблении ЛП в стационаре

<i>№ истории болезни</i>	<i>Разовая доза</i>	<i>Частота приема</i>	<i>Длительность приема</i>	<i>Курсовая доза ($РД \times ЧП \times ДП$)</i>
xxxx	$РД_1$	$ЧП_1$	$ДП_1$	$КД_1$
xxxx	...	...	...	...
xxxx	$РД_n$	$ЧП_n$	$ДП_n$	$КД_n$
				$\Sigma=N$ (средневзвешенный показатель потребления в отчетном (анализируемом) периоде)

Данная формула апробирована для расчета потребности в рофлумиласте для пациентов, страдающих ХОБЛ, на федеральном и региональном уровнях, а также для расчета потребности в левофлоксацине для стационара муниципального уровня подчинения. Результаты представлены в **приложении II**.

Заключение по главе. На основании представленных в исследовании методик предложены компьютерные модули в виде программ для ЭВМ, позволяющие оценить роль различных факторов в развитии и течении заболевания, распределить исследуемые ЛП или схемы терапии по уровням клинической эффективности, а также оценить клиническую и экономическую эффективность фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 [70]. 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. [18].

По данным Росстата, количество болезней органов дыхания 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. [18], что позволяет использовать данную группу заболеваний для анализа и моделирования системы лекарственного обеспечения.

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 использования результаты использования могут отличаться от результатов клинических исследований.

Разработка подходов к фармакотерапии с учетом клинико-экономических составляющих является актуальной задачей здравоохранения [47, 48]. Использование ОМТ в здравоохранении направлено на рациональное распределение денежных средств для достижения максимально возможных клинических результатов.

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.

В связи с этим, в данной работе поставлена цель 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.

Был проведен анализ 4526 объектов исследования. Анализ включал ретроспективное исследование данных историй болезни пациентов, госпитализированных в стационар, по поводу острого бронхита с бронхоспазмом (2519 историй болезни), БА (608 историй болезни), ХОБЛ (166 историй болезни), ВП (117 историй болезни). Для анализа результатов АМТ при использовании данных клинико-микробиологического мониторинга было проведено проспективное наблюдение 48 пациентов, госпитализированных с ВП в стационар МО. В ходе проспективного наблюдения 172 пациентов в возрасте от 18 до 30 лет, находящиеся на стационарном лечении с подтвержденным диагнозом ВП, проводился анализ этиологических инфекционных агентов.

Материалами для исследования также служили данные по выделению патогенов, являющихся причиной бронхолегочных заболеваний. Данные получены Нижегородским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. И. Н. Блохиной (соглашение о сотрудничестве между ННИЭМ им. И. Н. Блохиной и НижГМА от 01.12.2015). Предоставлены данные по 828 объектам исследования.

В работе использованы результаты обследования 701 ребенка г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области в возрасте от 15 дней до 16 лет с рентгенологически и клинически подтвержденными диагнозами: ВП, ОБ. В контрольную группу входили 127 практически здоровых детей разных возрастов.

Материалом для анализа послужили результаты одномоментного аналитического исследования врачей относительно АБТ острого бронхита с бронхоспазмом у детей в условиях стационара (68 анкет).

В ходе статистической обработки данных использовались методы атрибутивной статистики и классической вариационной статистики. При сравнении количественных переменных для независимых выборок использовался t-критерий Стьюдента, для зависимых выборок – парный t-критерий. Для сравнения совокупностей по качественным признакам использовался критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона с поправкой на правдоподобие. Различия считались значимыми при значении $p < 0,05$. Методики атрибутивной статистики включали в себя определение абсолютного риска / абсолютной эффективности, атрибутивного риска / атрибутивной эффективности, относительного риска / относительной эффективности, популяционного атрибутивного риска / популяционной атрибутивной эффективности с соответствующими стандартными ошибками и 95%ДИ.

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 ЛП или заменой схемы лечения использовался метод моделирования «дерево решений». На основе данного метода была создана программа для ЭВМ для оценки фармакотерапии. Для распределения ЛП 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.

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 66). 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.

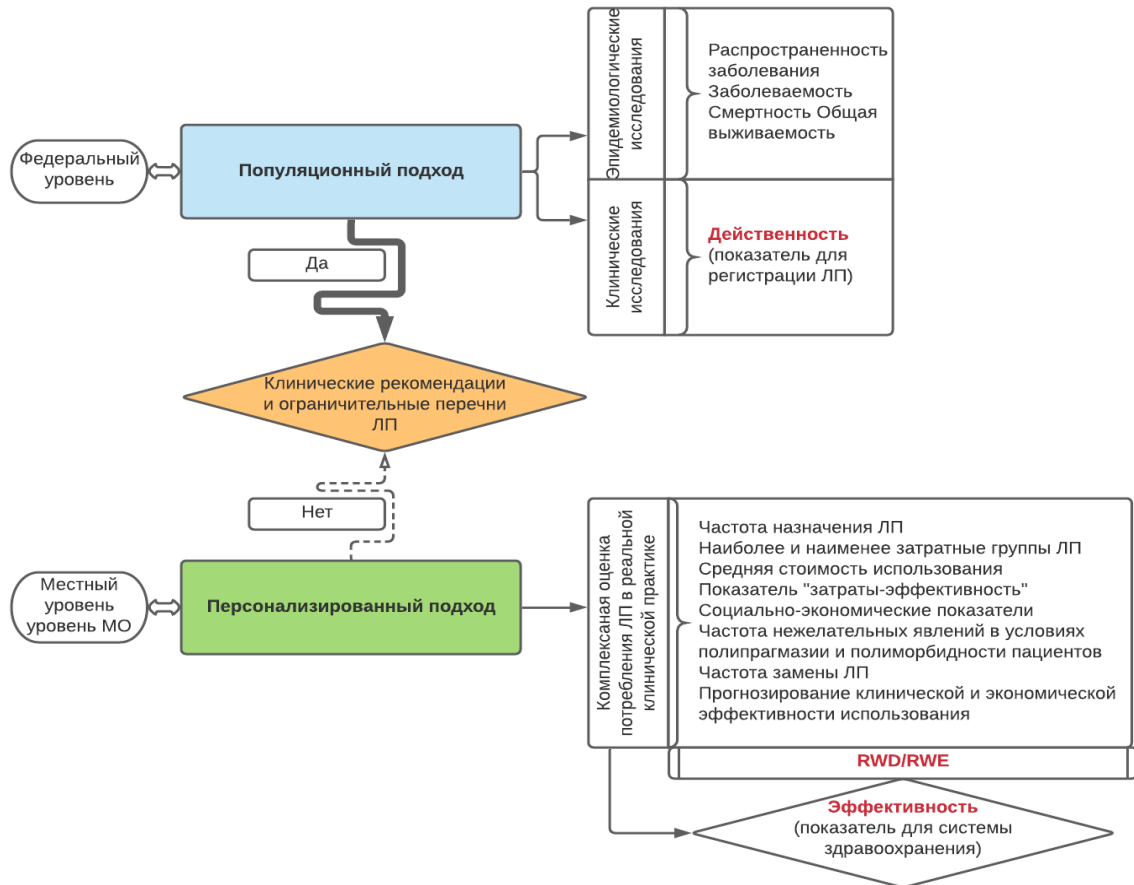


Рисунок 66. Подходы формирования клинических рекомендаций и ограничительных перечней ЛП

На основании проведенного исследования и полученных результатов были разработаны этапы и критерии комплексной оценки потребления ЛП с целью последующей оптимизации назначения и использования ЛП, формирования оптимальных перечней ЛП и прогнозирования потребности в ЛП (Таблица 139).

Таблица 139 - 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
Результат: ЛП с оптимальными клинико-экономическими характеристиками, включая отсроченные социально-экономические эффекты Обоснование для включения/исключения ЛП в ограничительные перечни и клинические рекомендации		

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 (рисунок 67).

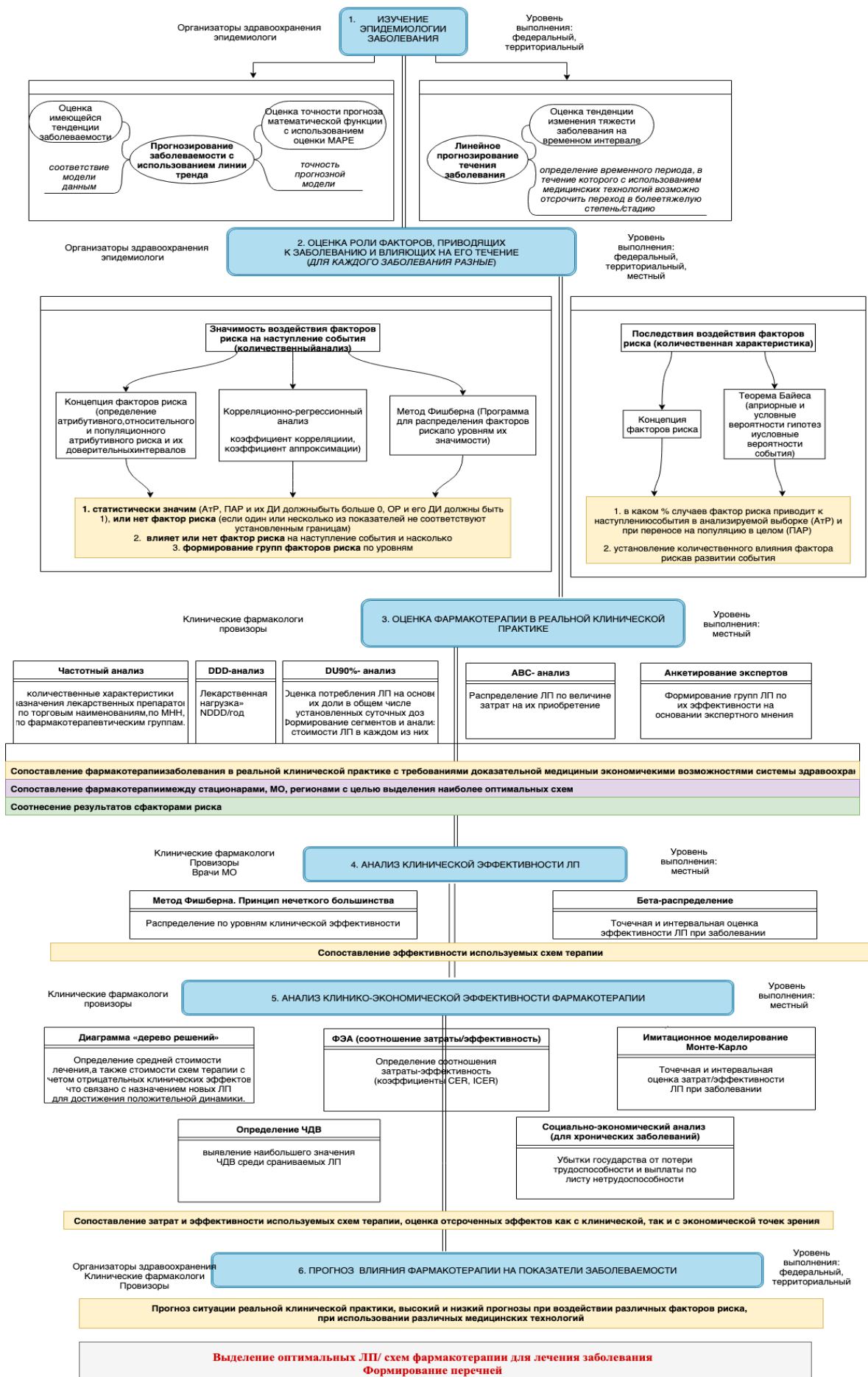


Рисунок 67 – Схема комплексной оценки потребления ЛП

На каждом из этапов комплексной оценки используются определенные математико-статистические методы, дающие объективные результаты (рисунок 68).

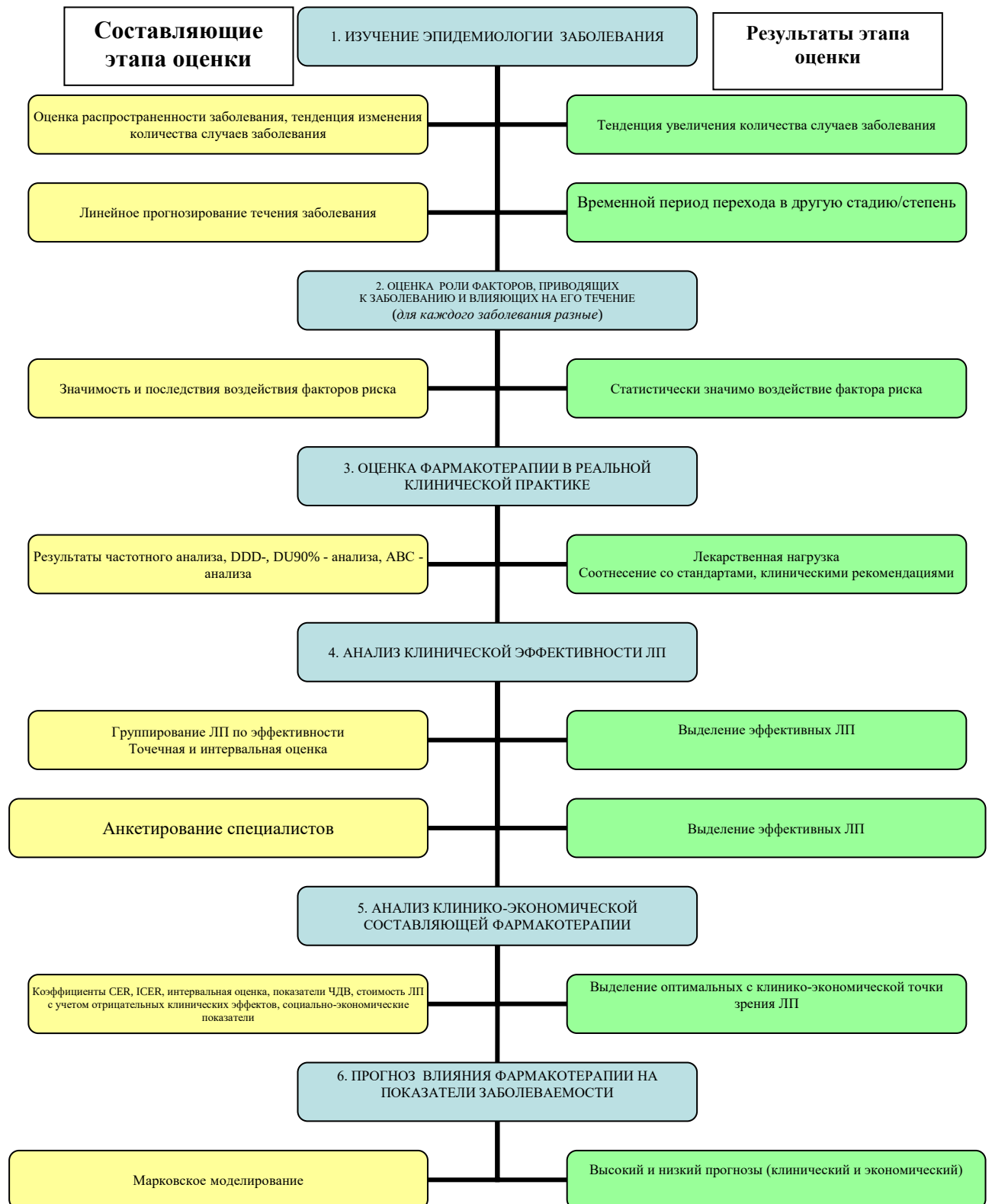


Рисунок 68 - Составляющие этапов и результаты комплексной оценки потребления ЛП.

Предложенные методологические основы комплексной оценки могут быть использованы для различных заболеваний (Таблица 140).

Проведение комплексной оценки позволяет получить полную картину анализа терапии заболевания. На первом этапе проводится определение значимости заболевания в популяции,

анализ статистических данных и прогноз развития заболевания по годам (когда ожидать подъема заболеваемости, например, для различных штаммов гриппа).

Предлагаемая оценка течения заболевания (временной прогноз ухудшения состояния, перехода в более тяжелую форму) может применяться только для хронических заболеваний. Данный метод позволяет получить результаты в виде временного интервала, в течение которого можно замедлить прогрессирование заболевания при выборе рационального лечения.

На втором этапе предлагается исследование роли факторов, влияющих на течение заболевания. Именно знание факторов, влияющих на развитие заболевания или его переход в более тяжелую стадию/ степень, является важнейшей основой для рациональной фармакотерапии. Если, например, неизвестна этиологическая структура внебольничной или госпитальной пневмонии, то невозможно правильно выбрать стартовые антимикробные ЛП, не увеличив при этом лекарственную нагрузку на пациентов, время пребывания в стационаре и затраты на лечение. БАК-анализ выполняется далеко не во всех стационарах. Но и до его результатов необходимо 48-72 часа, и стартовая терапия назначается без его результатов. Впервые предложен метод Фишберна для распределения факторов риска (на примере этиологических агентов ВП) по уровням значимости, позволяющем имеющееся множество распределить на группы (уровни) значимости, количество которых выбирает исследователь. Предлагаемые методики атрибутивной статистики универсальны. Их можно применять и для острых, и для хронических заболеваний. Они позволяют получить ответы на вопросы: значимы/не значимы факторы и, как количественно они влияют. Использование нескольких методов повышает точность анализа. Предложено считать статистически значимым влияние фактора риска, если атрибутивный, носительный и популяционный атрибутивный риски, а также их доверительные интервалы являются статистически значимыми. Методы можно применять выборочно (1, 2 или комплексно). В итоге получаем качественную и количественную оценку влияния факторов риска, получаем те факторы, на которые нужно больше обращать внимание или можно опустить при выборе рациональной фармакотерапии.

Далее на 3-м этапе проводится анализ фармакотерапии в реальной клинической практике, сопоставление со стандартами. Классический фармакоэпидемиологический анализ (DDD –, DU90% -анализ, ABC). Данные результаты чрезвычайно важны, так как позволяют сравнить, сопоставить лечение в стационарах, между регионами и т.д. Данный результат дает количественные показатели потребления ЛП и расходования денежных средств, но не дает результатов об эффективности (клинической).

На 4-ом этапе проводится оценка клинической эффективности фармакотерапии; на пятом этапе - клинико-экономическая оценка фармакотерапии.

На последнем, шестом этапе предложено моделирование, прогнозирование влияния схем фармакотерапии (использующихся в реальной клинической практике, а также выбранных

по итогам оценки потребления ЛП), на течение заболевания и показатели заболеваемости в целом. Данный этап подходит для хронических заболеваний или для таких острых, которые переходят в хронические без должного лечения, как, например, острый бронхит с бронхоспазмом у детей переходит в БА. Марковское моделирование позволяет оценить и показатели заболеваемости, и эффективность (как клиническую, так и экономическую) при различных схемах лечения.

Таким образом, могут быть использованы либо все этапы оценки для получения полной картины развития и течения заболевания от выбора фармакотерапии, либо выборочно, например, когда решается вопрос о включении дополнительного ЛП в схемы терапии (таблица 140).

Таблица 140- 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
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. Модели с коэффициентом детерминации выше 80% являются достаточно хорошими (коэффициент корреляции превышает 90%). 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).		1. 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
2. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРОВ РИСКА, 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)	Оценка воздействия на факторы риска с помощью медицинских технологий (фармакотерапии)

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 нет фактор риска (если один или несколько из показателей не соответствуют установленным границам) Корреляционно-регрессионный анализ (коэффициент корреляции и коэффициент аппроксимации) Вывод: влияет или нет фактор риска на наступление события и насколько Метод Фишберна (Программа для распределения факторов риска по уровням их значимости) Вывод: формирование групп факторов риска по уровням		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) Теорема Байеса (априорные и условные вероятности гипотез и условные вероятности события) Вывод: установление количественного влияния фактора риска в развитии события		Марковское моделирование (п.6)
Результат необходим для выбора оптимальной фармакотерапии, а также с целью снижения лекарственной нагрузки. Как соотносятся результаты с прогнозированием перехода заболевания в более тяжелую степень/стадию				
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, по МНН, по фармакотерапевтическим группам.	Лекарственная нагрузка» NDDD/год	Оценка потребления ЛП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз	Распределение ЛП по величине затрат на их приобретение	Определение эффективных ЛП согласно экспертному мнению
		Формирование сегментов и анализ стоимости ЛП в каждом из них		
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/эффектив-	Имитационное моделирование Монте-Карло	Определение ЧДВ	Социально-экономический анализ (для хронических заболе-

	ность)			ваний)
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 как с клинической, так и с экономической точек зрения				
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).

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 [43]. 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 современном этапе развития здравоохранения. Результаты, полученные в итоге такой оценки, могут являться 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) [51, 52]. 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, заболева-

ний 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 69).



Рисунок 69. 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 практики. 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.

Формула прогнозирования потребности в ЛП апробирована на примере расчета потребности в рофлумастине для пациентов, страдающих ХОБЛ, на федеральном и региональном

уровнях, а также для расчета потребности в АМП (левофлоксацин) для терапии ВП на уровне стационара. При расчете потребности на федеральном уровне использовали такие показатели, как размер популяции (население страны), заболеваемость БОД (данным Росстата, на 100 000 человек), доля ХОБЛ в общей структуре БОД (данные Резолюции Круглого стола «Проблема легочных заболеваний в России», Москва, 29 ноября 2019 года), доля пациентов, имеющих показания к лечению, доля пациентов, имеющих противопоказания к использованию, доля пациентов, имеющих непереносимость (данные литературных источников). В качестве средней суточной дозы использовали показатель DDD. При расчете потребности в левофлоксацине на уровне стационара учитывали средневзвешенный показатель потребления АМП в отчетном периоде (с учетом лучшей практики использования).

Болезни органов дыхания широко распространены в популяции, отмечается увеличение случаев заболеваемости. Оптимизация выбора и назначения ЛП имеет ключевое значение в их терапии. Среди факторов риска значительное место занимают «атипичные» возбудители, которые, персистируя, способны формировать хронические формы БОД, поэтому необходима оценка роли этиологических агентов и назначение АМП, перекрывающих их спектр, что приведет к уменьшению затрат на лечение, снижению лекарственной нагрузки на пациента. Использование рациональной фармакотерапии при острых обструктивных заболеваниях способно снизить количество случаев хронизации, а также снизить затраты на терапию в будущем. Проведена оценка выбора рациональной фармакотерапии с учетом перехода острого бронхита с бронхоспазмом в БА (рисунок 70).

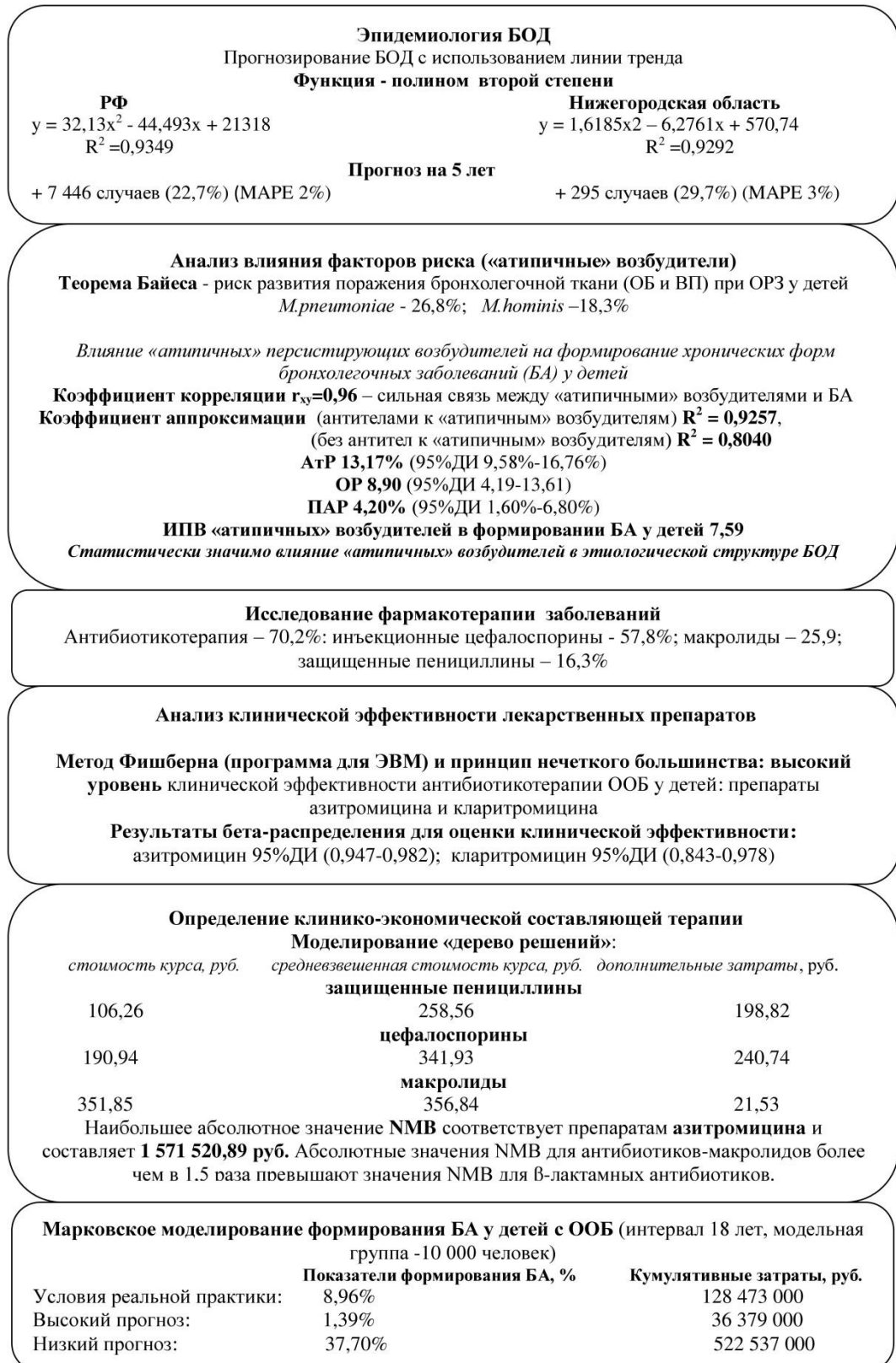


Рисунок 70 - Оценка перехода острого бронхита с бронхоспазмом в БА у детей при воздействии фактора риска («атипичные» возбудители) и выбор рациональной фармакотерапии

В ходе оценки эффективности АМТ острого бронхита с бронхоспазмом был использован разработанный в ходе выполнения исследования алгоритм расчетов для ЭВМ «Программа для ЭВМ для распределения ЛП по уровням клинической эффективности». Программное обеспечение разработано на языке высокого уровня C++ в среде Borland Developer Studio 2006 (License Certificate Number: 24247). Методика расчета весовых коэффициентов (метод Фишберна), лежащая в основе программы для ЭВМ, позволяет распределить ЛП по уровням их эффективности (высокий, средний, низкий). Особенностью данной программы является то, что пользователь самостоятельно может задавать количество уровней эффективности, на которые требуется распределить имеющееся множество данных. Актуально сопоставление данных реальной клинической практики по эффективности использования оригинальных и генерических ЛП. Проведенный анализ эффективности АБТ острого бронхита с бронхоспазмом по методу Фишберна и принципу нечеткого большинства показал, что к высокому уровню клинической эффективности относятся макролиды, в т.ч. оригинальные препараты азитромицина и кларитромицина.

Подтверждена высокая сила связи между персистирующей «атипичной» инфекцией и развитием БА у детей ($r_{xy}=0,96$). В группе риска частота события составила 14,84%, в контрольной группе – 1,67% ($p=0,000537$). При несвоевременном выявлении и нерациональном лечении «атипичных» инфекций у пациентов с острым бронхитом с бронхоспазмом возможно широкое распространение данных инфекций. «Атипичные» инфекции, являющиеся усугубляющими факторами, увеличивают частоту развития ОБ, его рецидивов, а также формирования БА [389, 383]. В исследовании, опубликованном Kassis с соавт. отмечается высокая распространенность *Mycoplasma pneumoniae* (46%) среди детей с острыми приступами БА [374]. В исследовании Duenas с соавт. отмечается распространенность *Mycoplasma pneumoniae* на уровне 12,4% при обострении БА у детей [367]. Исследование Кумар с соавт. также подтверждает, обострения БА зачастую обусловлены «атипичной» инфекцией [376]. При моделировании данных о переходе острого бронхита с бронхоспазмом и БА среди пациентов без сопутствующих «атипичных» инфекций, получено формирование БА у 1,39% от начальной когорты здоровых детей в количестве 10000.

Макролиды были назначены в 25,9% случаев острого бронхита с бронхоспазмом в условиях реальной клинической практики, β -лактамы антибиотики – в 74,1%. Абсолютные значения NMB для макролидов более чем в 1,5 раза превышают NMB для β -лактамов антибиотиков. Эти данные должны быть учтены при использовании специфических антибиотиков для борьбы с «атипичным микроорганизмом». Назначение β -лактамов антибиотиков не приводит к эрадикации «атипичных» возбудителей, которые характеризуются длительной персистенцией и формированием БА. Результаты β -распределения и 95%ДИ эффективности также подтвердили высокую клиническую эффективность азитромицина [0,947 – 0,982] и кларитромицина

[0,843 – 0,978], что согласуется с результатами, полученными методом Фишберна, методом неопределенного большинства и классическим методом фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность». Эффективная терапия антибиотиками макролидного ряда острого бронхита с бронхообструкцией, сопровождающегося «атипичной» инфекцией у детей, способна предотвратить переход в более тяжелую хроническую форму в виде БА, что сопряжено с клинико-экономическим преимуществом терапии и снижением лекарственной нагрузки. Использование антибиотика макролидного ряда азитромицина при БА улучшает состояние пациентов, уменьшая частоту и тяжесть обострений как у взрослых [368], тау и у детей [366, 384].

Вероятности переходов острого бронхита с бронхоспазмом и БА у пациентов с наличием антител к «атипичной» микрофлоре легли в основу Марковской модели. В ходе моделирования получено формирование БА через 18 лет у 37,7% детей от начальной когорты в 10 000 человек. Впоследствии была оценена эффективность представленной модели, сопоставляя прогнозные значения с официальными данными из отчета Минздрава по первичной заболеваемости детей БА за каждый год. Результаты оказались сопоставимы.

Другим широко распространенным хроническим заболеванием органов дыхания является ХОБЛ. В лечении ХОБЛ классически используются бронходилататоры (м–холинолитики, β_2 –агонисты) и ГКС, обладающие универсальной противовоспалительной активностью. Новые фармакотерапевтические возможности коррекции состояния пациентов связаны с появлением на фармацевтическом рынке ЛП, способных подавлять специфическое воспаление при ХОБЛ. Так, в 2010 г. ингибитор ФДЭ IV типа рофлумиласт была зарегистрирован в странах Евросоюза и Канады. В сентябре 2011 г. рофлумиласт зарегистрирован в РФ. Была проведена оценка добавления ингибитора ФДЭ IV типа рофлумиласта в схемы терапии ХОБЛ при воздействии фактора риска (рисунок 71).

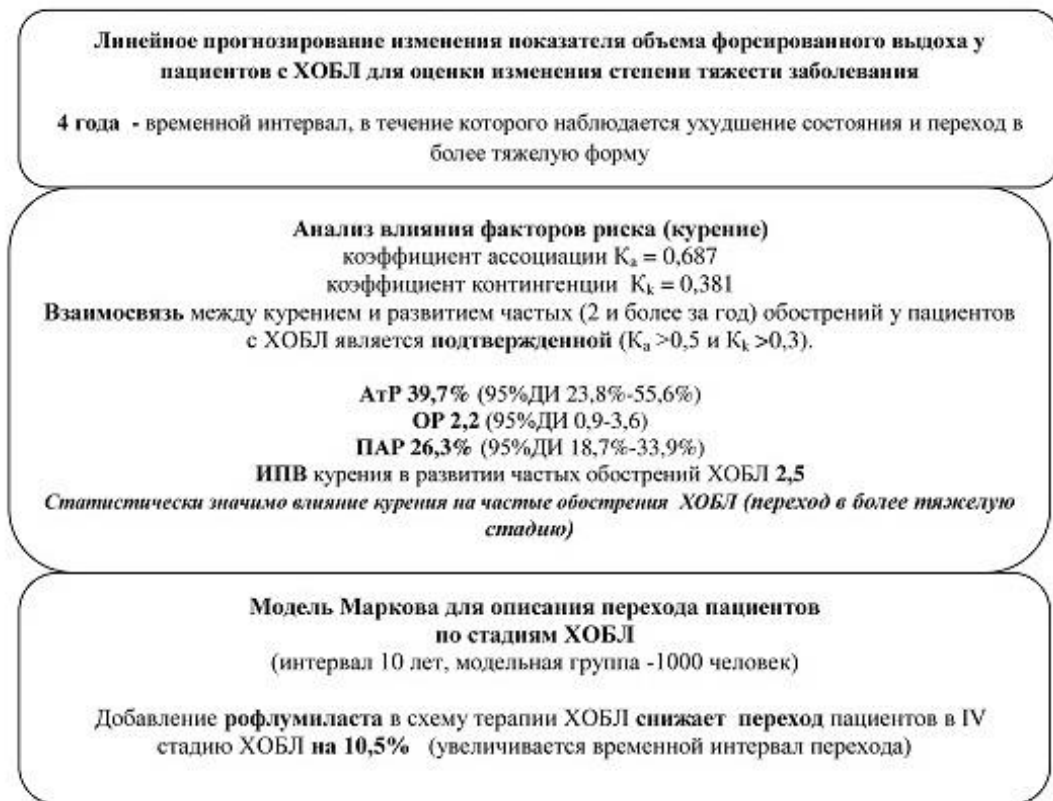


Рисунок 71 -Оценка добавления ингибитора ФДЭ IV типа рофлумиласта в схемы терапии ХОБЛ при воздействии фактора риска

Добавление рофлумиласта к схемам терапии ХОБЛ достоверно замедляет переход в более тяжелую стадию течения заболевания. Используя на входе модели стоимость одного случая госпитализации в привязке к количеству пациентов в модельной группе получили на выходе снижение суммарных затрат, сопряженных с госпитализацией в группе пациентов с IV стадией, получавших рофлумиласт на 229 490,81 руб. при снижении количества случаев перехода в IV стадию на 31. Это то количество пациентов, которые остаются в III стадии на последний цикл модели. Поэтому рофлумиласт целесообразно включать в схемы фармакотерапии особенно при воздействии фактора риска (курения), статистически значимо влияющего на усугубление течения ХОБЛ. Применение математического моделирования позволило получить объективные результаты (клинические и экономические) от использования медицинской технологии в реальной практике.

Эффективность рофлумиласта подтверждается в работах многих исследователей [390, 381]. Однако опубликованных систематических обзорах в 2017 г. и 2020 г. отмечается лишь небольшое преимущество рофлумиласта перед плацебо в улучшении функции легких и снижении вероятности обострений ХОБЛ [364, 373]. Также отмечается необходимость проведения дополнительных исследований по оценке эффективности рофлумиласта в терапии ХОБЛ.

Терапия хронических заболеваний особенно в условиях полиморбидности пациентов сопряжена с полипрагмазией и, как следствие с развитием нежелательных реакций, которые в

свою очередь требуют назначения соответствующей фармакотерапии. Так, высок риск развития пневмоний у пациентов с ХОБЛ, который увеличивается на фоне использования ИГКС. На основании проведенного анализа опубликованных данных в базе PubMed нами на основании методик атрибутивной статистики было установлено, что использование ИГКС-терапии у пациентов с ХОБЛ увеличивает риск развития ВП (АР 5,1% (ДИ95% -1,4% - 11,6%), ОР 1,23 (ДИ95% 0,17 – 2,28), ПАР 4,1 (ДИ95% -2,3% - 10,5%). Рациональное корректирование доз и курсов ИГКС на основе принципов доказательной медицины с целью снижения лекарственной нагрузки позволяет снизить частоту таких нежелательных состояний, требующих проведения лечебных мероприятий, что ухудшает качество жизни пациента и увеличивает экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Использование депрескрайбинга позволяет у определенного количества пациентов с ХОБЛ постепенно снизить дозировку ИГКС на фоне приема рофлумастида с последующей заменой на комбинацию ДДБА/ДДАХП. Наличие БА, частота обострений в анамнезе и показатель ОФВ1 (более или менее 50%) являются ключевыми показателями в выборе тактики снижения дозировки ИГКС. Актуальность оптимизации фармакотерапии с целью снижения лекарственной нагрузки в условиях полиморбидности пациентов отмечают исследователи в своих работах [377].

Потребность в рофлумастиде (на федеральном уровне) 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 рофлумастиде 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).

Использование данных о потреблении АМП и наиболее распространенных возбудителей и их ассоциаций необходимо для оптимальной антимикробной терапии ВП, особенно стартовой. Нами проведен анализ антимикробной терапии ВП в условиях стационаров МО Нижегородской области. В частности проведено сопоставление результатов терапии между двумя стационарами в ходе ретроспективного анализа (АМТ ВП в стационаре муниципального уровня) и проспективного наблюдения (АМТ ВП в стационаре федерального уровня). В стационаре федерального уровня не использовалась в качестве стартовой комбинированная терапия, поэтому лекарственная нагрузка была ниже, особенно при тяжелой степени – практически в 2 раза. Проведенный фармакоэпидемиологический анализ, основанный на определении числа установленных суточных доз, показал, что наибольшее количество потребления в стационаре связано с левофлоксацином, что согласуется с результатами анализа этиологической структуры ВП. Спектр действия левофлоксацина перекрывает возбудителей и их ассоциации, относящиеся к высокому уровню значимости. Полученные данные согласуются с данными других исследователей, доказывающих, что использование перорального курса левофлоксацина столь же

эффективно в терапии ВП, как комбинация цефтриаксона с азитромицином [372]. В исследовании Vardakas с коллегами, установлено, что монотерапия β -лактамами антибиотиками ассоциировалась с более высокой смертностью, чем комбинация β -лактама/макролида (ОР 1,14, ДИ95% 0,99-1,32). Разницы в смертности между монотерапией фторхинолоном и комбинацией β -лактама/макролида не было (ОР 0,98, ДИ95% 0,78-1,23) [387].

Анализ результатов 16 рандомизированных клинических исследований, включавших суммарно 4809 пациентов показал, что монотерапия фторхинолоном привела к значительному снижению отрицательных клинических эффектов [ОР=0,72 (ДИ95%0,57-0,91)]. Добавление β -лактамного антибиотика к терапии фторхинолонами не привело к улучшению результатов (три исследования). В целом, продемонстрировано отсутствие клинических преимуществ от комбинированной терапии β -лактама/макролида или β -лактама/фторхинолона относительно монотерапии респираторным фторхинолоном [380].

В турецком исследовании, проведенном в 2009 -2013 гг., результаты которых опубликованы в 2018 году, не было выявлено различий в клинических исходах между терапией β -лактамами антибиотиками, комбинацией β -лактамом и макролида, а также монотерапией фторхинолоном [365].

Установлено, что 29,26% (ДИ95% 18,33% - 40,18%) случаев ВП у взрослых связано с *M. pneumoniae*. Микст-инфекции, включая «атипичных» возбудителей, выявлялись в 65,8% случаев. Данные показатели обуславливают целесообразность назначения левофлоксацина в качестве стартовой терапии.

В ходе выполнения исследования был создана программа для ЭВМ «Программа для оценки эффективности терапии за расчетный период» (разработано на языке высокого уровня C++ в среде Borland Developer Studio 2006, LCN: 24247) для определения **«Клинической составляющей терапии»** (показатель эффективности фармакотерапии заболевания в стационаре, МО, городе или регионе за расчетный период, %) и **«Экономической составляющей терапии»** (показатель средних затрат на 1 случай исследуемого заболевания с учетом как положительных, так и отрицательных клинических эффектов, наступление которых было сопряжено с дополнительными затратами для достижения улучшения состояния пациента, рубли).

Средняя стоимость АМТ тяжелой степени в стационаре федерального уровня составила 2267,35 руб., клиническая эффективность – 77,8%; в стационаре муниципального уровня – 5491,53 руб., клиническая эффективность – 53,1%.

Данный анализ позволяет выбрать лучшую практику назначения и использования ЛП, что снижает лекарственную нагрузку на пациента, повышая эффективность терапии в стационаре в целом и, как следствие, оптимизируя затраты на терапию (рисунок 72).



Рисунок 72 - Оценка потребления ЛП при ВП в стационарах с целью выделения оптимальной антимикробной терапии

Включение нового ЛП в схемы фармакотерапии сопряжено со значительными затратами. Однако отсроченный клинический эффект в виде снижения количества обострений приводит к значительному социально-экономическому эффекту (снижение числа и длительности госпитализаций и, как следствие, снижение потери ВВП, снижение выплат по листам нетрудоспособности). Данное обстоятельство связано с фармакотерапией хронических заболеваний (рисунок 73).

Исследование фармакотерапии БА у детей

Расчет числа установленных суточных доз (NDDD) ЛП в терапии БА

Тяжелая степень – макс. монтелукаст – 94,50/год; min. умифеновир – 2,00/год
Средняя степень – макс. будесонид – 1512,00/год; min. преднизолон – 3,00/год

DU90% - анализ

Группа DU 90%: тяжелая степень 14 ЛП (макс. монтелукаст); средняя степень – 9ЛП

Группа DU 10%: тяжелая степень 9 ЛП (макс. будесонид); средняя степень – 14 ЛП

Доля ЛП в структуре назначения при терапии БА в сегменте DU90%

тяжелая степень (макс. монтелукаст – 20,97%, далее салметерол/флутиказона пропионат – 19,53%)

средняя степень (макс. будесонид – 37,86%, далее монтелукаст – 16,04%)

ЛП, затраты на которые составили 80% в общей структуре терапии БА (ABC – анализ)

тяжелая степень (макс. монтелукаст – 28,13%, далее салметерол/флутиказона пропионат – 25,54%)

средняя степень (макс. монтелукаст – 31,27%, далее будесонид – 28,42%)

Анализ клинической эффективности лекарственных препаратов

АтЭ 17,00% (95%ДИ 10,91%-23,09%)

ОЭ 1,23 (95%ДИ 0,21-2,24)

ПАЭ 7,55% (95%ДИ 2,49%-12,61%)

Результаты бета-распределения для оценки клинической эффективности:

ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) 95%ДИ (0,811-0,943);

ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)+АЛР 95%ДИ (0,820-0,990)

Анализ клинико-экономической эффективности лекарственных препаратов

Моделирование «дерево решений»:

стоимость курса, руб.	средневзвешенная стоимость курса, руб.	эффективность
283,49	302,80	0,885
1030,89	1037,29	0,955

ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)

ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)+АЛР

Прогнозирование экономической эффективности включения антагониста лейкотриеновых рецепторов (АЛР)

в схемы противоастматической терапии

(модельная группа 1000 пациентов с обострением БА)

Затраты в модельной группе, руб.: ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) – 250 900 руб.;

ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)+АЛР – 984 400 руб.

Прирост в виде положительных клинических исходов составил **7,91%** при увеличении затрат на **290%**

Средние затраты на выплату по больничному листу при положительном клиническом эффекте: ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) - 18 973 000 руб.;

ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)+АЛР - 11 088 000 руб.

Убытки государства от потери трудоспособности по уходу за ребенком: ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) - 62 967 000 руб.; ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)+АЛР - 36 866 000 руб.

Рисунок 73 - Экономическая целесообразность добавления ЛП в схемы фармакотерапии хронического заболевания (отсроченные эффекты)

С фармакоэкономической точки зрения наиболее оптимальной является комбинация ИГКС и ДДБА (в виде комбинированного препарата, стоимость схемы в расчете на 1 пациента 283,49 руб.) в терапии обострений БА у детей. ICER составил для указанной схемы 343,28 руб.

Вторую позицию занимает схема ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР (стоимость схемы в расчете на 1 пациента 1030,89 руб., ICER = 850,00 руб.), для которой характерна самая высокая клиническая эффективность терапии. При моделировании клинико-экономической эффективности фармакотерапии в группах по 1000 пациентов получили, что затраты на достижение положительного результата от назначенной терапии в анализируемой группе составили 250 888,65 руб. для комбинации ИГКС+ДДБА; 984 449,95 руб. - для схемы ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) +АЛР. Прирост в виде положительных клинических исходов составил 7,91% при приросте затрат на 292%. При моделировании отсроченного социально-экономического эффекта в виде выплат по листу нетрудоспособности и потери ВВП получено, что при использовании ИГКС+ДДБА+ АЛР относительно ИГКС+ДДБА уменьшение социально-экономических потерь составляет 33 986 549,05 руб. Добавление АЛР в схемы противобронхитической терапии сопряжено с значительным отсроченным социально-экономическим эффектом.

Добавления монтелукаста к комбинации ИГКС+ДДБА позволяет получить дополнительные преимущества в отношении легочной функции и воспаления дыхательных путей у пациентов с БА. Об этом сообщается в исследованиях [369]. Даже монотерапия монтелукастом при легкой степени БА в течение 4-х недель улучшало состояние пациентов [371]. При этом отмечается, что использование монтелукаста при обострении БА у детей, в острый период не улучшает клинических показателей по сравнению с плацебо [388]. Данные результаты подтверждают наличие отсроченных эффектов использования монтелукаста в терапии БА при отсутствии значимого улучшения состояния пациентов при обострении БА (в периоде госпитализации по поводу обострения БА). Математическое моделирование, основанное на долгосрочном прогнозе клинико-экономических показателей, позволяет учесть вклад в клиническую и экономическую составляющую терапии анализируемого ЛП, который в краткосрочном периоде не показал своей эффективности и преимуществ терапии.

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 [385]. 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 [382]. Все это приводит к отсутствию систематических знаний в отношении данного патогена, проводимой фармакотерапии и механизмов ее действия [375]. 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. Необходимость анализа межлекарственных взаимодействий обозначена многими исследователями, которые также отмечают отличие в результатах, полученных с использованием различным баз данных. Однако по отношению Drugs.com отмечается достаточно высокая чувствительность и значимость выдаваемых результатов [386, 379, 363].

Во всем мире деятельность и исследователей, и врачей практического звена направлена на борьбу с COVID-19. Поэтому появляются диаметрально противоположные мнения о тактике лечения. Те препараты, с которыми связывали надежды, показывают свою неэффективность в фармакотерапии COVID-19. Гидроксихлорохин, широко применяемый во всем мире для лечения атипичной пневмонии COVID-19, оказался неэффективным в терапии данного состояния. Выбор этого ЛП был основан на ретроспективных, нерандомизированных контролируемых исследованиях. В короткие сроки были проведены четыре крупных рандомизированных контролируемого исследования, в результате которых были получены достоверные данные: эффективность ремдесивира в сокращении времени выздоровления у госпитализированных взрослых людей с пневмонией COVID-19, завершены три крупных исследования - по гидроксихлорохину, дексаметазону и лопинавиру и ритонавиру, соответственно. Эти испытания проводились в рамках проекта «Восстановление», возглавляемого Оксфордским университетом [370]. Проект включал 176 больниц в Великобритании, и был создан для проверки эффективности некоторых методов лечения, используемых для COVID-19. Результаты этого проекта: лечение гидроксихлорохином не дает никаких преимуществ для пациентов, госпитализированных с COVID -19; лечение дексаметазоном сократило смертность на одну треть у пациентов с COVID -19 с механической вентиляцией, и на одну пятую - у пациентов, получавших только кислородотерапию; комбинация Лопинавир и Ритонавир не является эффективным средством снижения смертности у пациентов, госпитализированных с COVID -19 [378].

В заключении следует отметить, что представляемая концепция комплексной оценки и прогнозирования потребления ЛП в условиях реальной клинической практики при ее реализации призвана оптимизировать назначение и использование ЛП при различных нозологиях, обосновать целесообразность включения / исключения ЛП в клинические рекомендации и ограничительные перечни ЛС, получив объективные результаты при использовании представляемого математико-статистического аппарата. Предлагаемая схема комплексной оценки потребления представляет собой направление пострегистрационных исследований, ставящее своей целью определение клинико-экономических показателей терапии и выделение оптимальных ЛП и схем лечения.

Внедрение в лечебный процесс клинической больницы №1 ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России результатов диссертационного исследования обеспечило возможность оптимизации затрат на лекарственные препараты без снижения качества оказания медицинской помощи (Акт внедре-

ния от 13.10.2017 г.). Внедрение результатов в ФКУЗ «МСЧ МВД России по Приморскому краю» (заседание формулярной комиссии №6 от 20.11. 2017 г.) позволяет проводить клинико-экономическую экспертизу для поддержки принятия решений по закупкам лекарственных препаратов. Использование модели «дерево решений» при проведении клинико-экономической оценки медицинских технологий в неврологическом отделении и по анализу клинической эффективности лекарственных препаратов и их схем в лечении остеохондроза позвоночника привело к улучшению качества жизни пациента (снижение длительности койко/дня на 20%, а временной нетрудоспособности - на 5%). Экономический эффект связан с уменьшением денежных средств на закупку ЛП, используемых при лечении остеохондроза позвоночника.

Прогнозирование клинических исходов в долгосрочной перспективе с параллельным определением экономической эффективности было апробировано в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России при оценке внедрения технологии телемониторирования артериального давления (АД) и дистанционного консультирования у пациентов с АГ (ТМДК). В основу моделирования легли данные, полученные в результате проведенного трехмесячного рандомизированного исследования. Пациенты на амбулаторном этапе были рандомизированы в формате 2:1 в группу ТМДК (160 пациентов) и в группу стандартного наблюдения/группу контроля (80 пациентов). В результате моделирования количество умерших пациентов составило 91 в группе контроля и 67 - в группе ТМДК. Суммарные затраты на лечение АГ и возможных осложнений на конец исследуемого горизонта планирования составили 145 237 700 руб. в группе контроля и 102 508 000 руб. в группе ТМДК, а стоимость 1 QALY в последнем случае составила 275 178,98 руб.. Согласно результатам моделирования стало возможным утверждать о долгосрочной клинико-экономической эффективности при внедрении ТМДК в стандартную практику лечения пациентов с АГ. Результаты опубликованы в открытой печати.

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 рофлумасти 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.

Практические рекомендации

1. Внедрить в практическое здравоохранение комплексную оценку потребления ЛП, включающую анализ тенденции изменения показателей заболеваемости; исследование роли факторов, приводящих к заболеванию и влияющих на его течение, с целью определения значимости (качественная составляющая) и последствий их воздействия (количественная составляющая); оценку фармакотерапии в реальной клинической практике с целью определения соответствия стандартам лечения, результатам экспертной оценки (качественная составляющая) и выделения наиболее потребляемых ЛП и групп наиболее затратных по финансовым ресурсам ЛП; оценку клинической и клинико-экономической эффективности используемых ЛП с целью выделения тех ЛП, применение которых с наибольшей вероятностью приводит к достижению целевых показателей терапии (качественная и количественная оценка); долгосрочную прогнозную оценку влияния фармакотерапии.

2. Проводить аудит назначения и применения ЛП / схем фармакотерапии по показателям клинической и экономической эффективности с возможностью дальнейшего сопоставления и выделения оптимальных схем (Программа для оценки эффективности фармакотерапии. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2018661532).

2. Органам управления здравоохранением использовать в практической деятельности программный модуль для распределения ЛП по уровням клинической эффективности на основании статистических данных реальной клинической практики с целью оптимизации фармакотерапии (Программа для распределения лекарственных препаратов по уровням клинической эффективности. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2018661570). Использование данного модуля может быть полезно при решении проблемы взаимозаменяемости ЛП.

3. При разработке и пересмотре клинических рекомендаций наравне с популяционным подходом использовать персонализированный подход, основанный на анализе результатов использования ЛП в реальной клинической практике.

4. При прогнозировании потребности в ЛП в целях оптимизации закупок в МО необходимо учитывать структуру потребления ЛП в предыдущем периоде (результаты фармакоэпидемиологического анализа), частоту назначения, частоту наступления положительных клинических исходов, частоту отмены ЛП в связи с развитием нежелательных явлений, что учтено в предложенном формуле прогнозирования потребности в ЛП.

5. Образовательным организациям, осуществляющим подготовку научных кадров в аспирантуре и докторантуре по специальностям «Фармакология, клиническая фармакология», «Организация фармацевтического дела», «Организация здравоохранения и общественное здоровье» рекомендовать включить в структуру образовательной программы разработанные методики анализа клинической эффективности ЛП, экономической составляющей фармакотерапии.

6. Образовательным организациям, осуществляющим профессиональную переподготовку и повышение квалификации по специальности «Клиническая фармакология», «Управление и экономика фармации», рекомендовать включать в структуру курсов повышения квалификации результаты исследования.

7. В целом результаты диссертационного исследования могут использоваться в работе практического здравоохранения, и в частности работе службы клинических фармакологов, организаторов здравоохранения, руководителей фармацевтическими подразделениями медицинских организаций при выборе оптимальных схем лечения в реальной клинической практике, а также научными сотрудниками, занимающимися вопросами клинико-экономического анализа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	– антибактериальный препарат
АБТ	– антибиотикотерапия
АЛР	– антагонист лейкотриеновых рецепторов
АМП	– антимикробный препарат
АМТ	– антимикробная терапия
АР	– абсолютный риск
АтР	– атрибутивный риск
БА	– бронхиальная астма
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
БОД	– болезни органов дыхания
ВВП	– валовой внутренний продукт
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВП	– внебольничная пневмония
ВЭБ	– вирус Эпштейн – Барра
ГКС	– глюкокортикостероид
ДДБА	– длительно действующий бета-агонист
ДИ	– доверительный интервал
ИГКС	– ингаляционный глюкокортикостероид
ИПВ	– индекс потенциального вреда
КДБА	– коротко действующий бета-агонист
ЛП	– лекарственный препарат
ЛС	– лекарственное средство
МО	– медицинская организация
НО	– Нижегородская область
ОБ	– острый бронхит
ОР	– относительный риск
ОТЗ	– оценка технологий здравоохранения
ОФВ1	– объем форсированного выдоха
ПАР	– популяционный атрибутивный риск
ПГП	– порог готовности платить
ПОМЦ	– Приволжский окружной медицинский центр
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ФДЭ4	– фосфодиэстераза 4-го типа
ФЭА	– фармакоэкономический анализ
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЧБНЛ	– число больных, которых необходимо лечить
DDD	– Defined Daily Dose
DU90%	– Drug utilization
NDDD	– number of DDD
QALY	– Quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьева, М.В. Оценка социально-экономического бремени рака легкого в Российской Федерации / М.В. Авксентьева, Ф.В. Горкавенко, А.В. Никитина, А.Г. Савилова, К.В. Герасимова и [др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2018. - № 4 (34). - С. 63-75.
2. Айсанов, З. Р. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З. Р. Айсанов, С. Н. Авдеев, В. В. Архипов [и др.] // Пульмонология. - 2017. - № 27 (1). - С. 13-20.
3. Богданова, Е. Л. Оптимизация в проектном менеджменте: линейное программирование : учебное пособие / Е. Л. Богданова, К. А. Соловейчик, К. Г. Аркина. - СПб. : Университет ИТМО, 2017. - 165 с.
4. Бруснигина, Н. Ф. Этиологическая структура внебольничной пневмонии / Н. Ф. Бруснигина, В. Н. Мазепа, Л. П. Самохина [и др.] // Медицинский альманах. - 2009. - № 2. - С. 118-121.
5. Внебольничная пневмония: руководство для практических врачей / А. Л. Вёрткин. - Москва : Э, 2016. - 144 с. - Текст : непосредственный.
6. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. - М. : Оригинал-макет, 2015. - 64 с.
7. Волкова, Е. Н. Моделирование социально-экономического развития регионов / Е. Н. Волкова, М. В. Карманов // Экономика, Статистика и Информатика. - 2016. - № 3. - С. 43-47.
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 9 от 27 октября 2020 года.
9. Геппе, Н. А. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика / Н. А. Геппе, Н. А. Иванова, А. В. Камаев [и др.]. - М., 2019.
10. Глембоцкая, Г.Т. Обоснование необходимости и возможностей оптимизации фармацевтической помощи женщинам с патологией щитовидной железы / Г.Т. Глембоцкая, А.С. Захарова // Фармация и фармакология. - 2015. - № 4 (11). - С. 37-42.
11. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. - М. : Российское респираторное общество, 2015. - 148 с.
12. Григорьев, С. Г. Многомерное математико-статистическое моделирование сложных медицинских систем : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.33 / Григорьев Степан Григорьевич. - М., 2005.
13. Дрёмин, В. В. Аналитический обзор подходов к математическому моделированию флуоресценции биологических тканей / В. В. Дрёмин // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. - 2016. - № 6 (320). - С. 92-102.
14. Дремова, Н.Б. Методология отечественных исследований потребности в лекарственных средствах и их потребления / Н.Б. Дремова, Л.В. Кобзарь, Э.А. Коржавых // Фармация и фармакология. - 2015.- № 3 (10). - С. 4-9.
15. Елисеева, Е.В. Значение информационного сервиса для рационального назначения ноотропов в льготном лекарственном обеспечении / Е.В. Елисеева, Манеева Е.С., Грибова В.В., Окунь Д.Б. // Качественная клиническая практика. - 2020.- № 3.- С. 93-103.
16. Зайцев А. А. Внебольничная пневмония: «bene dignoscitur, bene curator» / А. А. Зайцев // Consilium Medicum. - 2017. - № 19 (3). - С. 55-60.
17. Зайцева, С. В. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению

- Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии / С. В. Зайцева, А. К. Застрожина, О. В. Зайцева, С. Ю. Снитко // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 76–87.
18. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сборник./Росстат. –М., 2019. – 170 с.
 19. Зырянов, С.К. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения препарата секукинумаб при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом / С.К. Зырянов, И.Н.Дьяков, С.В.Недогода, М.Ю.Фролов, А.С.Саласюк //Современная ревматология. 2017. Т. 11. № 2. С. 88-95.
 20. Иммунология инфекционного процесса / под ред. В. И. Покровского, С. И. Гордиенко, В. И. Литвинова. – М. : Медицина, 1993. – 306 с.
 21. Каграманян, И. Н. Научное обоснование системы фармакоэпидемиологической, клиникоэкономической оценки эффективности стандартов медицинской помощи : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.06 / Каграманян Игорь Николаевич. – Москва, 2018. – 263 с.
 22. Каграманян, И. Н. Основные методы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа : учебное пособие для студентов / И. Н. Каграманян, Е. Г. Лилеева, А. Л. Хохлов. – Ярославль, 2015. – 44 с.
 23. Казанцев, В. А., Внебольничная пневмония / В. А. Казанцев – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 112 с.
 24. Калашникова, М. Ф. Клинико-экономический анализ применения новых групп сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / М. Ф. Калашникова, Д. Ю. Белоусов, И. И. Дедов // Сборник VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – 2019. – С. 160–161.
 25. Карапетян, Т. А. Внебольничная пневмония сегодня (обзор литературы) / Т. А. Карапетян // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11, вып. 1. – С. 3–11.
 26. Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у взрослых» / Российское респираторное общество (Год пересмотра 2019). – 97 с.
 27. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации / А. С. Колбин, Д. Ю. Белоусов, Ю. М. Гомон [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2020. – № (1). – С. 35–44. – DOI 10.37489/2588-0519-2020-1-35-44.
 28. Колбин, А.С. Приоритетные потребности при формировании ограничительных перечней лекарственных средств в России. возможный подход / А.С. Колбин, Максимкина Е.А., Мишинова С.А.// Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники.- 2019. -№ 7-8. - С. 42-48.
 29. Королева, Е.В. Фармакоэкономические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е.В. Королева, А.Л. Хохлов, А.М. Сироткина // Consilium Medicum. - 2019. - № 4. - С. 66-69.
 30. Красс, М. С. Математика в экономике: математические методы и модели : учебник для бакалавров / М. С. Красс, Б. П. Чупрынов ; отв. ред. М. С. Красс. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Издательство Юрайт, 2019. – 541 с.
 31. Круглякова, Л. В. Современные аспекты внебольничной пневмонии / Л. В. Круглякова, С. В. Нарышкина, А. Н. Одиреев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 120–134.
 32. Куличенко, Т. В. Монтелукаст в лечении аллергических болезней / Т. В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 32–41.
 33. Мавзютов, А. Р. Сравнительная оценка информативности методов этиологической диагностики внебольничной пневмонии / А. Р. Мавзютов, И. А. Мирсаяпова, Г. Ф. Хасанова [и

др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 12. – С. 35–38.

34. Макарова, Е. В. Рофлумиласт при хронической обструктивной болезни легких: влияние на частоту обострений, функцию внешнего дыхания и содержание растворимых молекул межклеточной адгезии / Е. В. Макарова, С. С. Пластинина, Н. В. Меньков, Г. Н. Варварина // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 23–28.

35. Максимов, С. А. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях / С. А. Максимов, С. Ф. Зинчук, Е. А. Давыдова [и др.]. – Кемерово : КемГМА, 2010.

36. Математические методы в экономике и финансах : учебник / коллектив авторов ; под ред. В. М. Гончаренко, В. Ю. Попова. – М. : КНОРУС, 2016. – 602 с.

37. Математическое и имитационное моделирование : учебное пособие / А. А. Мицель. – Юрга : Изд-во ЮТИ (филиал) ТПУ, 2016. – 108 с.

38. Микоплазменная инфекция у детей: учебно-методическое пособие / О. Ф. Романовская, А. А. Астапов, О. Н. Романова. – Минск : БГМУ, 2018. – 36 с.

39. Надеждин, Е. Н. Математические методы и модели в экономике: учебное пособие для студентов экономических специальностей / Е. Н. Надеждин, Е. Е. Смирнова, В. С. Варзаков. – Тула : Институт экономики и управления, 2011. – 249 с.

40. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Оригинал-макет, 2017. – 160 с.

41. Ненашева, Н. М. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы / Н. М. Ненашева // Медицинский совет. – 2017. – № 18. – С. 44–55.

42. Овсянников, Д. Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей / Д. Ю. Овсянников // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 100–106.

43. Омеляновский, В. В. Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения на федеральном уровне: текущее состояние и перспективы развития / В. В. Омеляновский, М. В. Сура, М. В. Авксентьева, Г. Р. Хачатрян // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. – № 3 (33). – С. 9–17.

44. Оськина, Е. А. Методические и практические аспекты оценки прямых медицинских затрат на больных пневмонией в отдельно взятом регионе / Е. А. Оськина, А. В. Жестков, И. И. Сиротко [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – № 3. – С. 16–24.

45. Павленков, М. Н. Контроллинг / М. Н. Павленков. – Нижний Новгород : Изд-во ННГУ, 2016. – 167 с. – Текст : электронный.

46. Петров, В.И. Анализ использования опиоидных анальгетиков в медицинских целях в Волгоградском регионе / В.И. Петров, И.А.Каминская, Н.К.Божко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2016. - № 1 (57). - С. 136-139.

47. Петров, В.И. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика - новые направления доказательной медицины / В.И.Петров // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2005. - № 4 (16). - С. 3-7.

48. Петров, В.И. История и организация службы клинической фармакологии в России / В.И. Петров, А.Л. Хохлов, М.Ю. Фролов, Е.Г. Лилеева // Медицинская этика. - 2016. - № 1.- С. 3-8.

49. Петров, П. К. Математико-статистическая обработка результатов педагогических исследований : учеб. пособие / П. К. Петров – Ижевск : УдГУ, 2006. – 86 с.

50. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66

51. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 79

52. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза,

утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 87.

53. Приказ Министерства здравоохранения России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (в ред. от 27.03.2020 и от 02.04.2020).

54. Приказ Минтруда России от 31.07.2020 № 477н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – клинический фармаколог».

55. Рачина, С. А. Атипичные пневмонии / С. А. Рачина, А. А. Бобылев // Практическая пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 20–27.

56. Рекомендации «круглого стола» Комитета Государственной Думы по охране здоровья на тему: «Законодательные аспекты совершенствования обеспечения льготных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами», 23 марта 2016 г. – URL: http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Proekt_Rekomendacii_.pdf.

57. Решетько, О.В. Динамика антитромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011- 2012 гг. и 2016-2017 гг. (фармакоэпидемиологический анализ) / О.В. Решетько, А.В. Соколов, Н.В. Фурман, В.В.Агапов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2020. - № 5. - С. 686-692.

58. Российское здравоохранение в новых экономических условиях: вызовы и перспективы : доклад Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики». – М., 2016.

59. Самсыгина, Г. А. Пневмонии у детей / Г. А. Самсыгина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 176 с. – Текст : электронный.

60. Сергеева, И. В. Особенности течения гриппа и вирусно-бактериальных пневмоний (по материалам многопрофильных стационаров г. Красноярск) : монография / И. В. Сергеева, И. В. Демко. – М. : Издательский дом Академии Естествознания, 2017. – 179 с.

61. Сивакова, О. Д. Расчет непрямых медицинских затрат на пневмонию в Самарской области / О. Д. Сивакова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 4. – С. 38–41.

62. Синопальников, А. И., Внебольничная пневмония / А. И. Синопальников, О. В. Фесенко – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 112 с. – Текст : электронный.

63. Сперанская, Е. В. Изучение распространенности редких и труднокультивируемых возбудителей воспалительных заболеваний органов дыхания / Е. В. Сперанская, В. Н. Мазепа, Е. И. Ефимов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2012. – № 5. – С. 3–8.

64. Статистические материалы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Форма 2). – Москва, 2018.

65. Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года // Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

66. Стрельченко, О. В. Информатизация как важнейший фактор успешного развития учреждения здравоохранения / О. В. Стрельченко, М. И. Воевода, А. Л. Заиграев, В. М. Чернышев // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 110–115.

67. Тельнова, Е.А. Перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов, как инструмент системы регулирования ассортимента и цен на Российском фармацевтическом рынке / Е.А.Тельнова, А.С.Румянцев // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. - 2016. - № 6.- С.

103-131.

68. Тимченко, О. Л. Хламидийные инфекции, протекающие с поражением респираторного тракта / О. Л. Тимченко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 43–50.

69. Тюренок, И.Н. Структура потребления лекарственных средств для профилактики и лечения остеопороза в Волгоградской области / И.Н.Тюренок, Е.Г.Гальцова // Фармация. - 2015. -№ 2. -С. 25-29.

70. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б., Калашникова А.В., Альвианская Н.В. Финансирование здравоохранения в России (2021–2024 гг.). Факты и предложения // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2019, 4 (18). С. 4-19

71. Улумбекова, Г. Э. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение / Г. Э. Улумбекова // Вестник ВШОУЗ. 2018. № 1. С. 9–16.

72. Ульянов, В. С. Математический подход в моделировании базы данных для прогнозирования рисков сопутствующих осложнений как факторов риска хирургического лечения / В. С. Ульянов, М. Б. Негреева, Л. В. Родионова // Материалы V научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. – 2016. – С. 138–145.

73. Фармакоэкономика: учебное пособие / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликова, В. Г. Серпик. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2017. – 237 с.

74. Федяев, Д.В. Формирование клинико-статистических групп для оплаты лечения злокачественных новообразований в модели 2019 года / Д.В. Федяев, В.В. Омеляновский, М.Л. Лазарева, Ю.В. Серяпина, Ю.А.Ледовских // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2019. - № 3. - С. 169-177.

75. Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с. – Текст : электронный.

76.Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Год пересмотра 2016. – 69 с.

77. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2 / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский [и др.]. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 608 с.

78. Чучалин, А. Г. Пневмония / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников. Л. С. Страчунский. – М. : МИА, 2006. – 464 с.

79. Шевалдина, О. Я. Математика в экономике : учебное пособие для вузов / О. Я. Шевалдина ; под научной редакцией В. Т. Шевалдина. – М. : Издательство Юрайт, 2019 ; Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2019. – 192 с.

80. Элементы математического анализа в экономике : метод. указания / Е. В. Жилина. – Ухта : УГТУ, 2015. – 29 с.

81. Юргель, Н.В.Совершенствование лекарственного обеспечения населения в РФ / Н.В.Юргель, Е.А.Тельнова // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. - 2009. - № 3. - С. 32-39.

82. Ягудина, Р. И. Методологические основы фармакоэкономического моделирования / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – № 1. – С. 7–12.

83. Ягудина, Р. И. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях Российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Д. Т. Угрехилидзе // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 5–9.

84. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономическое моделирование высокоактивной антиретровирусной терапии при вич инфекции / Р. И. Ягудина, В. В. Бабий // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2015. – № 2. – С. 72.
85. Ягудина, Р. И. Валидация прогностической фармакоэкономической модели включения лекарственного препарата ибрутиниб в практику терапии хронического лимфолейкоза на территории российской федерации / Р. И. Ягудина, Д. Г. Тищенко // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 37–40.
86. Ягудина, Р. И. Моделирование выживаемости в фармакоэкономических исследованиях: Модель Маркова и модель разделённой выживаемости / Р. И. Ягудина, В. В. Бабий // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2017. – Т. 5. – С. 13–17.
87. Ягудина, Р.И. Изучение потребительской лояльности к фармацевтическим работникам аптечных организаций / Р.И. Ягудина, М.А.Долова // Современная организация лекарственного обеспечения.- 2019.- № 4.- С. 5-12.
88. Яроцкая, Е. В. Экономико-математические методы и моделирование : учеб. пособие / Е. В. Яроцкая. – Краснодар : КубГАУ, 2017. – 176 с.
89. Попович, Л.Д., Шишкин С.В. Лекарственное обеспечение населения: усиление государственного регулирования цен на медикаменты / Л.Д. Попович, С.В.Шишкин // Экономико-политическая ситуация в России. - 2009. - № 11. - С. 67-70.
90. Abdul-Aziz, M. H. Antibiotic dosing for multidrug-resistant pathogen pneumonia / M. H. Abdul-Aziz, J. Lipman, J. A. Roberts // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2017 Apr. – N 30 (2). – P. 231–239. – DOI 10.1097/QCO.0000000000000348. – PMID: 28030371.
91. Aisanov, Z. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment / Z. Aisanov, S. Avdeev V. Arkhipov [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2018. – N 13. – P. 183–187.
92. Al-Ani, F. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review / F. Al-Ani, S. Chehade, A. Lazo-Langner // Thromb. Res. – 2020. – N 192. – P. 152–160. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.05.039.
93. Al-Sadawi, M. Management of ST-Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Era: The Role of Thrombosis and Anticoagulation Strategy / M. Al-Sadawi, A. Mohiuddin, N. Hossain [et al.] // Am. J. Mtd. Case Rep. – 2020. – N 8 (9). – P. 262–267.
94. Alzghari, S. K. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review / S. K. Alzghari, V. S. Acuña // J. Clin Virol. – 2020 Jun. – N 127. – P. 104380. – DOI 10.1016/j.jcv.2020.104380. – Epub 2020 Apr 21. – PMID: 32353761. – PMCID: PMC7194791.
95. Amawi, H. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics / H. Amawi, G. I. Abu Deiab, A. A. Aljabali [et al.] // Ther. Deliv. – 2020. – N 11 (4). – P. 245–268. – DOI 10.4155/tde-2020-0035
96. Andrews, N. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006–2018 / N. Andrews, A. Kent, Z. Amin-Chowdhury [et al.] // Vaccine. – 2019 Jul 26. – N 37 (32). – P. 4491–4498. – DOI 10.1016/j.vaccine.2019.06.071.
97. Annane, D. Corticosteroids for treating sepsis / D. Annane, E. Bellissant, P. E. Bollaert [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. – N 2015 (12). – P. CD002243. – DOI 10.1002/14651858.CD002243.pub3. – Published 2015 Dec 3.
98. Ansari, F. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point- prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006 / F. Ansari, M. Erntell, H. Goossens [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – V. 49, № 10. – P. 1496–1504. – DOI 10.1086/644617.

99. Antwi-Amoabeng, D. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review / D. Antwi-Amoabeng, Z. Kanji, B. Ford [et al.] // *J. Mtd. Virol.* – 2020 May 21. – DOI 10.1002/jmv.26038.
100. Anzueto, A. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease – a review of clinical development / A. Anzueto, M. Miravittles // *Respir. Res.* – 2020 Jul 29. – N 21 (1). – P. 199. – DOI 10.1186/s12931-020-01407-y.
101. Arabi, Y. M. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial / Y. M. Arabi, A. Alothman, H. H. Balkhy [et al.] // *Trials.* – 2018. – N 19 (1). – P. 81. – DOI 10.1186/s13063-017-2427-0. – Published 2018 Jan 30.
102. Artifoni, M. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thrombo-prophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors / M. Artifoni, G. Danic, G. Gautier [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2020. – N 50 (1). – P. 211–216. – DOI 10.1007/s11239-020-02146-z.
103. Atsou, K. Simulation-based estimates of effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Atsou, C. Chouaid, G. Hejblum // *PLoS One.* – 2011. – V. 6. – P. e24870–e24870.
104. Atun, R. Innovative financing instruments for global health 2002-15: a systematic analysis / R. Atun, S. Silva, F. M. Knaul // *Lancet Glob. Health.* – 2017 Jul. – N 5 (7). – P. e720–e726. – DOI 10.1016/S2214-109X(17)30198-5. – PMID: 28619230.
105. Auyeung, T. W. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study / T. W. Auyeung, J. S. Lee, W. K. Lai [et al.] // *J. Infect.* – 2005. – N 51 (2). – P. 98–102. – DOI 10.1016/j.jinf.2004.09.008.
106. Ayerbe, L. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19 / L. Ayerbe, C. Risco, S. Ayis // *J. Thromb Thrombolysis.* – 2020. – N 50 (2). – P. 298–301. – DOI 10.1007/s11239-020-02162-z.
107. Bandurska, E. Cost-Effectiveness Analysis of Integrated Care in Management of Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / E. Bandurska, I. Damps-Konstańska, P. Popowski [et al.] // *Mtd. Sci. Monit.* – 2019 Apr 19. – N 25. – P. 2879–2885. – DOI 10.12659/MSM.913358. – PMID: 31002103. – PMCID: PMC6486702.
108. Barton, P. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach / P. Barton, S. Bryan, S. Robinson // *J. Health Serv. Res. Policy.* – 2004. – V. 9, № 2. – P. 110–118.
109. Bateman, E. D. Roflumilast with long-acting β 2-agonists for COPD: influence of exacerbation history / E. D. Bateman, K. F. Rabe, P. M. Calverley [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – V. 38, № 3. – P. 553–560.
110. Beeh, K. M. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via A Accuhaler® (ENERGITO® study) / K. M. Beeh, E. Derom, J. Echave-Sustaeta [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2016 Feb. – N 11. – P. 193–205.
111. Beigel, J. H. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report / J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – DOI 10.1056/NEJMoa2007764. – Published online ahead of print, 2020 May 22.
112. Beović, B. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey / B. Beović, M. Doušak, J. Ferreira-Coimbra [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.* – 2020. – N dkaa326. – DOI 10.1093/jac/dkaa326. – Published online ahead

of print, 2020 Aug 7.

113. Biggioggero, M. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection / M. Biggioggero, C. Crotti, A. Becciolini, E. G. Favalli // *Drug Design, Devel. Therapy* – 2018. – N 13. – P. 57–70

114. Bikdeli, B. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2020. – N 75 (23). – P. 2950–2973. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

115. Bimonte, S. Potential Antiviral Drugs for SARS-Cov-2 Treatment: Preclinical Findings and Ongoing Clinical Research / S. Bimonte, A. Crispo, A. Amore [et al.] // *In Vivo.* – 2020. – N 34 (3 suppl.). – P. 1597–1602. – DOI 10.21873/invivo.11949.

116. Bisgaard, H. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year old children with intermittent asthma / H. Bisgaard, S. Zielen, M. L. Garcia [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – V. 171, № 4. – P. 315–322.

117. Bitterman, R. Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals / R. Bitterman, K. Hussein, L. Leibovici [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2016 Jun. – N 22(6). – P. 561.e7–561.e19. – DOI 10.1016/j.cmi.2016.01.026. – Epub 2016 Feb 17. – PMID: 26899826.

118. Bjerre, L. M. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline / L. M. Bjerre, B. Farrell, M. Hogel [et al.] // *Can. Fam. Physician.* – 2018 Jan. – N 64 (1). – P. 17–27. – PMID: 29358245. – PMCID: PMC5962971.

119. Black, P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis / P. Black, T. Staykova, E. Chacko [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – N 1. – CD004105.

120. Boccacini, S. Economic studies applied to vaccines against invasive diseases: An updated budget impact analysis of age-based pneumococcal vaccination strategies in the elderly in Italy / S. Boccacini, A. Bechini, R. Gasparini [et al.] // *Hum. Vaccin, Immunother.* – 2017 Feb. – N 13 (2). – P. 417–422. – DOI 10.1080/ 21645515.2017.1264827. – Epub 2016 Dec 7. – PMID: 27925845. – PMCID: PMC5328204.

121. Boghossian, T. A. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults / T. A. Boghossian, F. J. Rashid, W. Thompson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017 Mar 16. – N 3 (3). – P. CD011969. – DOI 10.1002/14651858.CD011969.pub2. – PMID: 28301676. – PMCID: PMC6464703.

122. Bonovas, S. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19 / S. Bonovas, D. Piovani // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 382 (25). – P. e101. – DOI 10.1056/NEJMc2015312.

123. Branch-Elliman, W. Determining the Ideal Strategy for Ventilator-associated Pneumonia Prevention. Cost-Benefit Analysis / W. Branch-Elliman, S. B. Wright, M. D. Howell // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015 Jul 1. – V. 192, № 1. – P. 57–63. – DOI 10.1164/rccm.201412-2316OC [Salo, H. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland / H. Salo, H. Sintonen, J. P. Nuorti [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2005. – V. 37, № 11–12. – P. 821–832].

124. Briggs, A. Decision Modelling for Health Economic Evaluation / A. Briggs, K. Claxton, M. Sculpher. – Oxford : Oxford University Press, 2007.

125. Brinkmann, A. Adäquate Antiinfektivtherapie: Bedeutung der individuellen Dosierung und Applikation [=Adequate anti-infective treatment: Importance of individual dosing and application] / A. Brinkmann, A. C. Röhr, A. Köberer [et al.] // *Anaesthesist.* – 2018 Jun. – N 67 (6). – P. 461–476. – DOI 10.1007/s00101-018-0443-4. – PMID: 29766208. – German.

126. Brinkmann, A. Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Anti-

biotika bei der Sepsis: Modern oder nur „modisch“? [=Therapeutic drug monitoring and individual dosing of antibiotics during sepsis: Modern or just "trendy"?] / A. Brinkmann, A. C. Röhr, A. Köberer [et al.] // *Mtd. Klin. Intensivmed. Notfmed.* – 2018 Mar. – N 113 (2). – P. 82–93. – DOI 10.1007/s00063-016-0213-5. – Epub 2016 Sep 13. – PMID: 27624768. – German.

127.Cadier, B. Cost Effectiveness of Free Access to Smoking Cessation Treatment in France Considering the Economic Burden of Smoking-Related Diseases / B. Cadier, I. Durand-Zaleski, D. Thomas, K. Chevreul // *PLoS One.* – 2016 Feb 24. – N 11 (2). – P. e0148750. – DOI 10.1371/journal.pone.0148750.

128.Cafiero-Fonseca, E. T. The full bene-fits of adult pneumococcal vaccination: A systematic review / E. T. Cafiero-Fonseca, A. Stawasz, S. T. Johnson [et al.] // *PLoS One.* – 2017 Oct 31. – N 12 (10). – P. e0186903. – DOI 10.1371/journal.pone.0186903. – PMID: 29088258. – PMCID: PMC5663403.

129.Cai, Q. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study / Q. Cai, M. Yang, D. Liu [et al.] // *Engineering (Beijing).* – 2020. – DOI 10.1016/j.eng.2020.03.007. – Published online ahead of print, 2020 Mar 18.

130.Calverley, P. M. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials / P. M. Calverley, K. F. Rabe, U. M. Goehring [et al.] // *Lancet.* – 2009. – N 374(9691). – P. 685–694. – DOI 10.1016/S0140-6736(09)61255-1. – Published correction appears in *Lancet.* 2010 Oct 2. N 376 (9747). P. 1146.

131.Calverley, P. M. Effect of 1-year treat-ment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease / P. M. Calverley, F. Sanchez-Toril, A. McIvor [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – N 176 (2). – P. 154–161. – DOI 10.1164/rccm.200610-1563OC.

132.Calverley, P. M. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / P. M. Calverley, F. Sanchez-Toril, A. McIvor [et al.] // *Lancet.* – 2003. – V. 361 (9356). – P. 449–456.

133.Calverley, P. M. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials / P. M. Calverley, K. F. Rabe, U. M. Goehring, [et al.] // *Lancet.* – 2009. – V. 374. – P. 685–694.

134.Calzetta, L. Withdrawal of inhaled corti-costeroids in COPD: a meta-analysis / L. Calzetta, M. G. Matera, F. Braido [et al.] // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* – 2017 Aug. – N 45. – P. 148–158.

135.Campbell, J. D. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective / J. D. Campbell, D. E. Spackman, S. D. Sullivan // *Allergy.* – 2010 Sep. – V. 65, № 9. – P. 1141–1148. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2010.02336.x.

136.Campion, M. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation / M. Campion, G. Scully // *J. Intensive Care Med.* – 2018 Dec. – N 33(12). – P. 647–655. – DOI 10.1177/0885066618762747. – Epub 2018 Mar 13. – PMID: 29534630.

137.Cao, B. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 382 (19). – P. 1787–1799. – DOI 10.1056/NEJMoa2001282.

138.Cao, Y. Ruxolitinib in treatment of severe corona-virus disease 2019 (COVID-19): A multi-center, single-blind, randomized controlled trial / Y. Cao, J. Wei, L. Zou [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – N 146 (1). – P. 137–146.e3. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.019.

139.Castiglia, P. Overall effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: an economic analysis of PHiD-CV and PCV-13 in the immunization of infants in Italy / P. Castiglia, L. Pradelli, S. Castagna [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2017 Jul 12. – DOI

10.1080/21645515.2017.1343773.

140.Cawcutt, K. Pneumonia with bacterial and viral coinfection / K. Cawcutt, A. C. Kalil // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2017 Oct. – N 23(5). – P. 385–390. – DOI 10.1097/MCC.0000000000000435. – PMID: 28777158.

141.Cellina, M. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab / M. Cellina, M. Orsi, F. Bombaci [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2020. – N 101 (5). – P. 323–324. – DOI 10.1016/j.diii.2020.03.01.

142.Chakravorty, S. Antibiotic/adjuvant combinations (ceftriaxone + sulbac-tam + adjuvant disodium edetate) as an alternative empiric therapy for the treatment of nosocomial infections: Results of a retrospective study / S. Chakravorty, P. Arun // *Indian J. Cancer.* – 2017 Oct–Dec. – N 54(4). – P. 685–690. – DOI 10.4103/ijc.IJC_364_17. – PMID: 30082559.

143.Chang, Chen. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial : medRxiv preprint / Chang Chen, Yi Zhang, Jianying Huang [et al.]. – DOI 10.1101/2020.03.17.20037432.

144.Chaudhry, R. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in Patients Having Community-Acquired Pneumonia: A Multicentric Study from New Delhi, India / R. Chaudhry, A. Valavane, K. Sreenath [et al.] // *Am. J. Trop Mtd. Hyg.* – 2017 Dec. – N 97 (6). – P. 1710–1716. – DOI 10.4269/ajtmh.17-0249. – Epub 2017 Sep 21. – PMID: 29016299. – PMCID: PMC5805046.

145.Chen, Jun. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) / Chen Jun, Liu Danping, Liu Li [et al.] // *Journal Of Zhejiang University* – 2020. – DOI 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.

146.Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet.* – 2020. – N 395 (10223). – P. 507–513. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

147.Choonara, I. A. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin / I. A. Choonara, R. G. Malia, B. P. Haynes [et al.] // *Br. J. Clin Pharmacol.* – 1988. – N 25(1). – P. 1–7. – DOI 10.1111/j.1365-2125.1988.tb03274.x.

148.Cillóniz, C. Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens / C. Cillóniz, A., Torres, M. Niederman [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016 Sep. – N 42 (9). – P. 1374–86. – DOI 10.1007/s00134-016-4394-4. – Epub 2016 Jun 8. – PMID: 27276986.

149.Cillóniz, C. Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens / C. Cillóniz, A. Torres, M. Niederman [et al.] // *Intensive Care Mtd.* – 2016. – N 42 (9). – P. 1374–1386.

150.Cole, J. N. Reducing the use of inhaled corticosteroids in mild-moderate COPD: an observational study in east London / J. N. Cole, R. A. Mathur, S. A. Hull // *NPJ Prim Care Respir. Med.* – 2020 Jul 31. – N 30 (1). – P. 34. – DOI 10.1038/s41533-020-00191-y.

151.Colson, P. Chloroquine and hydroxychloro-quine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson, J. M. Rolain, J. C. Lagier [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020 Mar 4. – P. 105932. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.

152.Connolly, E. Health Technology Assessment of Drugs in Ireland: An Analysis of Timelines / E. Connolly, H. O'Donnell, F. Lamrock [et al.] // *Pharmacoecon. Open.* – 2020 Jun. – N 4 (2). – P. 287–296. – DOI 10.1007/s41669-019-00177-8. – PMID: 31531843. – PMCID: PMC7248142.

153.Connolly, S. J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation; RE-LY Steering Committee and Investigators / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S Yusuf. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009 Sep 17. – N 361(12). – P. 1139–51. – DOI 10.1056/NEJMoa0905561. – Epub 2009 Aug 30. – Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2010 Nov 4. N 363 (19). P. 1877.

154. Coronavirus disease 2019: Situation Report 69. – World Health Organization, 2019.
155. Cortegiani, A. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 / A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito // *J. Crit. Care* – 2020 March. – DOI 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
156. Cunningham, A. C. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges / A. C. Cunningham, H. P. Goh, D. Koh // *Crit. Care*. – 2020. – N 24(1). – P. 91. – DOI 10.1186/s13054-020-2818-6. – Published 2020 Mar 16.
157. Collins, C. D. Linezolid Versus Vancomycin in the Empiric Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Cost-Utility Analysis Incorporating Results from the ZEPHYR Trial / C. D. Collins, A. K. Schwemm // *Value Health*. – 2015 Jul. – V. 18, № 5. – P. 614–621. – DOI 10.1016/j.jval.2015.04.007.
158. Costa-Scharplatz, M. Cost-Effectiveness of Glycopyrronium Bromide Compared with Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Sweden / M. Costa-Scharplatz, B. Stållberg, P. Goyal [et al.] // *Appl. Health Econ. Health Policy*. – 2015 Dec. – V. 13, № 6. – P. 637–645. – DOI 10.1007/s40258-015-0193-2.
159. Davies, L. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomized controlled trial / L. Davies, R. Angus, P. Calverley // *Lancet*. – 1999. – V. 354. – P. 456–460.
160. Davis, A. L. Bacterial infection and some effects of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema. II. Chemoprophylaxis with daily chloramphenicol / A. L. Davis, E. J. Grobow, T. Kaminski [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1965. – V. 92. – P. 900–913.
161. Delgleize, E. Cost-effectiveness analysis of routine pneumococcal vaccination in the UK: a comparison of the PHiD-CV vaccine and the PCV-13 vaccine using a Markov model / E. Delgleize, O. Leeuwenkamp, E. Theodorou [et al.] // *BMJ Open*. – 2016 Nov 30. – V. 6, № 11. – P. e010776. – DOI 10.1136/bmjopen-2015-010776.
162. Deng, L. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study / L. Deng, C. Li, Q. Zeng [et al.] // *J. Infect.* 2020. – N 81 (1). – P. e1–e5. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.002.
163. Dewilde, S. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden / S. Dewilde, F. Turk, M. Tambour, T. Sandström // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006 Sep. – V. 22, № 9. – P. 1765–1776.
164. Di, J. Continuous event monitoring via a Bayesian predictive approach / J. Di, D. H. Wang, R. Brashear, V. Dragalin [et al.] // *Pharmaceutical Statistics*. – 2016. – V. 15, № 2 – P. 109–122. – DOI 10.1002/pst.1727.
165. Dirmesropian, S. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians / S. Dirmesropian, J. G. Wood, C. R. MacIntyre, [et al.] // *Vaccine*. – 2017 Aug 3. – V. 35 (34). – P. 4307–4314. – DOI 10.1016/j.vaccine.2017.06.08.
166. Du, R. H., Liang L. R., Yang C. Q. [et al.] Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study / // *Eur. Respir. J.* – 2020. – N 55 (5). – P. 2000524. – DOI 10.1183/13993003.00524-2020. – Published 2020 May 7.
167. Einarson, T. R. Systematic review of models used in economic analyses in moderate-to-severe asthma and COPD / T. R. Einarson, B. G. Bereza, T. A. Nielse [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2016. – V. 19, № 4. – P. 319–355. – DOI 10.3111/13696998.2015.1116991.
168. Eklund, O. Cost-effectiveness of tiotropium versus glycopyrronium in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease in Canada, Spain, Sweden, and the UK / O. Eklund, F. Afzal, F. Borgström, J. Flavin [et al.] // *Clinicoecon. Outcomes Res.* – 2016 Jun 11. – V. 8 – P. 243–

252. – DOI 10.2147/CEOR.S105579.

169.Eklund, O. Cost-effectiveness of tiotropium versus usual care and glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Sweden / O. Eklund, F. Afzal, F. Borgström // *Cost. Eff. Resour Alloc.* – 2015 Aug 19. – N 13. – P. 13. — DOI 10.1186/s12962-015-0040-1.

170.Fabbri, L. M. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials / L. M. Fabbri, P. M. Calverley, J. L. Izquierdo-Alonso [et al.] // *Lancet.* – 2009. – N 374 (9691). – P. 695–703. – DOI 10.1016/S0140-6736(09)61252-6.

171.Farrell, B. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: Evidence-based clinical practice guideline / B. Farrell, C. Black, W. Thompson [et al.] // *Can. Fam. Physician.* – 2017 Nov. – N 63 (11). – P. 832–843. – PMID: 29138153. – PMCID: PMC5685444.

172.Fätkenheuer G., Lundgren J. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19 / G. Fätkenheuer, J. Lundgren // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 382 (25). – P. e101. – DOI 10.1056/NEJMc2015312.

173.Faulkner, M. A. Cost-effectiveness of smoking cessation and the implications for COPD / M. A. Faulkner, T. L. Lenz, J. A. Stading // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2006. – V. 1, № 3. – P. 279–287.

174.Fendrick, A. M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States / A. M. Fendrick, A. S. Monto, B. Nightengale [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – V. 163, № 4. – P. 487–494. –

175.Fierens, J. Practical Approach to Clinical Antibiotic Stewardship in the ICU Patient with Severe Infection / J. Fierens, P. O. Depuydt, J. J. De Waele // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2019 Aug. – N 40 (4). – P. 435–446. – DOI 10.1055/s-0039-1693995. – Epub 2019 Oct 4. – PMID: 31585470.

176.Frith, P. Assessing direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in moderate to severe symptomatic COPD patients: the FLASH study / P. Frith, S. Ashmawi, S. Krishnamurthy [et al.] // *Respirology* – 2017 Nov. – N 22 (S3). – P. A011.

177.Furie, K. L. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / K. L. Furie, L. B. Goldstein, G. W. Albers. [et al.] // *Stroke.* 2012. – N 43 (12). – P. 3442–3453. – DOI 10.1161/STR.0b013e318266722a. – Published correction appears in *Stroke.* 2012 Dec. N 43 (12). P. e181. – Published correction appears in *Stroke.* 2013 Mar. N 44 (3). P. e20.

178.Gao, J. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies / J. Gao, Z. Tian, X. Yang // *Biosci. Trends.* – 2020. – N 14. – P. 72–73.

179.Gardiner, S. J. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children / S. J. Gardiner, J. B. Gavanich, A. B. Chang // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015 Jan 8. – N 1. – P. CD004875. – DOI 10.1002/14651858.CD004875.pub5. – PMID: 25566754.

180.Gautret, P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret, J. C. Lagier, P. Parola [et al.] // *Int. J. Antimicrob Agents* – 2020 Mar 20. – P. 105949. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

181.GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease

Study 2015 // *Lancet Respir Med.* – 2017 Sep. – N 5(9). – P. 691–706. – DOI 10.1016/S2213-2600(17)30293-X. – Epub 2017 Aug 16. – PMID: 28822787. – PMCID: PMC5573769. – Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2017 Oct. N 5 (10). P. e30.

182.GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* – 2018 Nov 10. – N 392 (10159). – P. 1923–1994. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)32225-6. – Epub 2018 Nov 8. – MCID: PMC6227755. – PMID: 30496105. – Erratum in: *Lancet.* 2019 Jan 12. N 393 (10167). P. 132. – Erratum in: *Lancet.* 2019 Jun 22. N 393 (10190). P. e44.

183.Getsios, D. Smoking cessation treatment and outcomes patterns simulation: a new framework for evaluating the potential health and economic impact of smoking cessation interventions / D. Getsios, J. P. Marton, N. Revankar [et al.] // *Pharmacoeconomics* – 2013. – V. 31, № 9. – P. 767–780.

184.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report); 2019. – URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>.

185.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016. – URL: www.goldcopd.com.

186.Gonzalez, A. V. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction / A. V. Gonzalez, G. Li, S. Suissa, P. Ernst // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* – 2010 Apr. – N 23 (2). – P. 65–70.

187.Gramegna, A. Atypical pathogens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a worldwide perspective / A. Gramegna, G. Sotgiu, M. Di Pasquale [et al.] & GLIMP Study Group // *BMC infectious diseases.* – 2018. – N 18 (1). – P. 677. – DOI 10.1186/s12879-018-3565-z

188.Granger, C. B. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. McMurray [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – N 365 (11). – P. 981–992. – DOI 10.1056/NEJMoA1107039.

189.Grein, J. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19. Reply / J. Grein, R. P. Myers, D. Brainard // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 382 (25). – P. e101. – DOI 10.1056/NEJMc2015312.

190.Grein, J. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 / J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 382 (24). – P. 2327–2336. – DOI 10.1056/NEJMoA2007016.

191.Guan, W. J. Clinical Characteristics of Coro-navirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 382 (18). – P. 1708–1720. – DOI 10.1056/NEJMoA2002032.

192.Guo, Q. Rapid resolution of reversible bronchiectasis after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an adult: A case report / Q. Guo, H. Y. Li // *Medicine (Baltimore).* – 2019 Mar. – N 98(13). – P. e15048. – DOI 10.1097/MD.00000000000015048. – PMID: 30921231. – PMCID: PMC6456001.

193.Halli-Tierney, A. D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing / A. D. Halli-Tierney, C. Scarbrough, D. Carroll // *Am. Fam. Physician.* – 2019 Jul 1. – N 100 (1). – P. 32–38. – PMID: 31259501.

194.Helgadottir, H. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors / H. Helgadottir, E. S. Bjornsson // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 Nov 2. – N 20(21). – P. 5469. – DOI 10.3390/ijms20215469. – PMID: 31684070. – PMCID: PMC6862638.

195. Henig, O. Bacterial Pneumonia in Older Adults / O. Henig, K. S. Kaye // Infectious disease clinics of North America. – 2017. – N 31(4). – P. 689–713. – DOI 0.1016/j.idc.2017.07.015.
196. Heo, J. Y. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination strategies for the elderly in Korea / J. Y. Heo, Y. B. Seo, W. S. Choi [et al.] // PLoS One. – 2017 May 12. – V. 12, № 5. – P. e0177342. – DOI 10.1371/journal.pone.0177342.
197. Ho, J. C. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome / J. C. Ho, G. C. Ooi, T. Y. Mok [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2003. – N 168 (12). – P. 1449–1456.
198. Hoffmann, C. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19 / C. Hoffmann // N. Engl. J. Med. – 2020. – N 382 (25). – P. e101. – DOI 10.1056/NEJMc2015312.
199. Holmes, H. M., Todd A. The Role of Patient Preferences in Deprescribing / H. M. Holmes, A. Todd // Clin. Geriatr. Med. – 2017 May. – N 33 (2). – P. 165–175. – DOI 10.1016/j.cger.2017.01.004. – Epub 2017 Feb 23. – PMID: 28364989.
200. Horby, P. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report / P. Horby, Wei Shen Lim, J. Emberson [et al.] ; RECOVERY Collaborative Group. – DOI 10.1101/2020.06.22.20137273.
201. http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru/.
202. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>.
203. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04317092>.
204. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20133249v3.full.pdf>.
205. <https://www.provrach.ru/news/2271-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu---versiya-8-objedinyayemye-izmeneniya>.
206. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30] / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – N 395 (10223). – P. 497–506. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
207. Hung, I. F. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial / I. F. Hung, K. C. Lung, E. Y. Tso [et al.] // Lancet. – 2020. – N 395(10238). – P. 1695–1704. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
208. Howard, P. Cost-utility analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies using the BENESCO Simulation model: application to a population of US adult smokers / P. Howard, C. Knight, A. Boler [et al.] // Pharmacoeconomics. – 2008. – V. 26, № 6. – P. 497–511.
209. Hoogendoorn, M. Cost-effectiveness models for chronic obstructive pulmonary disease: cross-model comparison of hypothetical treatment scenarios / M. Hoogendoorn, T. L. Feenstra, Y. Asukai [et al.] // Value Health. – 2014. – V. 17, № 5. – P. 525–536.
210. Hoogendoorn, M. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD / M. Hoogendoorn, T. L. Feenstra, R. T. Hoogenveen [et al.] // Thorax. – 2010. – V. 65, № 8. – P. 711–718.
211. Isaac, D. Respiratory infections and asthma / D. Isaac, P. Joshi // Med. J. Aust. – 2002. – V. 177 (suppl.). – S. 50–51.
212. Jean, S. S. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia / S. S. Jean, Y. C. Chang, W. C. Lin. [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – N 9. – P. 275. – DOI 10.3390/jcm9010275
213. Jean, S. S. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges / S. S. Jean, P. I. Lee, P. R. Hsueh // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2020. – N 53(3). – P. 436–443. – DOI 10.1016/j.jmii.2020.03.034.

214. Jetha, S. Polypharmacy, the Elderly, and Deprescribing / S. Jetha // *Consult Pharm.* 2015 Sep. – N 30(9). – P. 527–532. – DOI 10.4140/TCP.n.2015.527. – PMID: 26350893.
215. Jiang, W. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia / W. Jiang, M. Wu, J. Zhou [et al.] // *BMC infectious diseases.* – 2017. – N 17 (1). – P. 787. – DOI 10.1186/s12879-017-2891-x.
216. Kannan, S. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends / S. Kannan, P. Shaik Syed Ali, A. Sheeza, K. Hemalatha // *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* – 2020. – N 24 (4). – P. 2006–2011. – DOI 10.26355/eurrev_202002_20378.
217. Karampela, I. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? / I. Karampela, M. Dalamaga // *Arch. Mtd. Res.* – 2020. – N S0188–4409(20)30924-3. – DOI 10.1016/j.arcmed.2020.06.004. – Published online ahead of print, 2020 Jun 6.
218. Karpel, J. P. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbation of COPD / J. P. Karpel, J. Pesin, D. Greenberg [et al.] // *Chest.* – 1990. – V. 98. – P. 835–839.
219. Kim, D. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens / D. Kim, J. Quinn, B. Pinsky, [et al.] // *JAMA.* – 2020. – N 323(20). – P. 2085–2086. – DOI 10.1001/jama.2020.6266. – Published online ahead of print, 2020 Apr 15.
220. Kim, J. H. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD / J. H. Kim, J. S. Park, K. H. Kim [et al.] // *Chest.* – 2013 Apr. – N 143(4). – P. 1018–1024.
221. Kim, E. S. Comparison of viral infection in healthcare-associated pneumonia (HCAP) and community-acquired pneumonia (CAP) / E. S. Kim, K. U. Park, S. H. Lee [et al.] // *PloS one.* – 2018. – N 13 (2). – P. e0192893. – DOI 10.1371/journal.pone.0192893.
222. Kjerpeseth, L. J. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study / L. J. Kjerpeseth, R. Selmer, I. Ariansen [et al.] // *PLoS ONE.* – 2019. – N 14 (8). – P. e0221500. – DOI 10.1371/journal.pone.0221500.
223. Kochi, A. N. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 / A. N. Kochi, A. P. Tagliari, G. B. Forleo [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol* – 2020. – P: 1–6.
224. Kollef, M. H. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship / M. H. Kollef, M. Bassetti, B. Francois, [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017 Sep. – N 43(9). – P. 1187–1197. – DOI 10.1007/s00134-017-4682-7. – Epub 2017 Feb 4. – PMID: 28160023. – PMCID: PMC6204331.
225. Komagamine, J. A trend in prevalence of antimicrobial use and appropriateness of antimicrobial therapy in an acute care hospital from 2018 to 2019: repeated prevalence surveys in Japan / J. Komagamine, T. Yabuki, T. Hiraiwa // *BMC Res Notes.* – 2019 Dec 18. – N 12(1). – P. 811. – DOI 10.1186/s13104-019-4849-0. – PMID: 31849341. – PMCID: PMC6918669.
226. Le, J. Optimizing Antibiotic Drug Therapy in Pediatrics: Current State and Future Needs / J. Le, J. S. Bradley // *J. Clin. Pharmacol.* – 2018 Oct. – N 58, suppl. 10. – P. S108–S122. – DOI 10.1002/jcph.1128. – PMID: 30248202.
227. Lebina, L. The cost and cost implications of implementing the integrated chronic disease management model in South Africa / L. Lebina, M. Kawonga, T. Oni [et al.] // *PLoS One.* – 2020 Jun 26. – N 15 (6). – P. e0235429. – DOI 10.1371/journal.pone.0235429. – PMID: 32589690. – PMCID: PMC7319351.
228. Lee, M. S. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia / M. S. Lee, J. Y. Oh, C. I. Kang [et al.] // *Infection & chemotherapy.* – 2018. – N 50(2), – P. 160–198.

– DOI 10.3947/ic.2018.50.2.160.

229. Lehouck, A. COPD, bone metabolism, and osteoporosis / A. Lehouck, S. Boonen, M. Decramer, W. Janssens // *Chest*. – 2011 Mar. – N 139 (3). – P. 648–657.

230. Li, Q. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel corona-virus- infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 382 (13). – P. 1199–1207. – DOI 10.1056/NEJMoA2001316.

231. Li, W. Correlation study of cough variant asthma and mycoplasma pneumonia infection in children / W. Li, C. Ban, J. Zhang [et al.] // *Pak. J. Pharm Sci.* – 2017 May. – N 30 (3 (special)). – P. 1099–1102. – PMID: 28671088.

232. Li, Z. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir / Z. Li, X. Wang, D. Cao [et al.] // *Drug Discov. Ther.* – 2020. – N 14 (2). – P. 73–76. – DOI 10.5582/ddt.2020.01015.

233. Lim, J. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR / J. Lim, S. Jeon, H. Y. Shin [et al.] // *J. Korean Mtd. Sci.* – 2020. – N 35(6). – P. e79. – DOI 10.3346/jkms.2020.35.e79. – Published 2020 Feb 17.

234. Lim, Y. K. Impact of bacterial and viral coinfection in community-acquired pneumonia in adults / Y. K. Lim, O. J. Kweon, H. R. Kim [et al.] // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2019. – N 94 (1). – P. 50–54. – DOI 10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.014.

235. Lin, S. H. Increased risk of community-acquired pneumonia in COPD patients with comorbid cardiovascular disease / S. H. Lin, D. W. Perng, C. P. Chen [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – N 11. – P. 3051–3058. – DOI 10.2147/COPD.S115137. – Published 2016 Dec 5.

236. Lin, P. C. Estimating the cost-effectiveness of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Taiwan / P. C. Lin, B. C. Wang, R. Kim [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2016 Feb. – V. 49, № 1. – P. 46–51. – DOI 10.1016/j.jmii.2015.08.002.

237. Liu, H. A systematic review of the therapy for *Mycoplasma pneumoniae* infections in children / H. Liu, Q. Lu, J. Hong, E. Liu // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2016 Feb. – N 54(2). – P. 111–118. – DOI 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.02.009. – PMID: 26875461. – Chinese.

238. Liu, K. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province / K. Liu, Y. Y. Fang, Y. Deng [et al.] // *Chin. Mtd. J. (Engl.)*. – 2020. – N 133 (9). – P. 1025–1031. – DOI 10.1097/CM9.0000000000000744.

239. Loke, Y. K. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies / Y. K. Loke, R. Cavallazzi, S. Singh // *Thorax*. – 2011 Aug. – N 66 (8). – P. 699–708.

240. López-Campos, J. L. Global burden of COPD / J. L. López-Campos, W. Tan, J. B. Soriano // *Respirology*. – 2016 Jan. – N 21(1). – P. 14–23. – DOI 10.1111/resp.12660. – Epub 2015 Oct 23. – PMID: 26494423.

241. Lu, C. C. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far / C. C. Lu, M. Y. Chen, W. S. Lee, Y. L. Chang // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2020 Jun. – N 83 (6). – P. 534–536. – DOI 10.1097/JCMA.0000000000000318.

242. Luo, J. Can roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, improve clinical outcomes in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis / J. Luo, K. Wang, D. Liu [et al.] // *Respir. Res.* – 2016 Feb 17. – N 17. – P. 18. – DOI 10.1186/s12931-016-0330-y. – PMID: 26887407. – PMCID: PMC4756424.

243. Luo, P. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience / P. Luo, Y. Liu, L.

Qiu [et al.] // *J. Mtd. Virol.* – 2020. – DOI 10.1002/jmv.258015.

244.Madabhavi, I. COVID-19: a review / I. Madabhavi, M. Sarkar, N Kadakol. // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* – 2020. – N 90 (2). – DOI 10.4081/monaldi.2020.1298. – Published 2020 May 14.

245.Marchello, C. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis / C. Marchello, A. P. Dale, T. N. Thai [et al.] // *Ann. Fam. Med.* – 2016 Nov. – N 14 (6). – P. 552–566. – DOI 10.1370/afm.1993. – PMID: 28376442. – PMCID: PMC5389400.

246.McIntyre, C. Targeted Deprescribing in an Outpatient Hemodialysis Unit: A Quality Improvement Study to Decrease Polypharmacy / C. McIntyre, R. McQuillan, C. Bell, M. Battistella // *Am. J. Kidney Dis.* – 2017 Nov. – N 70(5). – P. 611–618. – DOI 10.1053/j.ajkd.2017.02.374. – Epub 2017 Apr 14. – PMID: 28416321.

247.McLean, S. Models for estimating projections for disease systematic review focusing on chronic obstructive pulmonary disease / S. McLean, V. Barbour, S. Wild [et al.] // *J. Health. Serv. Res. Policy.* – 2015 Oct. – V. 20, № 4. – P. 246–253. – DOI 10.1177/1355819615579232.

248.Menezes-Rodrigues, F. S. Anticoagulant and antiarrhythmic effects of heparin in the treatment of COVID-19 patients / F. S. Menezes-Rodrigues, J. G. Padrão Tavares, M. Pires de Oliveira [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2020. – N 18(8). – P. 2073–2075. – DOI 10.1111/jth.14902.

249.Meng, L. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults / L. Meng, E. Mui, M. K. Holubar, S. C. Deresinski // *Pharmacotherapy.* – 2017 Nov. – N 37(11). – P. 1415–1431. – DOI 10.1002/phar.2023. – Epub 2017 Oct 30. – Erratum in: *Pharmacotherapy.* 2018 Feb. N 38 (2). P. 302. – PMID: 28869666.

250.Menn, P. A lifetime Markov model for the economic evaluation of chronic obstructive pulmonary disease / P. Menn, R. Leidl, R. Holle // *Pharmacoeconomics.* – 2012. – V. 30, № 9. – P. 825–840.

251.Meo, S. A. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 / S. A. Meo, D. C. Klonoff, J. Akram // *Eur. Rev. Mtd. Pharmacol Sci.* – 2020. – N 24 (8). – P. 4539–4547. – DOI 10.26355/eurrev_202004_21038.

252.Mihai, C. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD / C. Mihai, R. Dobrota, M. Schröder [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – N 79 (5). – P. 668–669. – DOI 10.1136/annrheumdis-2020-217442.

253.Miravittles, M. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, B. G. Cosío, A. Arnedillo [et al.] // *Respiratory Research* – 2017 Nov. – N 18(1). – P. 198. – DOI 10.1186/s12931-017-0682-y.

254.Nadeem, N. J. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology / N. J. Nadeem, S. J. Taylor, S. M. Eldridge // *Respiratory Research* – 2011 Aug. – N 12. – P. 107.

255.Naito T. Optimization of Individual Pharmacotherapy Based on Multiple Evaluations of Patient Data / T. Naito // *Biol. Pharm. Bull.* – 2019. – N 42(2). – P. 149–157. – DOI 10.1248/bpb.b18-00766. – PMID: 30713247.

256.Nath. T. Prevalence of steroid-induced cataract and glaucoma in chronic obstructive pulmonary disease patients attending a tertiary care center in India / T. Nath, S. S. Roy, H. Kumar [et al.] // *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)* 2017 Jan–Feb. – N 6(1). – P. 28–32.

257.Niederman, M. S. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention / M. S. Niederman, L. A. Mandell, A. Anzueto [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – V. 163. – P. 1730–1754.

258.Niewoehner, D. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive

pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group / D. Niewoehner, M. Erbland, R. Deupree [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – V. 340. – P. 1941–1947.

259.Ning, G. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review / G. Ning, X. Wang, D. Wu [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2017 Nov 2. – N 13(11). – P. 2742–2750. – DOI 10.1080/21645515.2017.1371381. – Epub 2017 Sep 18. – PMID: 28922613. – PMCID: PMC5703373.

260.Noori Goodarzi, N. First Detection and Characterization of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* from People with Community-Acquired Pneumonia in Iran / N. Noori Goodarzi, M. R. Pourmand, M. Arfaatabar [et al.] // *Microb. Drug Resist.* – 2020 Mar. – N 26 (3). – P. 245–250. – DOI 10.1089/mdr.2019.0223. – Epub 2019 Sep 23. – PMID: 31545147.

261.Noori Goodarzi, N. Frequency of *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Chlamydia* spp. among patients with atypical pneumonia in Tehran / N. Noori Goodarzi, M. R. Pourmand, M. Rajabpour [et al.] // *New Microbes New Infect.* – 2020 Aug 14. – N 37. – P. 100744. – DOI 10.1016/j.nmni.2020.100744. – PMID: 32953125. – PMCID: PMC7482018.

262.Noviello, S. The Basics and the Advancements in Diagnosis of Bacterial Lower Respiratory Tract Infections / S. Noviello, D. B. Huang // *Diagnostics (Basel)*. – 2019 Apr 3. – N 9(2). – P. 37. DOI 10.3390/diagnostics9020037

263.Norman, G. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation / G. Norman, R. Faria, F. Paton [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2013 Nov. – V. 17, № 52. – P. 1–342. – DOI 10.3310/hta17520.

264.Nowak, D. Roflumilast in combination with long-acting bronchodilators in the management of patients with severe and very severe COPD. A cost-effectiveness analysis for Germany / D. Nowak, B. Ehlken, R. Kotchie [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2013 Jan. – V. 138, № 4. – P. 119–125. – DOI 10.1055/s-0032-1327416.

265.Oba, Y. Cardiovascular safety of roflumilast / Y. Oba, N. A. Lone // *Chest*. – 2013. – N 144(3). – P. 1082. – DOI 10.1378/chest.13-1036

266.Oumei, H. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children / H. Oumei, W. Xuefeng, L. Jianping [et al.] // *J. Mtd. Virol.* 2018 Mar. – N 90(3). – P. 421–428. – DOI 10.1002/jmv.24963. – Epub 2017 Nov 9. – PMID: 28975629. – PMCID: PMC7166354.

267.Page, A. T. Deprescribing in older people / A. T. Page, K. Potter, R. Clifford, C. Etherton-Beer // *Maturitas*. – 2016 Sep. – N 91. – P. 115–34. – DOI 10.1016/j.maturitas.2016.06.006. – Epub 2016 Jun 18. – PMID: 27451330.

268.Patel, M. R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – N 365 (10). – P. 883–891. – DOI 10.1056/NEJMoa1009638.

269.Peabody, J. W. COPD: A prevalence estimation model / J. W. Peabody, B. Schau, M. Lopez-Vidriero // *Respirology*. – 2005. – V. 10. – P. 594–602.

270.Petersen, E. S. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis: an evaluation using pulmonary function tests / E. S. Petersen, V. Esmann, P. Honke [et al.] // *Asta. Med. Scand.* – 1967. – V. 82. – P. 293–305.

271.Pichon-Riviere, A. Development and validation of a microsimulation economic model to evaluate the disease burden associated with smoking and the cost-effectiveness of tobacco control interventions in Latin America / A. Pichon-Riviere, F. Augustovski, A. Bardach // *Value Health*. – 2011. – V. 14, № 5 (suppl.). – S. 51–59.

272.Pilkington, V. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19

pandemic? / V. Pilkington, T. Pepperrell, A. Hill // *J. Virus Erad.* – 2020. – N 6(2). – P. 45–51. – Published 2020 Apr 30.

273. Piñana, J. L. Community-acquired respiratory virus lower respiratory tract disease in allogeneic stem cell transplantation recipient: Risk factors and mortality from pulmonary virus-bacterial mixed infections / J. L. Piñana, M. D. Gómez, A. Pérez, [et al.] // *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*, (2018). – 20(4), – e12926. – DOI 10.1111/tid.12926.

274. Pinar, A. Rapid detection of bacterial atypical pneumonia agents by multiplex PCR / A. Pinar, N. Bozdemir, T. Kocagoz [et al.] // *Cent. Eur. J. Public. Health.* – 2004. – V. 12, № 1. – P. 3–5.

275. *Pneumonia European lung white book.* – 2nd ed. – Sheffield, UK : European Respiratory Society; European Lung Foundation, 2003. – P. 55–65.

276. Porchia, B. R. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults / B. R. Porchia, P. Bonanni, A. Bechini. [et al.] // *Expert Rev. Vaccines.* – 2017 Feb. – N 16(2). – P. 93–107. – DOI 10.1080/14760584.2017.1242419. – Epub 2016 Oct 12. – PMID: 27680425.

277. Qiu, J. L. Efficacy and safety of azithromycin combined with glucocorticoid on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / J. L. Qiu, L. Huang, M. Y. Shao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020 May 29. – N 99 (22). – P. e20121. – DOI 10.1097/ MD.00000000000020121. – PMID: 32481378.

278. Quirke, M. Prevalence and predictors of oral to intravenous antibiotic switch among adult emergency department patients with acute bacterial skin and skin structure infections: a pilot, prospective cohort study / M. Quirke, N. Mitchell, J. Varley [et al.] // *BMJ Open.* – 2020 Aug 30. – N 10 (8). – P. e034057. – DOI 10.1136/bmjopen-2019-034057.

279. Rachina, S. Russian Global-Pps Project Study Group. Longitudinal Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption in Russian Hospitals: Results of the Global-PPS Project / S. Rachina, Y. Belkova, R. Kozlov [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2020 Jul 25. – N 9(8). – P. 446. – DOI 10.3390/antibiotics9080446. – PMID: 32722484. – PMCID: PMC7459666: 32868346. – PMCID: PMC7462158.

280. Radbel, J. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report / J. Radbel, N. Narayanan, P. J. Bhatt // *Chest.* – 2020. – N 158(1). – P. e15–e19. – DOI 10.1016/j.chest.2020.04.024

281. Ramirez, J. A. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality / J. A. Ramirez, T. L. Wiemken, P. Peyrani [et al.] // *Clin. Infect. Dis* – 2017. – N 65 (11). – P. 1806–1812.37

282. Ramos, M. Cost versus utility of acclidinium bromide 400 µg plus formoterol fumarate dihydrate 12 µg compared to acclidinium bromide 400 µg alone in the management of moderate-to-severe COPD / M. Ramos, J. Haughney, N. Henry [et al.] // *Clinicoecon. Outcomes Res.* – 2016 Sep 12. – V. 8. – P. 445–456. – DOI 10.2147/ CEOR.S107121.

283. Ranjbar, R. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* prevalence in Iranian patients: a systematic review and meta-analysis / R. Ranjbar, M. Halaji // *J. Mtd. Microbiol.* 2019. – N 68. – P. 1614–1621.

284. Reeve, E. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action / E. Reeve, W. Thompson, B. Farrell // *Eur. J. Intern Med.* – 2017 Mar. – N 38. – P. 3–11. – DOI 10.1016/j.ejim.2016.12.021. – Epub 2017 Jan 5. – PMID: 28063660.

285. Rely, K. Cost effectiveness of treatment with salmeterol/fluticasone compared to montelukast for the control of persistent asthma in children / K. Rely, S. E. McQuire, P. K. Alexandre [et al.] // *Value Health.* – 2011 Jul-Aug. – V. 14, № 5 (suppl. 1). – S. 43–47. – DOI

10.1016/j.jval.2011.05.033.

286.Rennard, S. I. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD / S. I. Rennard, P. M. Calverley, U. M. Goehring [et al.] // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12. – P. 18.

287.Rennard, S. I. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist fixed-dose combination: RE(2)SPOND rationale and study design / S. I. Rennard, F. J. Martinez, K. F. Rabe [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016 Aug 17. – N 11. – P. 1921–1928. – DOI 10.2147/COPD.S109661. – PMID: 27574416. – PMCID: PMC4994799.

288.Roland, N. J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature / N. J. Roland, R. K. Bhalla, J. Earis // *Chest* – 2004 Jul. – N 126(1). – P. 213–219.

289.Rosenberg, S. R. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Morbidity, Mortality, and Risk Factors / S. R. Rosenberg, R. Kalhan, D. M. Mannino // *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* – 2015 Aug. – N 36 (4). – P. 457–469. – DOI 10.1055/s-0035-1555607. – Epub 2015 Aug 3. – PMID: 26238634.

290.Rossi, A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO) / A. Rossi, M. Guerriero, A. Corrado ; OPTIMO/AIPO Study Group. // *Respiratory Research* – 2014 Jul 15. – P. 77.

291.Rossi, A. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD / A. Rossi, T. van der Molen, R. del Olmo [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2014 Dec. – N 44 (6). – P. 1548–1556.

292.Rowen, D. The Role of Condition-Specific Preference-Based Measures in Health Technology Assessment / D. Rowen, J. Brazier, R. Ara, I. Azzabi Zouraq // *Pharmacoeconomics*. – 2017 Dec. – N 35 (suppl. 1). – P. 33–41. – DOI 10.1007/s40273-017-0546-9. PMID: 29052164.

293.Robertson, C. F. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empr Study / C. F. Robertson, R. L. Henry, C. Mellis [et al.]. – Presented at the American Thoracic Society International Conference. USA, [A53] Poster C71, May 2004.

294.Rodriguez-Martinez, C. E. Cost-utility analysis of once-daily versus twice-daily inhaled corticosteroid dosing for maintenance treatment of asthma in pediatric patients / C. E. Rodriguez-Martinez, M. P. Sossa-Briceño, J. A. Castro-Rodriguez // *J. Asthma*. – 2016 Jun. – V. 53, № 5. – P. 538–545. – DOI 10.3109/02770903.2015. 1116087.

295.Sahu, K. K. Latest updates on COVID-2019: A changing paradigm shift / K. K. Sahu, A. Lal, A. K. Mishra // *J. Mtd. Virol.* 2020. – N 92(6). – P. 533–535. – DOI 10.1002/jmv.25760.

296.Samyshkin, Y. Cost-effectiveness of roflumilast as an add-on treatment to long-acting bronchodilators in the treatment of COPD associated with chronic bronchitis in the United Kingdom / Y. Samyshkin, R. W. Kotchie, A. C. Mörk [et al.] // *Eur. J. Health Econ.* – 2014 Jan. – V. 15, № 1. – P. 69–82. – DOI 10.1007/s10198-013-0456-5.

297.Saqrane, S. Review on the global epidemiological situation and the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 / S. Saqrane, M. A. El Mhammedi // *New Microbes New Infect.* – 2020. – N 35. – P. 100680. – DOI 10.1016/j.nmni.2020.100680. – Published 2020 Apr 14.

298.Sathe, P. Management of ventilator associated pneumonia with a new antibiotic adjuvant entity (ceftriaxone + sulbactam + disodium edetate) – A novel approach to spare carbapenems / P., Sathe S. Maddani, S. Kulkarni, N. Munshi // *J. Crit. Care.* 2017 Oct. – N 41. – P. 145–149. – DOI 10.1016/j.jcrc.2017.04.002. – Epub 2017 May 15. – PMID: 28535440.

- 299.Savarino, A. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? / A. Savarino, J. R. Boelaert, A. Cassone [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2003. – N 3. – P. 722–727.
- 300.Schäferhoff, M. Trends in global health financing / M. Schäferhoff, S. Martinez, O. Ogbuoji [et al.] // *BMJ.* – 2019 May 20. – N 365. – P. l2185. – DOI 10.1136/bmj.l2185. – PMID: 31109918. – PMCID: PMC6526392.
- 301.Selya-Hammer, C. Development of an enhanced health-economic model and cost-effectiveness analysis of tiotropium + olodaterol Respimat® fixed-dose combination for chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy / C. Selya-Hammer, N. Gonzalez-Rojas Guix, M. Baldwin [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2016 Oct. – V. 10, № 5. – P. 391–401. – DOI 10.1177/1753465816657272.
- 302.Shakoory, B. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial / B. Shakoory, J. A. Carcillo, W. W. Chatham [et al.] // *Crit Care Med.* – 2016. – N 44 (2). – P. 275–281. – DOI 10.1097/CCM.0000000000001402.
- 303.Sharma, L. Atypical pneumonia: updates on Legionella, Chlamydia, and Mycoplasma pneumoniae / L. Sharma, A. Losier, T. Tolbert [et al.] // *Clin. Chest. Med.* – 2017. – N 38. – P. 45–58.
- 304.Sharma, R. Community-Acquired Bacterial Pneumonia-Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin / R. Sharma, C. E. Sandrock, J. Meehan, N. Theriault // *Clinical. drug investigation.* – 2020. – N 40 (10). – P. 947–960. – DOI 10.1007/s40261-020-00953-z.
- 305.Singer, D. E. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / D. E. Singer, G. W. Albers, J. E. Dalen [et al.] // *Chest.* – 2008. – N 133 (6 suppl.). – P. 546S–592S. – DOI 10.1378/chest.08-0678.
- 306.Singh, D. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial / D. Singh, S. Worsley, C. Q. Zhu [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2015 Aug. – N 15. – P. 91.
- 307.Singh, S. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / S. Singh, A. V. Amin, Y. K. Loke // *Archives of Internal Medicine.* – 2009 Feb. – N 169(3). – P. 219–229.
- 308.Slejko, J. F. Translating Pharmacometrics to a Pharmacoeconomic Model of COPD / J. F. Slejko, R. J. Willke, J. Ribbing [et al.] // *Value Health.* – 2016 Dec. – V. 19, № 8. – P. 1026–1032. – DOI 10.1016/j.jval.2016.07.006.
- 309.Somers, E. C. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 / E. C. Somers, G. A. Eschenauer, J. P. Troost [et al.]. – Preprint. medRxiv. 2020. – DOI 10.1101/2020.05.29.20117358. – Published 2020 Jun 3.
- 310.Stempel, D. A. Comparative efficacy and cost of asthma care in children with asthma treated with fluticasone propionate and montelukast / D. A. Stempel, D. T., Kruzikas R. Manjunath // *J. Pediatr.* – 2007 Feb. – V. 150, № 2. – P. 162–167.
- 311.Stower H. Lopinavir-ritonavir in severe COVID-19 / H. Stower // *Nat. Med.* 2020. – N 26 (4). – P. 465. – DOI 10.1038/s41591-020-0849-9.
- 312.Suissa, S. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia / S. Suissa, J., Coulombe P. Ernst // *Chest* – 2015 Nov. – N 148(5). – P. 1177–1183.
- 313.Suissa, S. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression / S. Suissa, A. Kezouh, P. Ernst // *The American Journal of Medicine.* – 2010 Nov. – N 123(11). – P. 1001–1006.
- 314.Suzuki, C. Cost-effectiveness of omalizumab add-on to standard-of-care therapy in patients

with uncontrolled severe allergic asthma in a Brazilian healthcare setting / C. Suzuki, N. Lopes da Silva, P. Kumar [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2017 Aug. – V. 20, № 8. – P. 832–839. – DOI 10.1080/13696998.2017.1333513.

315.Tanaka, T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm / T., Tanaka M. Narazaki, T. Kishimoto // *Immunotherapy.* – 2016. – N 8 (8). – P. 959–970.

316.Tanaka, H. Correlation between Radiological and Pathological Findings in Patients with Mycoplasma pneumonia / H. Tanaka // *Pneumonia. Frontiers in Microbiology.* – 2016. – N 7.

317.Tebboth, A. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium + olodaterol fixed-dose combination versus other LAMA + LABA combinations in patients with COPD / A. Tebboth, A. Ternouth, N. Gonzalez-Rojas // *Clinicoecon. Outcomes Res.* – 2016 Nov 7. – V. 8. – P. 667–674.

318.Thachil, J. Type and dose of heparin in Covid-19: Reply / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2020. – N 18 (8). – P. 2063–2064. – DOI 10.1111/jth.14870.

319.Thalha, A. M. M. Have we found the panacea to COVID-19 with remdesivir, an old but newly packaged drug? / A. M. M. Talha, Y. Y. Lee, A. Besari, S. F. S. Omar // *J. R. Coll. Physicians. Edinb.* – 2020. – N 50 (2). – P. 159–161. – DOI 10.4997/JRCPE.2020.217.

320.Thompson, W. Deprescribing: Future directions for research / W. Thompson, E. Reeve, F. Moriarty [et al.] // *Res. Social. Adm. Pharm.* – 2019 Jun. – N 15 (6). – P. 801–805. – DOI 10.1016/j.sapharm.2018.08.013. – Epub 2018 Sep 18. – PMID: 30241876. – PMCID: PMC6422759.

321.Tiri, B. Impact of Antimicrobial Stewardship Interventions on Appropriateness of Surgical Antibiotic Prophylaxis: How to Improve / B. Tiri, P. Bruzzone, G. Priante [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2020 Apr 9. – N 9(4). – P. 168. – DOI 10.3390/antibiotics9040168. – PMID: 32283597. – PMCID: PMC7235845.

322.Toniati, P. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy / P. Toniati, S. Piva, M. Cattalini [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2020 Jul. – N 19 (7). – P. 102568. – DOI 10.1016/j.autrev.2020.102568.

323.Tran, D. H. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A (H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process / D. H. Tran, R. Sugamata, T. Hirose [et al.] // *J. Antibiot. (Tokyo).* – 2019. – N 72. – P. 759–768.

324.Treskova, M. Cost Effectiveness of Elderly Pneumo-coccal Vaccination in Presence of Higher-Valent Pneumococcal Conjugate Childhood Vaccination: Systematic Literature Review with Focus on Methods and Assumptions / M. Treskova, S. M. Scholz, A. Kuhlmann // *Pharmacoeconomics.* – 2019 Sep. – N 37 (9). – P. 1093–1127. – DOI 10.1007/s40273-019-00805-5. – PMID: 31025189.

325.Triantafylidis, L. K. The Role of Deprescribing in Older Adults with Chronic Kidney Disease / L. K. Triantafylidis., C. E. Hawley, L. P. Perry, J. M. Paik // *Drugs Aging.* 2018 Nov. – N 35 (11). – P. 973–984. – DOI 10.1007/s40266-018-0593-8. – PMID: 30284120.

326.Usher, C. Analysis of Health Technology Assessments of Orphan Drugs in Ireland from 2012 to 2017 / C. Usher, L. McCullagh, L. Tilson, M. Barry // *Pharmacoecon Open.* – 2019 Dec. – N 3(4). – P. 583–589. – DOI 10.1007/s41669-019-0136-1. – PMID: 31073976. – PMCID: PMC6861405.

327.Van Boven, J. F. Cost-effectiveness and budget impact of the fixed-dose dual bronchodilator combination tiotropium-olodaterol for patients with COPD in the Netherlands / J. F. Van Boven, J. W. Kocks, M. J. Postma // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016 Sep 19. – V. 11. – P. 2191–2201.

328.Vogelmeier, C. “Real-life” inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD / C. Vogelmeier, H. Worth, R. Buhl [et al.] // *International Journal of Chronic Obstruc-*

tive Pulmonary Disease – 2017 Feb. – N 12. – P. 487–494.

329. Vogelmeier, C. F. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary / C. F. Vogelmeier, G. J. Criner, F. J. Martinez [et al.] // *The European Respiratory Journal* 2017 Mar. – N 49 (3). – DOI 10.1183/13993003.00214-2017. – Print 2017 Mar. – PII: 1700214.

330. Vogelmeier, C. F. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial / Vogelmeier C. F., Gaga M. ; CRYSTAL study investigators // *Respiratory Research*. – 2017 Jul. – N 18 (1). – P. 140.

331. Waites, K. B. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond / K. B. Waites, L. Xiao, Y. Liu [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. – 2017. – N 30 (3). – P. 747–809. – DOI 10.1128/CMR.00114-16.

332. Walsh, K. Deprescribing in a family health team: a study of chronic proton pump inhibitor use / K. Walsh, D. Kwan, P. Marr [et al.] // *J. Prim. Health Care*. – 2016 Jun. – N 8(2). – P. 164–171. – DOI 10.1071/HC15946. – PMID: 27477559.

333. Wan, S. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] // *MedRxiv*. – 2020. – DOI 10.1101/2020.02.10.20021832.

334. Wan, Y. Economic evaluation among Chinese patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and treated with linezolid or vancomycin: a secondary, post-hoc analysis based on a Phase 4 clinical trial study / Y. Wan, Q. Li, Y. Chen [et al.] // *J. Med. Econ*. – 2016. – V. 19, № 1. – P. 53–62. – DOI 10.3111/13696998.2015.1088448.

335. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7] / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – N 323 (11). – P. 1061–1069. – DOI 10.1001/jama.2020.1585.

336. Wang, M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro / M. Wang, R. Cao, L. Zhang [et al.] // *Cell Res*. – 2020 Mar. – N 30(3). – P. 269–271.

337. Wedzicha, J. A. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD / J. A. Wedzicha, D. Banerji, K. R. Chapman [et al.] ; FLAME Investigators. // *The New England Journal of Medicine* 2016 Jun. – N 374(23). – P. 2222–34.

338. Weiss, P. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19 / P. Weiss, D. R. Murdoch // *Lancet*. – 2020. – N 395 (10229). – P. 1014–1015. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30633-4.

339. Wen, C. Y. Real-world efficacy and safety of lopinavir/ritonavir and arbidol in treating with COVID-19: an observational cohort study / C. Y. Wen, Z. W. Xie, Y. P. Li [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2020. – N 59 (0). – P. E012. – DOI 10.3760/cma.j.cn112138-20200227-00147.

340. Wen, X. Clinicoradiologic features of *Mycoplasma pneumoniae* bronchiolitis in children / X. Wen, J. Liu, H. Li [et al.] // *Pediatr. Investig*. – 2019 Jan 8. – N 2(4). – P. 248–252. – DOI 10.1002/ped4.12108. – PMID: 32851274. – PMCID: PMC7331297.

341. White, W. B. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD / W. B. White, G. E. Cooke, Kowey P. R. [et al.] // *Chest*. 2013. – N 144 (3). – P. 758–765. – DOI 10.1378/chest.12-2332.

342. WHO Living Guidance: Corticosteroids for COVID-19, – 2 September 2020: – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> – Пояснительная записка: URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>.

343. Williams, S. Rational deprescribing in the elderly / S. Williams, G. Miller, R. Khoury, G. T.

Grossberg // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2019 May. – N 31(2). – P. 144–152. – PMID: 31046036.

344. Wilson, M. R. Cost-effectiveness analysis of umeclidinium/vilanterol for the management of patients with moderate to very severe COPD using an economic model / M. R. Wilson, J. G. Patel, A. Coleman [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017 Mar 24. – V. 12. – P. 997–1008. – DOI 10.2147/COPD.S124420.

345. Wu, J. Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study / J. Wu, J. Liu, X. Zhao [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – N 71(15). – P. 706–712. – DOI 10.1093/cid/ciaa199.

346. Wu, J. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19 / J. Wu, B. Wu, T. Lai / *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 382(25). – P. e101. – DOI 10.1056/NEJMc2015312.

347. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan, // *JAMA*, – 2020. – DOI 10.1101/2020.04.23.20076612.t.

348. Xiao, L. Molecular Characterization of *Mycoplasma pneumoniae* Isolates in the United States from 2012 to 2018 / L. Xiao, A. E. Ratliff [et al.] // *Journal of clinical microbiology.* – 2020. – N 58 (10). – e00710-20. – DOI 10.1128/JCM.00710-20.

349. Xu, X. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020 May 19. – N 117 (20). – P. 10970–10975. – DOI 10.1073/pnas.2005615117.

350. Yam, L. Y.-C. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong / L. Y.-C. Yam, A. C.-W. Lau, F. Y.-L. Lai [et al.] // *J. Infect.* 2007. – N 54 (1). – P. 28–39.

351. Yan, Y. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model / Y. Yan, Z. Zou, Y. Sun [et al.] // *Cell Res.* – 2013. – N 23. – P. 300–302.

352. Yang, X. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study / X. Yang [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

353. Yao, X. In Vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) / X. Yao, F. Ye, M. Zhang [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020 Mar 9. – DOI 10.1093/cid/ciaa237. – PII: ciaa237.

354. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // *J. Infect.* – 2020. – N 80 (6). – P. 607–613. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.037.

355. Yuan, J. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients, / J. Yuan, R. Zou, L. Zeng [et al.] // *In-flamm. Res.* – 2020. – DOI 10.1007/s00011-020-01342-0.

356. Zafari, Z. Cost-Effectiveness of Bronchial Thermoplasty, Omalizumab, and Standard Therapy for Moderate-to-Severe Allergic Asthma / Z. Zafari, M. Sadatsafav, C. A. Marra [et al.] // *PLoS One.* – 2016 Jan 11. – V. 11, № 1 – P. e0146003. – DOI 10.1371/journal.pone.0146003.

357. Zhai, P. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 / P. Zhai, Y. Ding, X. Wu [et al.] // *Int. J. Antimicrob Agents.* – 2020. – N 55 (5). – P. 105955. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.

358. Zhang, C. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality / C. Zhang, Z. Wu, J. W. Li [et al.] // *Int. J. Antimicrob Agents.* – 2020. – N 55 (5). – P. 105954. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.

359.Zhao, C. Mycoplasma pneumoniae-Associated Bronchiolitis Obliterans Following Acute Bronchiolitis / C. Zhao, J., Liu H. Yang [et al.] // Sci. Rep. – 2017 Aug 16. – N 7 (1). – P. 8478. – DOI 10.1038/s41598-017-08861-7. – PMID: 28814783. – PMCID: PMC5559585.

360.Zhou, D. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression / D. Zhou, S. M. Dai, Q. Tong // J. Antimicrob Chemother. – 2020. – DOI 10.1093/jac/dkaa114. – PII: 114.

361.Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020 Mar 28. – N 395 (10229). – P. 1054–1062. – DOI 10.1016/ S0140-6736(20)30566-3.

362.Zhu, Z. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 / Z. Zhu, Z., Lu T. Xu [et al.] // J. Infect. 2020. – N 81 (1). P. e21–e23. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.060

363.Bossaer JB, Thomas CM. Drug Interaction Database Sensitivity With Oral Antineoplastics: An Exploratory Analysis. J Oncol Pract. 2017 Mar;13(3):e217-e222. doi: 10.1200/JOP.2016.016212].

364.Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 19;9(9):CD002309. doi: 10.1002/14651858

365.Çilli A, Sayiner A, Çelenk B, Şakar Coşkun A, Kılınç O, Hazar A, Aktaş Samur A, Taşbakan S, Waterer GW, Havlucu Y, Kılıç Ö, Tokgöz F, Bilge U. Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia. Turk J Med Sci. 2018 Aug 16;48(4):730-736. doi: 10.3906/sag-1709-144

366.Douglas LC, Choi J, Esteban-Cruciani N. Azithromycin treatment in children hospitalized with asthma: a retrospective cohort study. J Asthma. 2020 May;57(5):525-531. doi: 10.1080/02770903.2019.1590590

367.Duenas Meza E, Jaramillo CA, Correa E, Torres-Duque CA, García C, González M, Rojas D, Hernández A, Páez AM, Delgado Mdel P. Virus and Mycoplasma pneumoniae prevalence in a selected pediatric population with acute asthma exacerbation. J Asthma. 2016;53(3):253-60. doi: 10.3109/02770903.2015.1075548

368.Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Marks GB, Baraket M, Powell H, Taylor SL, Leong LEX, Rogers GB, Simpson JL. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):659-668. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3

369.Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 -agonist in for patients with asthma. J Asthma. 2019 Sep;56(9):995-1003. doi: 10.1080/02770903.2018.1514047

370. <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>

371.Ikram A, Kumar V, Taimur M, Khan MA, Fareed S, Barry HD. Role of Montelukast in Improving Quality of Life in Patients with Persistent Asthma. Cureus. 2019 Jun 30;11(6):e5046. doi: 10.7759/cureus.5046

372.Izadi M, Dadsetan B, Najafi Z, Jafari S, Mazaheri E, Dadras O, Heidari H, SeyedAlinaghi S, Voltarelli F. Levofloxacin Versus Ceftriaxone and Azithromycin Combination in the Treatment of Community Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2018;13(3):228-239. doi: 10.2174/1574891X13666181024154526

373.Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 May 1;5(5):CD002309. doi: 10.1002/14651858

374.Kassisse E, García H, Prada L, Salazar I, Kassisse J. Prevalence of Mycoplasma pneumoniae infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation. Arch Argent Pediatr. 2018 Jun

1;116(3):179-185. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.179

375.Kumar R, Srivastava JK, Singh R, Siddiqui MH, Mansouri RA, Abdulhakim JA, Bin-Jumah MN, Alkahtani S, Abdel-Daim MM, Uddin MS. Available Compounds With Therapeutic Potential Against COVID-19: Antimicrobial Therapies, Supportive Care, and Probable Vaccines. *Front Pharmacol*. 2020 Oct 6;11:582025. doi: 10.3389/fphar.2020.582025].

376.Kumar S, Roy RD, Sethi GR, Saigal SR. Mycoplasma pneumoniae infection and asthma in children. *Trop Doct*. 2019 Apr;49(2):117-119. doi: 10.1177/0049475518816591

377.Matsunaga K, Oishi K, Miravittles M, Anzueto A. Time To Revise COPD Treatment Algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Sep 27;14:2229-2234. doi: 10.2147/COPD.S21905

378.Ortolani C, Pastorello EA. Hydroxychloroquine and dexamethasone in COVID-19: who won and who lost? *Clin Mol Allergy*. 2020 Sep 9;18:17. doi: 10.1186/s12948-020-00132-7.

379.Ramos GV, Guaraldo L, Japiassú AM, Bozza FA. Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *J Clin Pharm Ther*. 2015 Feb;40(1):63-7. doi: 10.1111/jcpt.12222

380.Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Sep;46(3):242-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.010

381.Rennard SI, Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Siddiqui S, Anzueto A, Zhu H. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist fixed-dose combination: RE(2)SPOND rationale and study design. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Aug 17;11:1921-8. doi: 10.2147/COPD.S109661

382.Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 20:e206615. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615

383.Siu KK, Leung SY, Kong SY, Ng DK. Management of Recurrent Preschool, Doctor-Diagnosed Wheeze. *Indian J Pediatr*. 2018 Aug;85(8):658-666. doi: 10.1007/s12098-017-2537-4

384.Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, Vinding RK, Schoos AM, Wolsk HM, Thorsteinsdóttir S, Hallas HW, Arianto L, Schjørring S, Krogfelt KA, Fischer TK, Phipper CB, Bønnelykke K, Bisgaard H. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Jan;4(1):19-26. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00500-7

385.Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schrager H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Vinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 21. doi: 10.1056/NEJMoa2028836

386. Suriyapakorn B, Chairat P, Boonyoprakarn S, Rojanarattanangkul P, Pisetchep W, Hunsakunachai N, Vivithanaporn P, Wongwiwatthanakul S, Khemawoot P. Comparison of potential

drug-drug interactions with metabolic syndrome medications detected by two databases. PLoS One. 2019 Nov 14;14(11):e0225239. doi: 10.1371/journal.pone.0225239

387.Vardakas KZ, Trigkidis KK, Apiranthiti KN, Falagas ME. The dilemma of monotherapy or combination therapy in community-acquired pneumonia. Eur J Clin Invest. 2017 Dec;47(12). doi: 10.1111/eci.12845

388.Wang X, Zhou J, Zhao X, Yi X. Montelukast Treatment of Acute Asthma Exacerbations in Children Aged 2 to 5 Years: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Pediatr Emerg Care. 2018 Mar;34(3):160-164. doi: 10.1097/PEC.0000000000001184

389.Webley WC, Hahn DL. Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on Chlamydia pneumoniae and macrolides. Respir Res. 2017 May 19;18(1):98. doi: 10.1186/s12931-017-0584-z

390.Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Jan 6;11:81-90

ПРИЛОЖЕНИЕ

**Приложение А.
Статистические материалы**

Таблица А.1 – Заболеваемость детей по классам, группам болезней и отдельным заболеваниями с диагнозом (болезни органов дыхания, пневмонии), установленным впервые в жизни, по субъектам Российской Федерации за 2014– 2015 гг. (данные сборника статистических материалов: Заболеваемость детского населения России (0–4 лет) в 2015 году. Часть V. М., 2016)

Субъекты федерации	Зарегистрировано больных: дети (0–14 лет) (с диагнозом, установленным впервые в жизни)							
	Болезни органов дыхания				Пневмонии			
	абс. числа		на 100 000 дет. населения		абс. числа		на 100 000 дет. населения	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Российская Федерация	28167282	28578307	115476,2	117161,3	199035	182358	816,0	747,6
Центральный федеральный округ	6981810	6876681	124946,4	123065,0	35037	29290	627,0	524,2
Белгородская область	182338	188922	77533,6	80333,2	1109	1031	471,6	438,4
Брянская область	224986	224809	117827,6	117734,9	1085	1005	568,2	526,3
Владимирская область	355319	365148	169476,3	174164,5	1793	1211	855,2	577,6
Воронежская область	248676	251071	76471,0	77207,5	1900	1688	584,3	519,1
Ивановская область	286662	279848	186637,4	182201,0	1883	1383	1226,0	900,4
Калужская область	186908	192892	124921,8	128921,3	1291	1160	862,9	775,3
Костромская область	174845	178423	161899,5	165212,6	1177	1251	1089,9	1158,4
Курская область	181225	178807	106872,0	105446,1	1291	874	761,3	515,4
Липецкая область	179575	158802	101104,6	89409,0	1436	1203	808,5	677,3
Московская область	1360354	1234134	123973,7	112470,9	7753	7053	706,6	642,8
Орловская область	154271	156276	135552,5	137314,3	1116	900	980,6	790,8
Рязанская область	205495	204966	129419,6	129086,4	1624	1006	1022,8	633,6
Смоленская область	158159	160338	116108,1	117707,8	1022	979	750,3	718,7
Тамбовская область	181021	187642	125633,1	130228,3	1216	838	843,9	581,6
Тверская область	267830	290657	135802,0	147376,3	1977	1950	1002,4	988,7
Тульская область	261584	270007	129472,0	133641,0	1884	1243	932,5	615,2
Ярославская область	317982	330266	163659,4	169981,7	1756	1492	903,8	767,9
Город Москва	2054580	2023673	126455,8	124553,5	3724	3023	229,2	186,1
Северо-Западный федеральный округ	2953892	3069596	142555,6	148139,5	16724	16220	807,1	782,8
Республика Карелия	182402	184849	173828,8	176160,8	1413	1276	1346,6	1216,0
Республика Коми	285601	276867	179465,3	173977,0	757	608	475,7	382,1
Архангельская обл. без АО	320948	321383	164748,4	164971,7	4205	3689	2158,5	1893,6
Ненецкий автономный округ	20082	19964	203300,3	202105,7	149	119	1508,4	1204,7
Вологодская область	312646	340115	151890,8	165235,9	1023	1308	497,0	635,5
Калининградская область	185073	199120	120211,6	129335,7	676	1025	439,1	665,8
Ленинградская область	272909	297526	112905,7	123090,1	2075	1667	858,5	689,7
Мурманская область	189718	186557	147295,4	144841,3	1000	1066	776,4	827,6
Новгородская область	141849	144598	145897,7	148725,1	1204	1591	1238,4	1636,4
Псковская область	122890	133032	126906,6	137380,1	954	522	985,2	539,1
Город Санкт-Петербург	919774	965585	135466,1	142213,2	3268	3349	481,3	493,2
Южный федеральный округ	2216286	2202047	96863,1	96240,8	15039	13422	657,3	586,6

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Республика Адыгея	47277	49095	59994,7	62301,7	775	646	983,5	819,8
Республика Калмыкия	64072	59812	111756,1	104325,7	528	508	921,0	886,1
Краснодарский край	727562	727166	79540,6	79497,3	6304	6084	689,2	665,1
Астраханская область	162651	162268	86816,7	86612,2	904	866	482,5	462,2
Волгоградская область	449024	436228	111801,8	108615,7	3046	2340	758,4	582,6
Ростовская область	765700	767478	118118,9	118393,2	3482	2978	537,1	459,4
Северо-Кавказский федеральный округ	1286148	1311385	58258,3	59401,5	13126	14897	594,6	674,8
Республика Дагестан	363419	364364	48910,3	49037,5	2313	2307	311,3	310,5
Республика Ингушетия	80606	79577	60596,9	59823,3	504	766	378,9	575,9
Кабардино-Балкарская Респ.	83615	101233	48256,8	58424,7	574	759	331,3	438,0
Карачаево-Черкесская Респ.	65027	76960	70588,7	83542,3	902	728	979,1	790,3
Республика Северная Осетия – Алания	110006	109681	80270,0	80032,8	451	506	329,1	369,2
Чеченская Республика	146376	145676	32521,1	32365,6	4573	6182	1016,0	1373,5
Ставропольский край	437099	433894	91237,4	90568,4	3809	3649	795,1	761,7
Приволжский федеральный округ	6391367	6575083	129248,7	132963,8	47454	43874	959,6	887,2
Республика Башкортостан	766275	786706	101833,5	104548,7	5602	7021	744,5	933,1
Республика Марий Эл	141070	158135	116336,8	130409,9	850	1057	701,0	871,7
Республика Мордовия	131400	145348	114308,6	126442,3	1455	819	1265,7	712,5
Республика Татарстан	752518	777656	113224,6	117006,9	4188	4155	630,1	625,2
Удмуртская Республика	439774	448298	155303,9	158314,1	2903	2822	1025,2	996,6
Чувашская Республика	274401	279461	128384,3	130751,8	1358	1179	635,4	551,6
Пермский край	710758	711083	147859,6	147927,2	7401	7012	1539,6	1458,7
Кировская область	291887	298712	139125,6	142378,7	5951	5466	2836,5	2605,3
Нижегородская область	810772	797931	165629,0	163005,7	2996	2600	612,0	531,1
Оренбургская область	374082	389334	102554,2	106735,6	4500	3082	1233,7	844,9
Пензенская область	209107	218715	106827,3	111735,8	1555	1231	794,4	628,9
Самарская область	826809	851989	168668,4	173805,1	2610	2314	532,4	472,1
Саратовская область	420540	435951	111074,4	115144,8	4710	3773	1244,0	996,5
Ульяновская область	241974	275764	130464,6	148683,1	1375	1343	741,4	724,1
Уральский федеральный округ	2667016	2720214	118875,9	121247,1	23191	20468	1033,7	912,3
Курганская область	206908	191662	135600,0	125608,3	2111	1367	1383,5	895,9
Свердловская область	824501	830758	110678,3	111518,2	8593	7770	1153,5	1043,0
Тюменская область без АО	247999	267734	90142,8	97316,1	2244	2603	815,7	946,1
Ханты-Мансийский авт. округ – Югра	424490	461617	123435,6	134231,6	2851	2633	829,0	765,6
Ямало-Ненецкий авт. округ	183365	192271	155271,7	162813,2	1130	946	956,9	801,1
Челябинская область	779753	776172	128063,1	127474,9	6262	5149	1028,4	845,6
Сибирский федеральный округ	3842894	3986754	107493,1	111517,1	33477	29769	936,4	832,7
Республика Алтай	50028	58332	88576,5	103279,0	258	272	456,8	481,6
Республика Бурятия	159893	155838	73501,5	71637,5	3420	2553	1572,1	1173,6
Республика Тыва	70053	68149	69730,1	67834,9	418	1118	416,1	1112,8
Республика Хакасия	101776	96594	95754,0	90878,6	496	423	466,7	398,0
Алтайский край	463808	488755	112003,3	118027,7	4311	4266	1041,0	1030,2
Забайкальский край	261410	246844	114558,5	108175,2	4873	3383	2135,5	1482,5
Красноярский край	520395	505798	102504,5	99629,3	2769	2389	545,4	470,6
Иркутская область	626545	649904	132152,9	137079,9	5425	4983	1144,3	1051,0
Кемеровская область	501599	560659	102273,2	114315,2	4383	4112	893,7	838,4

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кемеровская область	501599	560659	102273,2	114315,2	4383	4112	893,7	838,4
Новосибирская область	571775	621839	126686,1	137778,6	3639	2796	806,3	619,5
Омская область	329044	328073	95780,1	95497,5	1757	1561	511,4	454,4
Томская область	186568	205969	100931,6	111427,4	1728	1913	934,8	1034,9
Дальневосточный федеральный округ	1487530	1498627	134117,6	135118,1	12722	11953	1147,0	1077,7
Республика Саха (Якутия)	335677	336141	151808,3	152018,1	1814	1203	820,4	544,1
Камчатский край	85734	84884	158446,8	156875,9	412	255	761,4	471,3
Приморский край	428381	403075	139038,2	130824,8	5496	5160	1783,8	1674,8
Хабаровский край	268841	277576	121332,4	125274,6	2435	3146	1099,0	1419,8
Амурская область	177151	195793	117329,4	129676,3	1054	727	698,1	481,5
Магаданская область	32813	34158	128276,0	133534,0	80	85	312,7	332,3
Сахалинская область	110224	113700	130391,7	134503,7	1097	1041	1297,7	1231,5
Еврейская авт. область	32380	35984	100061,8	111199,0	222	128	686,0	395,6
Чукотский авт. круг	16329	17316	151756,5	160929,4	112	208	1040,9	1933,1
Крымский федеральный округ	317801	316878	87324,0	87070,4	2114	2314	580,9	635,8
Республика Крым	252066	258638	82506,4	84657,5	1599	1761	523,4	576,4
Город Севастополь	65735	58240	112517,5	99688,5	515	553	881,5	946,6
Гл. мед. упр. Управ. делами Президента РФ	22538	21042	–	–	151	151	–	–

Таблица А.2 – Заболеваемость детей по классам, группам болезней и отдельным заболеваниям с диагнозом (острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит, атма и астматический статус), установленным впервые в жизни, по субъектам Российской Федерации за 2014– 2015 гг. (данные сборника статистических материалов: Заболеваемость детского населения России (0–4 лет) в 2015 году. Часть V. М., 2016)

Субъекты федерации	Зарегистрировано больных: дети (0–14 лет) (с диагнозом, установленным впервые в жизни)							
	Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит				Астма, астматический статус			
	абс. числа		на 100 000 дет. населения		абс. числа		на 100 000 дет. населения	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Российская Федерация	32188	29274	131,96	120,01	35213	35131	144,4	144,0
Центральный федеральный округ	3452	4024	61,78	72,01	7652	7677	136,9	137,4
Белгородская область	337	165	143,30	70,16	244	208	103,8	88,4
Брянская область	200	305	104,74	159,73	193	225	101,1	117,8
Владимирская область	49	512	23,37	244,21	508	381	242,3	181,7
Воронежская область	258	317	79,34	97,48	372	511	114,4	157,1
Ивановская область	5	2	3,26	1,30	251	267	163,4	173,8
Калужская область	33	16	22,06	10,69	141	208	94,2	139,0
Костромская область	80	73	74,08	67,60	106	98	98,2	90,7
Курская область	36	88	21,23	51,90	316	361	186,4	212,9
Липецкая область	21	85	11,82	47,86	145	90	81,6	50,7
Московская область	1465	1155	133,51	105,26	1483	1715	135,2	156,3
Орловская область	20	27	17,57	23,72	222	225	195,1	197,7
Рязанская область	102	145	64,24	91,32	191	267	120,3	168,2

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Смоленская область	66	245	48,45	179,86	164	106	120,4	77,8
Тамбовская область	19	127	13,19	88,14	97	109	67,3	75,6
Тверская область	163	100	82,65	50,70	348	330	176,5	167,3
Тульская область	159	141	78,70	69,79	324	278	160,4	137,6
Ярославская область	27	48	13,90	24,70	402	350	206,9	180,1
Город Москва	412	473	25,36	29,11	2145	1948	132,0	119,9
Северо-Западный федеральный округ	917	898	44,25	43,34	4853	4767	234,2	230,1
Республика Карелия	24	34	22,87	32,40	118	179	112,5	170,6
Республика Коми	9	20	5,66	12,57	196	188	123,2	118,1
Архангельская обл. без АО	96	114	49,28	58,52	216	200	110,9	102,7
Ненецкий автономный округ	8	3	80,99	30,37	14	13	141,7	131,6
Вологодская область	56	32	27,21	15,55	351	334	170,5	162,3
Калининградская область	18	6	11,69	3,90	209	436	135,8	283,2
Ленинградская область	175	325	72,40	134,46	1133	625	468,7	258,6
Мурманская область	10	11	7,76	8,54	200	269	155,3	208,8
Новгородская область	59	87	60,68	89,48	477	367	490,6	377,5
Псковская область	27	19	27,88	19,62	255	194	263,3	200,3
Город Санкт-Петербург	435	247	64,07	36,38	1684	1962	248,0	289,0
Южный федеральный округ	4010	2299	175,26	100,48	1625	1760	71,0	76,9
Республика Адыгея	58	78	73,60	98,98	31	44	39,3	55,8
Республика Калмыкия	34	29	59,30	50,58	49	43	85,5	75,0
Краснодарский край	2543	1125	278,01	122,99	609	607	66,6	66,4
Астраханская область	114	113	60,85	60,31	139	197	74,2	105,2
Волгоградская область	473	290	117,77	72,21	377	437	93,9	108,8
Ростовская область	788	664	121,56	102,43	420	432	64,8	66,6
Северо-Кавказский федеральный округ	12039	11678	545,33	528,98	793	598	35,9	27,1
Республика Дагестан	1847	1937	248,58	260,69	139	147	18,7	19,8
Республика Ингушетия	516	279	387,91	209,74	29	41	21,8	30,8
Кабардино-Балкарская Респ.	378	449	218,16	259,13	25	42	14,4	24,2
Карачаево-Черкесская Респ.	677	858	734,90	931,38	71	36	77,1	39,1
Республика Северная Осетия – Алания	388	618	283,12	450,95	64	38	46,7	27,7
Чеченская Республика	7661	6985	1702,09	1551,89	238	129	52,9	28,7
Ставропольский край	572	552	119,40	115,22	227	165	47,4	34,4
Приволжский федеральный округ	5023	3387	101,58	68,49	7305	6928	147,7	140,1
Республика Башкортостан	427	273	56,75	36,28	675	674	89,7	89,6
Республика Марий Эл	55	15	45,36	12,37	178	200	146,8	164,9
Республика Мордовия	66	44	57,42	38,28	163	126	141,8	109,6
Республика Татарстан	1117	1067	168,06	160,54	850	823	127,9	123,8
Удмуртская Республика	211	145	74,51	51,21	558	546	197,1	192,8
Чувашская Республика	30	38	14,04	17,78	339	244	158,6	114,2
Пермский край	45	77	9,36	16,02	871	848	181,2	176,4
Кировская область	281	182	133,94	86,75	273	255	130,1	121,5
Нижегородская область	1305	242	266,59	49,44	1342	1222	274,2	249,6
Оренбургская область	569	219	155,99	60,04	350	505	96,0	138,4
Пензенская область	210	189	107,28	96,56	155	111	79,2	56,7
Самарская область	84	59	17,14	12,04	795	827	162,2	168,7
Саратовская область	604	833	159,53	220,01	244	183	64,4	48,3

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ульяновская область	19	4	10,24	2,16	512	364	276,1	196,3
Уральский федеральный округ	1116	1666	49,74	74,26	4538	4366	202,3	194,6
Курганская область	44	691	28,84	452,86	255	284	167,1	186,1
Свердловская область	481	542	64,57	72,76	975	948	130,9	127,3
Тюменская область без АО	163	52	59,25	18,90	419	409	152,3	148,7
Ханты-Мансийский авт. округ – Югра	174	63	50,60	18,32	635	591	184,6	171,9
Ямало-Ненецкий авт. округ	31	11	26,25	9,31	217	166	183,8	140,6
Челябинская область	223	307	36,62	50,42	2037	1968	334,5	323,2
Сибирский федеральный округ	3344	3027	93,54	84,67	6468	7084	180,9	198,2
Республика Алтай	129	45	228,40	79,67	58	71	102,7	125,7
Республика Бурятия	337	209	154,92	96,08	181	178	83,2	81,8
Республика Тыва	137	315	136,37	313,55	76	82	75,6	81,6
Республика Хакасия	40	95	37,63	89,38	266	154	250,3	144,9
Алтайский край	899	688	217,10	166,14	587	662	141,8	159,9
Забайкальский край	170	147	74,50	64,42	267	340	117,0	149,0
Красноярский край	526	501	103,61	98,68	847	820	166,8	161,5
Иркутская область	284	339	59,90	71,50	990	981	208,8	206,9
Кемеровская область	171	121	34,87	24,67	706	738	143,9	150,5
Новосибирская область	395	323	87,52	71,57	1569	2180	347,6	483,0
Омская область	225	213	65,49	62,00	529	434	154,0	126,3
Томская область	31	31	16,77	16,77	392	444	212,1	240,2
Дальневосточный федеральный округ	888	2039	80,06	183,84	1850	1788	166,8	161,2
Республика Саха (Якутия)	36	36	16,28	16,28	623	415	281,7	187,7
Камчатский край	34	1020	62,84	1885,08	55	84	101,6	155,2
Приморский край	38	26	12,33	8,44	499	429	162,0	139,2
Хабаровский край	79	89	35,65	40,17	457	591	206,3	266,7
Амурская область	553	740	366,26	490,11	82	123	54,3	81,5
Магаданская область	14	26	54,73	101,64	31	40	121,2	156,4
Сахалинская область	55	46	65,06	54,42	75	29	88,7	34,3
Еврейская авт. область	47	54	145,24	166,87	16	66	49,4	204,0
Чукотский авт. круг	32	2	297,40	18,59	12	11	111,5	102,2
Крымский федеральный округ	1396	249	383,59	68,42	107	140	29,4	38,5
Республика Крым	1396	245	456,94	80,19	69	64	22,6	20,9
Город Севастополь	—	4	—	6,85	38	76	65,0	130,1
Гл. мед. упр. Управ. делами Президента РФ	3	7	—	—	22	23	—	—

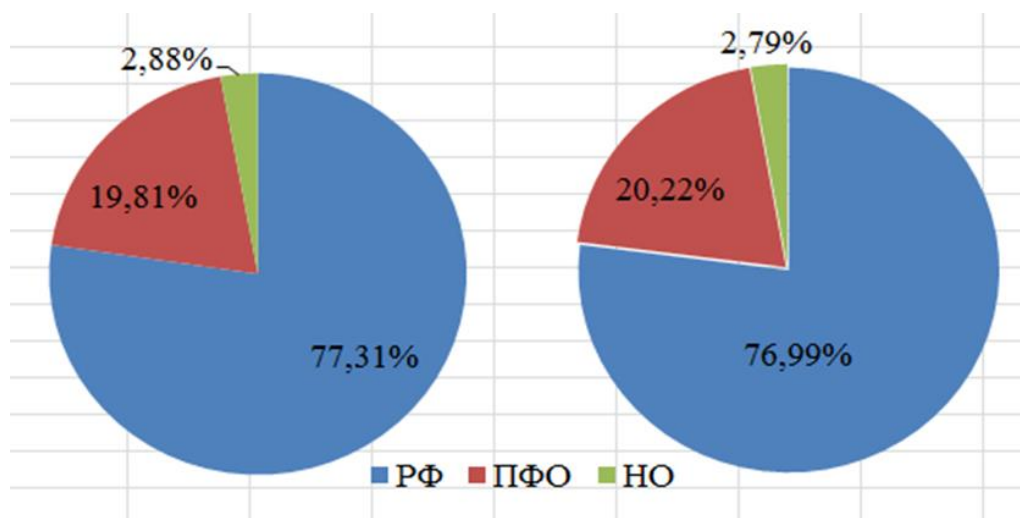


Рисунок А.1 – Структура распространенности болезней органов дыхания у детей от 0 до 14 лет в РФ, ПФО, Нижегородской области (НО) в 2014 г. и 2015 г.

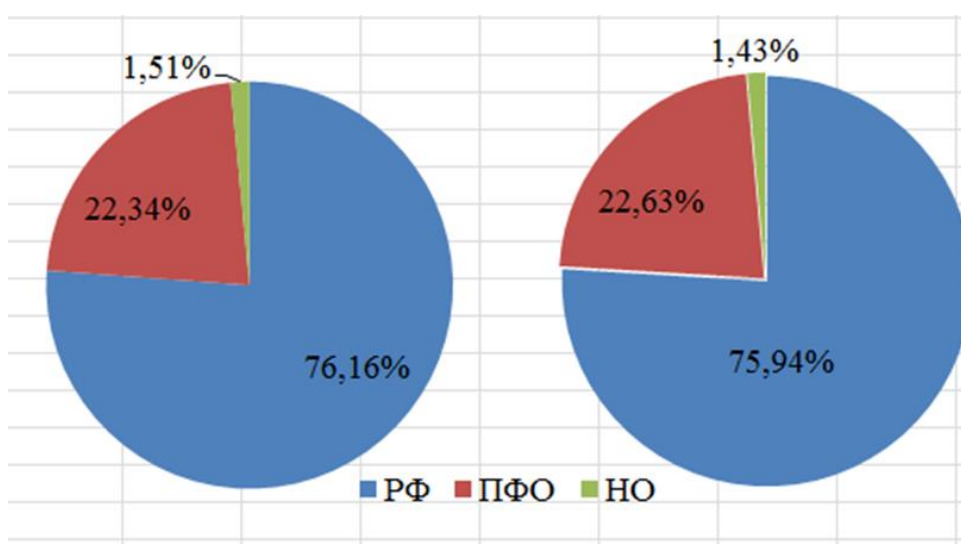


Рисунок А.2 – Структура распространенности пневмонии у детей от 0 до 14 лет в РФ, ПФО, Нижегородской области (НО) в 2014 г. и 2015 г.

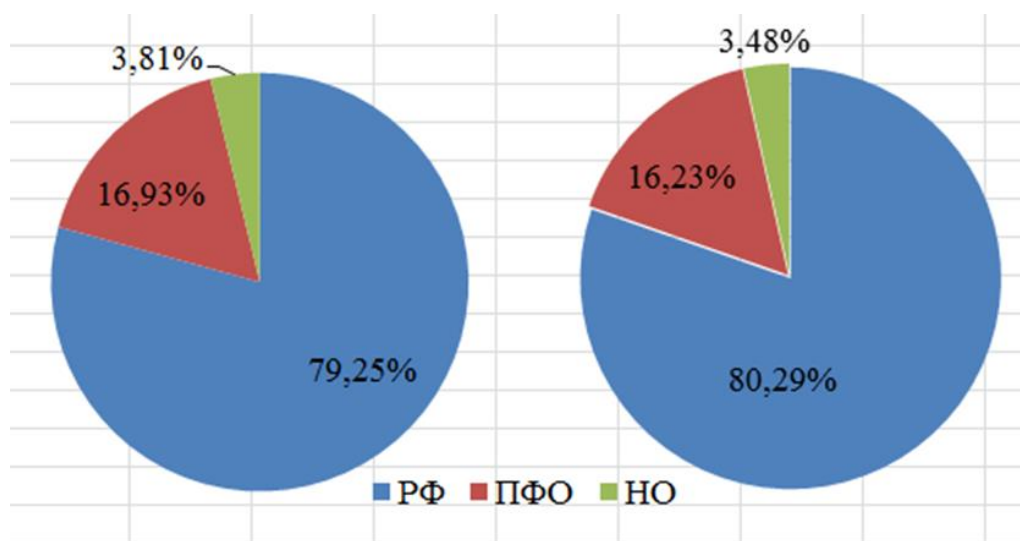


Рисунок А.3 – Структура распространенности БА у детей от 0 до 14 лет в РФ, ПФО, Нижегородской области (НО) в 2014 г. и 2015 г.

Приложение Б.
Международная классификация бронхита

Бронхит (КОД МКБ-10):

J20 – Острый бронхит (ОБ)

J20.0 – Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*

J20.1 – Острый бронхит, вызванный *Haemophilus influenzae* [палочкой Афанасьева–Пфейффера]

J20.2 – Острый бронхит, вызванный стрептококком

J20.3 – Острый бронхит, вызванный вирусом Коксаки

J20.4 – Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа

J20.5 – Острый бронхит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом

J20.6 – Острый бронхит, вызванный риновирусом

J20.7 – Острый бронхит, вызванный эховирусом 5

J20.8 – Острый бронхит, вызванный другими уточненными агентами

J20.9 – Острый бронхит неуточненный

P24.3 – Неонатальная аспирация молока и срыгиваемой пищи

P24.8 – Другие неонатальные аспирационные синдромы

P24.9 – Неонатальный аспирационный синдром неуточненный

Приложение В.
Статистический анализ влияния персистирующих возбудителей на формирование острого бронхита

Таблица В.1 – Результаты статистического анализа влияния персистирующих возбудителей на формирование ОБ, полученные на основании концепции рисков

	<i>Влияние возбудителей на развитие ОБ у детей</i>			
	<i>M. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	CMV	HSV I/II
1. Абсолютный риск				
в экспонируемой группе	0,939393939	1	0,90776699	0,894736842
в неэкспонируемой группе	0,724669604	0,737060041	0,615658363	0,732905983
2. Стандартная ошибка абсолютного риска				
в экспонируемой группе	0,041536025	0	0,02016029	0,0704059
в неэкспонируемой группе	0,02096376	0,020031163	0,029018533	0,020451882
3. Доверительный интервал абсолютного риска				
в экспонируемой группе	0,85798333– 1,020804549	1	0,868252822– 0,947281159	0,756741277– 1,032732407
в неэкспонируемой группе	0,683580634– 0,765758573	0,697798962– 0,776321121	0,558782039– 0,672534687	0,692820293– 0,772991672
4. Атрибутивный риск	0,214724336	0,262939959	0,292108627	0,161830859
5. Объединенная оценка доли	0,739219713	0,739219713	0,739219713	0,739219713
6. Стандартная ошибка атрибутивного риска	0,079159626	0,220437293	0,040271876	0,102751673
7. Доверительный интервал атрибутивного риска	0,059571469– 0,369877203	-0,169117136– 0,694997053	0,21317575– 0,371041504	-0,039562421– 0,363224139
8. Относительный риск	1,29630653	1,356741573	1,474465458	1,22080712
9. Стандартная ошибка относительного риска	0,052838478	0,027177111	0,052104248	0,08349042
10. Доверительный интервал относительного риска	0,222925903– 2,369687158		0,510977903– 2,437953013	-0,003400301– 2,44501454
11. Популяционный атрибутивный риск	0,014550109	0,002159671	0,12356135	0,00631373
12. Стандартная ошибка популяционного риска	0,028643531	0,028194992	0,03289176	0,028420939
13. Доверительный интервал популяционного риска	-0,041591212– 0,07069143	-0,053102513– 0,057421855	0,059093499– 0,1880292	-0,049391312– 0,062018771

Приложение Г.
Система гуморального иммунитета

Таблица Г.1. – Показатели системы гуморального иммунитета по материалам издания: Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство: в 2 т. / под ред. В. В. Долгова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012)

<i>Показатель</i>	<i>Референтные пределы</i>	
	Возраст	Значения, г/л
Иммуноглобулин А (IgA)	1–3 мес.	0,05–0,5
	4–6 мес.	0,08–0,8
	7–12 мес.	0,3–1,4
	2 года	0,3–1,2
	3–5 лет	0,4–1,8
	6–13 лет	0,6–2,3
	взрослые	0,7–4,0
Иммуноглобулин Е (IgE)	В сыворотке крови – менее 0,3 мг\л (менее 100 МЕ\мл)	
Иммуноглобулин G (IgG)	новорожденные	7,0–16,0
	1–3 мес.	2,5–7,5
	4–6 мес.	1,8–8,0
	7–12 мес.	3–10
	2 года	3,5–10
	3–5 лет	5–13
	6–13 лет	6–14
Иммуноглобулин М (IgM)	взрослые	7–16
	новорожденные	0,1–0,3
	1–3 мес.	0,1–0,7
	4–6 мес.	0,2–1,0
	7–12 мес.	0,3–1,0
	2 года	0,4–1,4
	3–5 лет	0,4–1,8
	6–13 лет	0,4–1,6
	взрослые	0,4–2,3

Приложение Д.
Моделирование развития бронхиальной астмы

Таблица Д.1 – Матрица перехода вероятностей формирования БА

	<i>Здоровье</i>	<i>ООБ</i> (острый бронхит с бронхоспазмом)	<i>РОБ</i> (рецидивы острого бронхита с бронхоспазмом, >2 раз в течение года)	<i>БА</i>
<i>Здоровье</i>	0,9	0,1	0	0
<i>ООБ</i>	0,58	0	0,407	0,013
<i>РОБ</i>	0,873	0	0	0,127
<i>БА</i>	0	0	0	1

На основании данной матрицы получили Марковскую модель развития БА (Рисунок Д1).

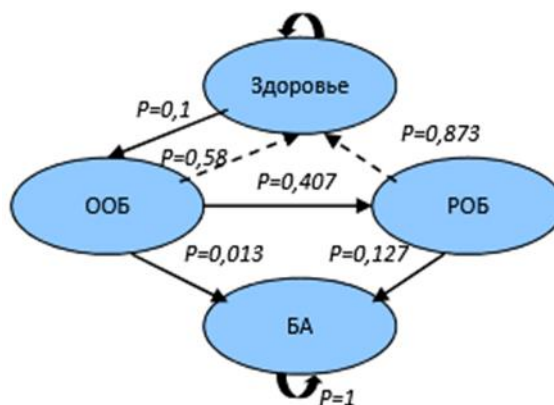


Рисунок Д.1 – Марковскую модель формирования БА

Примечание: ООБ (острый бронхит с бронхоспазмом); РОБ (рецидивы острого бронхита с бронхоспазмом, >2 раз в течение года)

Для описания перехода из одного состояния в другое по Марковской модели использовали уравнение (Д.1).

$$N_{i,t+1} = N_{i,t} + \Delta t \sum_j p_{j \rightarrow i} N_{j,t} \quad (\text{Д.1})$$

где i и j могут принимать различные значения согласно модели;

$t = 1, 2, 3, \dots, 18$ – 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.

В результате моделирования переходов острого бронхита с бронхоспазмом в БА для когорты 10 000 в течение 18 лет получаем формирование БА у 8,96% пациентов (Таблица Д.2).

Таблица Д.2 – Результаты Марковского моделирования общих переходов острого бронхита с бронхоспазмом в БА

<i>Цикл, года</i>	<i>Здоровье</i>	<i>ООБ</i> (острый бронхит с бронхоспазмом)	<i>РОБ</i> (рецидивы острого бронхита с бронхоспазмом, >2 раз в течение года)	<i>БА</i>
0	10000,00	0,00	0,00	0,00
1	9000,00	1000,00	0,00	0,00
2	8680,00	900,00	407,00	13,00
3	8689,31	868,00	366,30	76,39
4	8643,60	868,93	353,28	134,19
5	8591,63	864,36	353,65	190,36
6	8542,54	859,16	351,79	246,51
7	8493,71	854,25	349,68	302,35
8	8445,08	849,37	347,68	357,87
9	8396,73	844,51	345,69	413,07
10	8348,67	839,67	343,71	467,95
11	8300,87	834,87	341,75	522,51
12	8253,35	830,09	339,79	576,77
13	8206,11	825,34	337,85	630,71
14	8159,13	820,61	335,91	684,35
15	8112,42	815,91	333,99	737,68
16	8065,98	811,24	332,08	790,70
17	8019,80	806,60	330,18	843,42
18	7973,89	801,98	328,29	895,84

Развитие БА носит линейный характер $y = kx + b$ с положительным углом наклона ($k > 0$) (Рисунок Д.2).

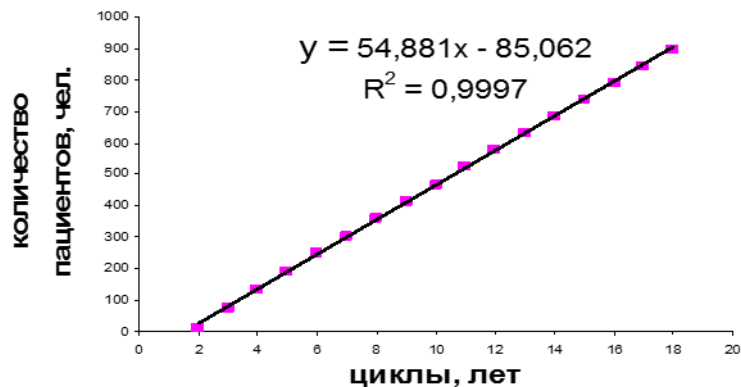


Рисунок Д.2 – Формирование случаев БА у пациентов с острым бронхитом с бронхоспазмом на 18-летнем временном интервале

Приложение Е.
Статистический анализ влияния курения на развитие частых обострений хронической обструктивной болезни легких

Таблица Е.1 – Результаты статистического анализа влияния курения на развитие частых обострений (2 раза и более раз в год) ХОБЛ

<i>1. Абсолютный риск</i>	
в экспонируемой группе	0,718181818
в неэкспонируемой группе	0,321428571
<i>2. Стандартная ошибка абсолютного риска</i>	
в экспонируемой группе	0,042894871
в неэкспонируемой группе	0,062408826
<i>3. Доверительный интервал абсолютного риска</i>	
в экспонируемой группе	0,634107871–0,802255765
в неэкспонируемой группе	0,199107273–0,44374987
<i>4. Атрибутивный риск</i>	0,396753247
<i>5. Объединенная оценка доли</i>	0,584337349
<i>6. Стандартная ошибка атрибутивного риска</i>	0,080903258
<i>7. Доверительный интервал атрибутивного риска</i>	0,238182861–0,555323633
<i>8. Относительный риск</i>	2,234343434
<i>9. Стандартная ошибка относительного риска</i>	0,203139685
<i>10. Доверительный интервал относительного риска</i>	0,857085242–3,611601626
<i>11. Популяционный атрибутивный риск</i>	0,262908778
<i>12. Стандартная ошибка популяционного риска</i>	0,07616067
<i>13. Доверительный интервал популяционного риска</i>	0,113633865–0,412183691

Приложение Ж.
Препараты для антимикробной терапии в стационаре

Таблица Ж.1 – Частота назначения препаратов для антимикробной терапии в стационаре

<i>МНН</i>	<i>Частота назначения, % (абс. число назначений)</i>
Моксифлоксацин	3,51% (2 назначения)
Левифлоксацин	33,33% (19 назначений)
Меропенем	1,75% (1 назначение)
Азитромицин	1,75% (1 назначение)
Цефтаролина фосамил	14,04% (8 назначений)
Эртапенем	7,02% (4 назначения)
Цефтриаксон	35,09% (20 назначений)

Приложение И.
Лечение внебольничной пневмонии

Таблица И.1 – Схемы лечения ВП средней тяжести

<i>Стартовая терапия</i>	<i>Число пролеченных пациентов</i>	<i>Частота положительного эффекта</i>	<i>Дополнительный препарат</i>	<i>Число пациентов, получавших дополнительный препарат</i>
Цефтриаксон	5	100% (5 пациентов)	–	
Левифлоксацин	7	100% (7 пациентов)	–	
Цефтаролина фосамил	7	71,4% (5 пациентов)	–	
		14,3% (1 пациент)	Меропенем	1
		14,3% (1 пациент)	Левифлоксацин	1
Эртапенем	1	0% (0 пациентов)	Азитромицин	1

Таблица И.2 – Стоимость схем лечения ВП средней тяжести

<i>Схема лечения</i>	<i>Относительная частота применения схемы</i>	<i>Средняя разовая дозировка / кратность / длительность (дни)</i>	<i>Стоимость курса, руб.</i>
Цефтриаксон	25,0% (5 человек)	1 г / 1 / 10,5	731,65
Цефтаролина фосамил	35,0% (7 человек)	0,6 г / 1 / 6	11035,36
Левифлоксацин	35,0% (7 человек)	0,5 г / 1 / 10	1353,00
Эртапенем	5,0% (1 человек)	1 г / 1 / 9	16153,35

Таблица И.3 – Стоимость схем лечения ВП средней тяжести при введении дополнительных АМП

<i>Схема лечения</i>	<i>Доп. АМП</i>	<i>Средняя разовая дозировка / кратность / длительность (дни)</i>	<i>Стоимость курса доп. АМП, руб.</i>	<i>Общая стоимость лечения, руб.</i>
Цефтаролина фосамил	Меропенем	1 г / 3 / 10	35637,00	46672,36
	Левифлоксацин	0,5 г / 2 / 10	4456,00	15491,36
Эртапенем	Азитромицин	0,5 г / 1 / 3	454,00	16607,35

Таблица И.4 – Схемы лечения тяжелой ВП

<i>Стартовая терапия</i>	<i>Число пролеченных пациентов</i>	<i>Частота положительного эффекта</i>	<i>Замена терапии (ЛП)</i>	<i>Число пациентов, у которых была проведена замена АМП</i>
Цефтриаксон	9	100% (9 пациентов)	–	
Цефтриаксон+ левифлоксацин	3	100% (3 пациента)	–	
Левифлоксацин	11	81,8% (9 пациентов)	–	
			Моксифлоксацин+ Цефтриаксон	2
Эртапенем	3	100% (3 пациента)	–	
Цефтаролина фосамил	1	0% (0 пациентов)	Левифлоксацин+ Цефтриаксон	1

Таблица И.5 – Стоимость схем лечения тяжелой ВП

Схема лечения	Частота назначения схемы, % (абс.)	Средняя разовая дозировка / кратность / длительность применения (дни)	Стоимость курса применения препарата, руб.	Общая стоимость лечения, руб.
Цефтриаксон	32,1 (9)	1 г / 1 / 11	691,97	691,97
Цефтриаксон+ Левифлоксацин	10,7 (3)	1 г / 1 / 11 0,5 г / 1 / 11	161,70 2083,62	2245,32
Левифлоксацин	39,3 (11)	0,5 г / 1 / 11	2083,62	2083,62
Эртапенем	10,7 (3)	1 г / 1 / 7,3	13102,16	13102,16
Цефтазолин фосамил	3,6 (1)	0,6 г / 1 / 2	3678,42	3678,42

Таблица И.6 – Стоимость схем лечения тяжелой ВП при замене

Стартовая схема лечения	Число пациентов, получавших схему	Дополнительный препарат			Общая стоимость схемы лечения, руб.
		Название	Средняя разовая дозировка / кратность / длительность доп. АМП	Стоимость руб.	
Левифлоксацин (7 дн.)	2	Моксифлоксацин	0,4 г / 1 / 4	7160,00	8544,74
		Цефтриаксон	1 г / 1 / 4	58,80	
Цефтазолин фосамил (2 дн.)	1	Левифлоксацин	0,5 г / 1 / 10	1894,20	7165,82
		Цефтриаксон	1 г / 1 / 10	1593,20	

Таблица И.7 – Стоимость и эффективность стартовых схем АМП при ВП средней тяжести и тяжелой

Схема АМП	Эффективность*	Стоимость, руб.
ВП средней тяжести		
Цефтриаксон	1	731,65
Цефтазолин фосамил	0,714	11035,36
Левифлоксацин	1	1353,00
Тяжелая ВП		
Цефтриаксон	1	691,97
Цефтриаксон+ Левифлоксацин	1	2245,32
Левифлоксацин	0,909	2083,62
Эртапенем	1	13102,16

Примечание: * – в долях от единицы.

Таблица И.8 – Соотношение частоты назначения АМП при терапии ВП в стационаре с частотой согласно стандарту лечения

<i>Анатомо-терапевтическо-химическая классификация</i>	<i>Частота назначения согласно стандарту</i>	<i>Международное непатентованное наименование лекарственного препарата</i>	<i>Частота назначения в стационаре</i>
ВП средней тяжести (n=20, 23 назначения)			
Карбапенемы	–	Эртапенем	0,04
		Меропенем	0,04
Макролиды	–	Азитромицин	0,04
		Кларитромицин	–
		Джозамицин	–
Фторхинолоны	0,3	Гемифлоксацин	–
		Левифлоксацин	0,35
		Моксифлоксацин	–
Цефалоспорины третьего поколения	0,15	Цефиксим	–
		Цефтазидим	–
		Цефтриаксон	0,22
Цефалоспорины пятого поколения	–	Цефтаролина фосамил	0,31
Тяжелая ВП (n=28, 36 назначений АМП)			
Фторхинолоны	0,2	Гемифлоксацин	–
		Левифлоксацин	0,417
		Моксифлоксацин	0,056
		Ципрофлоксацин	–
Карбапенемы	0,04	Дорипенем	–
		Имипенем+[Циластатин]	–
		Меропенем	–
		Эртапенем	0,083
Цефалоспорины третьего поколения	0,2	Цефоперазон	–
		Цефоперазон + [Сульбактам]	–
		Цефотаксим	–
		Цефтазидим	–
		Цефтриаксон	0,417
Цефалоспорины четвертого поколения	0,1	Цефепим	–
		Цефпиром	–
Цефалоспорины пятого поколения	–	Цефтаролина фосамил	0,027

Приложение К.
Структура фармакотерапии тяжелой степени бронхиальной астмы

Таблица К.1 – Структура фармакотерапии тяжелой степени БА

<i>ЛП</i>	<i>Частота назначения, число больных</i>	<i>Частота назначения, %</i>	<i>Кол-во раз/д</i>	<i>Структура назначений, количество назначений (кол-во раз/д*кол-во пац.)</i>	<i>Структура назначений, %</i>	<i>Средняя разовая доза (г, кап., вдох)</i>	<i>Средняя суточная доза, г</i>	<i>Ед. измерения</i>	<i>Средняя продолжительность курса</i>	<i>Длительность назначения, дней/год для всех пациентов</i>	<i>1DDD</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Азитромицин	3	27,27273	1	3	20	0,25	0,25	г	5	15	0,25
Цефотаксим	3	27,27273	1	3	20	1	1	г	6,1	18,3	1
Кларитромицин	2	18,18182	2	4	26,66667	0,375	0,75	г	3,5	7	0,75
Джозамицин	1	9,090909	2	2	13,33333	0,25	0,5	г	10	10	0,5
Цефтриаксон	1	9,090909	1	1	6,66667	1	1	г	7	7	1
Амоксициллин/клавулановая кислота	1	9,090909	2	2	13,33333	0,5	1	г	4	4	1
	11			15	100				5,933333	65,26667	
Будесонид	5	19,23077	2	10	19,23077	0,000414	0,000828	г	5	25	0,000828
Формотерол/будесонид	10	38,46154	2	20	38,46154	0,000152	0,000304	г	8,6	86	0,000304
Салметерол/флутиказона пропионат	11	42,30769	2	22	42,30769	0,000221	0,000442	г	8	88	0,000442
	26	100		52	100		0		7,2	187,2	
Монтелукаст	9	100	1	9	100	0,00611	0,00611	г	10,5	94,5	0,00611
Ипратропия бромид/ фенотерола гидробромид	5	71,42857	3	15	88,23529	18	54	кап	3,6	18	54
Эуфиллин	2	22,22222	1	2	11,76471	0,12	0,12	г	4	8	0,12
	7			17	100				3,8	26,6	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ацетицистеин	3	75	3	9	75	0,25	0,75	г	5	15	0,75
Амброксол	1	25	3	3	25	2	6	мл	7	7	6
	4			12	100				6	24	
Умифеновир	1	33,33333	4	4	44,44444	0,1	0,4	г	2	2	0,4
Озельтамивир	1	33,33333	2	2	22,22222	0,075	0,15	г	3	3	0,15
Римантадин	1	33,33333	3	3	33,33333	0,05	0,15	г	5	5	0,15
	3			9	100				3,33333333	10	
Преднизолон	2	40	1	2	40	0,06	0,06	г	4	8	0,06
Дексаметазон	3	60	1	3	60	0,007045	0,007045	г	4,25	12,75	0,007045
	5			5	100				3,86111111	19,30556	
Лоратадин	2	66,66667	1	2	66,66667	0,01	0,01	г	4	8	0,01
Дезлоратадин	1	33,33333	1	1	33,33333	0,005	0,005	г	9	9	0,005

Таблица К.2 – Структура фармакотерапии средней степени БА

ЛП	Частота назначения, число больных	Частота назначения, %	Кол-во раз/д	Структура назначений, количество назначений (кол-во раз/д*кол-во пац.)	Структура назначений, %	Средняя разовая доза (г, кап., вдох)	Средняя суточная доза, г	Ед. измерения	Средняя продолжительность курса	Длительность назначения, дней/год для всех пациентов	1DDD
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Азитромицин	28	35,44304	1	28	28,86598	0,2463	0,2463	г	4,2	117,6	0,2463
Цефотаксим	33	41,77215	1	33	34,02062	0,92	0,92	г	5,93	195,69	0,92
Кларитромицин	7	8,860759	2	14	14,43299	0,22	0,44	г	4,2	29,4	0,44
Цефтриаксон	11	13,92405	2	22	22,68041	0,42045	0,8409	г	5,8	63,8	0,8409
Амоксициллин/клавулановая кислота	79			97	100		0		5,0325	397,5675	
	135	66,50246	2	270	66,50246	0,000213	0,000426	г	11,2	1512	0,000426
Будесонид	30	14,77833	2	60	14,77833	0,000112	0,000224	г	10,3	309	0,000224
Формотерол/будесонид	18	8,866995	2	36	8,866995	0,0001	0,0002	г	9,8	176,4	0,0002
Салметерол/флутиказона пропионат	20	9,852217	2	40	9,852217	0,0001	0,0002	г	9,9	198	0,0002

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	203	100		406	100		0			0	
Монтелукаст	61	100	1	61	100	0,0056	0,0056	г	10,5	640,5	0,0056
	61	100		61	100						
Ипратропия бро- мид/ фенотерола гидробромид	36	90	3	108	96,42857	14	42	кап	4,68	168,48	42
Эуфиллин	4	10	1	4	3,571429	0,12	0,12	г	1,5	6	0,12
	40	100		112	100						
Ацетилцистеин	12	27,90698	3	36	33,55079	0,1514	0,4542	г	5,9	70,8	0,4542
Амброксол	31	72,09302	2,3	71,3	66,44921	0,01615	0,037145	г	5,5	170,5	0,037145
	43	100		107,3	100						
Умифеновир	17	68	4	68	76,40449	0,0805	0,322	г	7,3	124,1	0,322
Озельтамивир	1	4	2	2	2,247191	0,04	0,08	г	3,67	3,67	0,08
Интерферон альфа- 2b	2	8	2	4	4,494382	325	650	тыс. ЕД	5,5	11	650
Римантадин	5	20	3	15	16,85393	0,041	0,123	г	3,89	19,45	0,123
	25	100		89	100						
Преднизолон	1	9,090909	1	1	9,090909	0,03	0,03	г	3	3	0,03
Дексаметазон	10	90,90909	1	10	90,90909	0,00613	0,00613	г	2,9	29	0,00613
	11	100		11	100						
Лоратадин	9	50	1	9	50	0,0074	0,0074	г	8,4	75,6	0,0074
Дезлоратадин	4	22,22222	1	4	22,22222	0,00386	0,00386	г	9	36	0,00386
Цетиризин	2	11,11111	1	2	11,11111	0,00388	0,00388	г	8,4	16,8	0,00388
Хлоропирамин	3	16,66667	1	3	16,66667	0,002	0,002	г	5,6	16,8	0,002
	18	100		18	100				6,394348		

Приложение Л.
Схемы этиотропной терапии COVID-19

Таблица Л.1 – Схемы этиотропной терапии COVID-19: легкие формы

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Кратность	Длительность	Σ кол-во ЛС на курс	Оригинальный/ генерический препарат	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
1	Гидроксихлорохин	Таблетки	400 мг	2 раза	1	3200	Плаквенил (Санофи-Синтелабо Лтд - Великобритания; р.,Перв.Уп., Втор.Уп.,Вып.к.-Санофи-Авентис С.А. – Испания) 60табл. по 200 мг	946,92	252,12	158,26–695,52
			200 мг	2 раза	6		Иммард (Ипка Лабораториз Лимитед – Индия) 30 табл. по 200 мг	296,74	158,26	
	Рекомбинантный интерферон альфа	Раствор интраназ	3000 МЕ	5 раз	5	75000	Гриппферон (Вл. Вып.к. Перв. Уп. Втор.Уп.Пр. ООО "Фирн М", Россия, 10000МЕ/мл, 10 мл	230,86	173,15	
							Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий (ОАО "Биомед" им. И.И. Мечникова – Россия), 1000 МЕ/мл, 2 мл - ампулы (5)	59,12	443,40	
	Рекомбинантный интерферон альфа	Раствор интраназ	3000 МЕ	5 раз	5		Гриппферон (Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр (ООО "Фирн М") Россия , 10000МЕ/мл, 10 мл	230,86	173,15	
							Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий (ОАО "Биомед" им. И.И. Мечникова – Россия), 1000 МЕ/мл, 2 мл - ампулы (5)	59,12	443,40	
2	Мефлохин	Таблетки	250 мг	3 раза	1	2500	Вл.Вып.к.Перв.Уп.Втор.Уп. Пр.Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-	616,66	616,66	616,66 – 1060,06
			250 мг	2 раза	1					
			250	1 раз	5					

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Кратность	Длитель- ность	Σ кол-во ЛС на курс	Оригинальный/ генериче- ский препарат	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							производственный центр "Фармзащита" Федерально- го медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ "Фармзащита" ФМБА Рос- сии), Россия таблетки, 250 мг, 10 шт.			
	Рекомбинантный интерферон альфа	Раствор интраназ	3000 МЕ	5 раз	5		Гриппферон (Вл.Вып.к.Перв.Уп.Втор.Уп .Пр.Общество с ограничен- ной ответственностью "Фирн М" (ООО "Фирн М"), Россия 10000МЕ/мл, 10 мл	230,86	173,15	
							Интерферон лейкоцитар- ный человеческий жидкий (ОАО "Биомед" им. И.И. Мечникова – Россия) 1000 МЕ/мл, 2 мл - ампулы (5)	59,12	443,40	
3	Рекомбинантный интерферон альфа +	Раствор интраназ	3000 МЕ	5 раз	5		Гриппферон (Вл.Вып.к.Перв.Уп.Втор.Уп .Пр. (ООО "Фирн М", Рос- сия, 10000МЕ/мл, 10 мл	230,86	173,15	732,14 – 1475,51
							Интерферон лейкоцитар- ный человеческий жидкий (ОАО "Биомед" им. И.И. Мечникова – Россия). 1000 МЕ/мл, 2 мл - ампулы (5)	59,12	443,40	
	Умифеновир	Капсулы	200 мг	4 раза	7		Арбидол (ОАО "Фарм- стандарт-Лексредства", Рос- сия). Капсулы, 100 мг, 40 шт.	737,22	1032,11	
							Арпефлю (СООО "Лекфарм"), Республика	299,46	558,99	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Кратность	Длительность	Σ кол-во ЛС на курс	Оригинальный/ генерический препарат	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							Беларусь. Таблетки , покрытые оболочкой, 100 мг, 30 шт.			

Таблица Л.2– Схемы этиотропной терапии COVID-19: средне-тяжелые формы

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Кратность	Длительность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ генерический препарат	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
1	Фавипиравир	Таблетки	2000	2	1	14800	Авифавир. (ООО "Кромис"). 40 шт. - флаконы - пачки картонные по 200 мг	22 000	40 700	40 700,00 – 69 456,26
			800	2	9					
	<i>Барицитиниб</i>	Таблетки	4 мг	1 раз	7	28	Олумиант (Вл.Эли Лилли Восток С.А., Швейцария (060.314.023); Пр.Лилли дель Каррибе Инк, Пуэрто-Рико (98-0167031); Вып.к.Перв.Уп.Втор.Уп.Лилли С.А., Испания). Т.таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг, 28 шт.	40258,92	10064,73	
					10	40			14379,19	
					14	56			20129,46	
	Тофацитиниб	Таблетки	10 мг	2 раза			Яквинус (Вл.Пфайзер Инк., США; Вып.к.Перв.Уп.Втор.Уп.Пр.Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,	80517,54		
					7	140			20129,93	
					10	200			28756,26	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							10 мг, 14 шт. - бли- стеры (4) - пачки картонные			
2	Гидроксихлорохин	Таблетки	400 мг	2 раза	1	3200	Плаквенил (Сано- фи-Синтелабо Лтд - Великобритания; р.,Перв.Уп.,Втор.Уп. ,Вып.к.-Санофи- Авентис С.А. – Ис- пания). 60 табл. по 200 мг	946,92	252,12	288,84 - 41961,21
			200 мг	2 раза	6		Иммард (Ипка Ла- бораториз Лимитед – Индия). 30 табл. по 200 мг	296,74	158,26	
	Азитромицин	Таблетки	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия). Таблетки покрытые плёночной оболоч- кой, 500 мг, 3 шт.	312,74	512,33	
							АзитРус форте (ОАО "Синтез" – Россия) таблетки покрытые плёночной оболоч- кой 500 мг, 3 шт	78,35	130,58	
		Лиоф. для в/в	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия) лиофилизат для при- готовления раствора для инфузий 500 мг, 1 шт. - флаконы (5)	1450,32	1450,32	
							Азитромицин (Ак- ционерное Обще-	1171,75	1171,75	

№ n/n	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
	Барицитиниб	Таблетки	4 мг	1 раз	7	28	ство "Биохимик" (АО "Биохимик"), Россия) лиофилизат для при- готовления концен- трата для пригото- вления раствора для инфузий, 500 мг, - флаконы (5) Олумиант (Вл.Эли Лилли Восток С.А., Швейцария (060.314.023); Пр.Лилли дель Ка- рибе Инк, Пуэрто- Рико (98-0167031); Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Лилли С.А., Ис- пания). Т.таблетки, покрытые пленоч- ной оболочкой, 4 мг, 28 шт.	40258,92		
					10	40				
					14	56				
	Тофацитиниб	Таблетки	10 мг	2 раза	7	140	Яквинус (Вл.Пфайзер Инк., США; Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Пр.Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия). Таблет- ки, покрытые пле- ночной оболочкой, 10 мг, 14 шт. - бли- стеры (4) - пачки картонные.	80517,54		
					10	200				
					14	280				
3	Мефлохин	Таблетки	250 мг	3 раза	1	2500	Вл.Вып.к.Перв.Уп.В тор.Уп.Пр.Федераль	616,66	616,66	747,24 –
250 мг	2 раза	1								

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
			250 мг	1 раз	5		ное государственное унитарное предпри- ятие "Научно- производственный центр "Фармзащита" Федерального меди- ко-биологического агентства (ФГУП НПЦ "Фармзащита" ФМБА России), Россия таблетки, 250 мг, 10 шт.			42325,75
	Азитромицин	Таблетки	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия). Таблетки покрытые плёночной оболоч- кой, 500 мг, 3 шт.	312,74	512,33	
							АзитРус форте (ОАО "Синтез" – Россия) таблетки покрытые плёночной оболоч- кой 500 мг, 3 шт	78,35	130,58	
		Лиоф. для в/в	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия) лиофилизат для при- готовления раствора для инфузий 500 мг, 1 шт. - флаконы (5)	1450,32	1450,32	
							Азитромицин (Ак- ционерное Обще- ство "Биохимик" (АО "Биохимик"), Россия)	1171,75	1171,75	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
	Барицитиниб	Таблетки	4 мг	1 раз			лиофилизат для при- готовления концен- трата для приготов- ления раствора для инфузий, 500 мг, - флаконы (5)			
					7	28	Олумиант (Вл.Эли Лилли Восток С.А., Швейцария (060.314.023); Пр.Лилли дель Ка- рибе Инк, Пуэрто- Рико (98-0167031); Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Лилли С.А., Ис- пания) таблетки, покрытые пленочной оболоч- кой, 4 мг, 28 шт.	40258,92	10064,73	
					10	40			14378,19	
					14	56			20129,46	
	Тофациитиниб	Таблетки	10 мг	2 раза	7	140	Яквинус (Вл.Пфайзер Инк., США; Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Пр.Пфайзер Мэнюфэкчуриг Дойчленд ГмбХ, Германия). Таблет- ки, покрытые пле- ночной оболочкой, 10 мг, 14 шт. - бли- стеры (4) - пачки картонные	80517,54	20129,93	
					10	200			28756,26	
					14	280			40258,77	
4	Лопинавир/ритонавир	Таблетки	400 мг + 100 мг	2 раза	14	11200	Калетра (ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ – Германия). Таблетки покрытые пленочной оболоч-	7308,14	3410,47	10 930,91 – 54379,94

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							кой 200 мг + 50 мг, 120 шт.			
							Лопинавир + Ри- тонавир (Вл.Лок- Бета Фармасьютис- калс (И) Пвт.Лтд, Индия (AAACL7288G); Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Пр.Лок-Бета Фармасьютискалс (И) Пвт.Лтд, Индия) таблетки, покрытые пленочной оболоч- кой, 200 мг+50 мг, 100 шт.	4019,48	2250,91	
							Калетра (Вл.ООО "ЭббВи", Россия; Перв.Уп.Пр.Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Коро- левство (GB920733836); Вып.к. Втор. Уп. АО "ОРТАТ", Рос- сия. раствор для приема внутрь, 80 мг+20 мг/мл, 60 мл - флакон (5)	6599,79	3079,90	
		Суспензия	400 мг + 100мг	2 раза	14	11200	Лопинавир + Ри- тонавир ((ООО "Озон"), Россия). Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл+20 мг/мл, 60 мл - фла- коны (5)	5463,97	2549,85	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
	Рекомбинантный ин- терферон бета-1b	Раствор (п/к)	8 млн. МЕ (0,25 мг/мл)	1/2	14	56 млн. МЕ	Бетаферон (Вл.Вып.к.Втор.Уп. Байер АГ, Герма- ния; Перв.Уп.Пр.Беринге р Ингельхайм Фар- ма КГ, Германия). Ллиофилизат для приготовления рас- твора для подкожно- го введения, 9,6 млн. МЕ, - флаконы (15)	27541,81	10710,70	
							Интерферон бета- 1b (ЗАО "Биокад" – Россия). Раствор для подкожного введе- ния 8 млн. МЕ/0,5 мл N15	18600,00	8680,00	
	<i>Барицитиниб</i>	Таблетки	4 мг	1 раз	7	28	Олумиант (Вл.Эли Лилли Восток С.А., Швейцария (060.314.023); Пр.Лилли дель Ка- рибе Инк, Пуэрто- Рико (98-0167031); Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Лилли С.А., Ис- пания). Таблетки, покрытые пленоч- ной оболочкой, 4 мг, 28 шт.	40258,92	10064,73	
					10	40			14379,19	
					14	56			20129,46	
	Тофациитиниб	Таблетки	10 мг	2 раза	7	140	Яквинус л.Пфайзер Инк., США; Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Пр.Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ,	80517,54	20129,93	
					10	200			28756,26	
					14	280			40258,77	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							Германия) таблетки, покрытые пленочной оболоч- кой, 10 мг, 14 шт. - блистеры (4) - пач- ки картонные			
5	Фавипиравир	Таблетки	2000	2	1	14800	Авифавир (ООО "Кромис") 40 шт. - флаконы - пачки картонные по 200 мг	22 000	40 700	40700 -84700
			800	2	9					
	<i>Олокизумаб</i>	Раствор (п/к)	64	1	1	64	Артлегия. АО «Р- ФАРМ». 160 мг/мл 0,4 мл флаконы, 1 шт.	44 000	44 000	
6	Гидроксихлорохин	Таблетки	400 мг	2 раза	1	3200	Плаквенил (Сано- фи-Синтелабо Лтд - Великобритания; Пр., Перв.Уп., Втор.Уп., Вып.к.- Санофи-Авентис С.А. – Испания). 60табл. по 200 мг	946,92	252,12	288,84 – 45702,44
			200 мг	2 раза	6			296,74	158,26	
	Азитромицин	Таблетки	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия). Таблетки покрытые пленочной оболоч- кой, 500 мг, 3 шт.	312,74	512,33	
								78,35	130,58	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							Россия) таблетки покрытые пленочной оболоч- кой 500 мг, 3 шт			
		Лиоф. для в/в	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия) лиофилизат для при- готовления раствора для инфузий 500 мг, 1 шт. - флаконы (5)	1450,32	1450,32	
							Азитромицин (Ак- ционерное Обще- ство "Биохимик" (АО "Биохимик"), Россия) лиофилизат для при- готовления концен- трата для пригото- вления раствора для инфузий, 500 мг, - флаконы (5)	1171,75	1171,75	
	<i>Олокизумаб</i>	Раствор (п/к)	64	1	1	64	Артлегия. АО «Р- ФАРМ». 160 мг/мл 0,4 мл флаконы, 1 шт.	44 000	44 000	
7	Мефлохин	Таблетки	250 мг	3 раза	1	2500	Вл.Вып.к.Перв.Уп.В тор.Уп.Пр.Федераль ное государственное унитарное предпри- ятие "Научно- производственный центр "Фармзащита" Федерального меди- ко-биологического агентства (ФГУП НПЦ "Фармзащита"	616,66	616,66	747,24 – 46066,98
			250 мг	2 раза	1	250 мг				
			250 мг	1 раз	5	250 мг				

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
	Олокизумаб						ФМБА России), Россия таблетки, 250 мг, 10 шт.			
		Азитромицин	Лиоф. для в/в	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия). Лиофилизат для приготовления рас- твора для инфузий 500 мг, 1 шт. - фла- коны (5)	1450,32	1450,32
							Азитромицин (АО "Биохимик", Россия) лиофилизат для при- готовления концен- трата для пригото- вления раствора для инфузий, 500 мг, - флаконы (5)	1171,75	1171,75	
		Таблетки	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия). Таблетки покрытые пленочной оболоч- кой, 500 мг, 3 шт.	312,74	512,33	
							АзитРус форте (ОАО "Синтез" – Россия) таблетки покрытые пленочной оболоч- кой 500 мг, 3 шт	78,35	130,58	
		Раствор (п/к)	64	1	1	64	Артлегия. АО «Р- ФАРМ». 160 мг/мл 0,4 мл флаконы, 1 шт.	44 000	44 000	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
8	Лопинавир/ритонавир	Таблетки	400 мг + 100 мг	2 раза	14	11200	Калетра (ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ – Германия) таблетки покрытые пленочной оболоч- кой 200 мг + 50 мг, 120 шт.	7308,14	3410,47	10930,91 – 58121,17
							Лопинавир + Ри- тонавир (Вл.Лок- Бета Фармасьютти- калс (И) Pvt.Лтд, Индия (AAACL7288G); Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Пр.Лок-Бета Фармасьюттикалс (И) Pvt.Лтд, Индия) таблетки, покрытые пленочной оболоч- кой, 200 мг+50 мг, 100 шт.	4019,48	2250,91	
		Суспензия	400 мг + 100мг	2 раза	14	11200	Калетра (Вл.ООО "ЭббВи", Россия; Перв.Уп.Пр.Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Коро- левство (GB920733836); Вып.к.Втор.Уп. (АО "ОРТАТ", Россия) раствор для приема внутри, 80 мг+20 мг/мл, 60 мл - фла- кон (5)	6599,79	3079,90	
							Лопинавир + Ри- тонавир (ООО "Озон"), Россия).	5463,97	2549,85	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количе- ство ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл+20 мг/мл, 60 мл - фла- коны (5)			
	Рекомбинантный ин- терферон бета-1b	Раствор (п/к)	8 млн. МЕ (0,25 мг/мл)	1/2	14	56 млн. МЕ	Бетаферон (Вл.Вып.к.Втор.Уп. Байер АГ, Герма- ния; Перв.Уп.Пр.Беринге р Ингельхайм Фар- ма КГ, Германия). Ллиофилизат для приготовления рас- твора для подкожно- го введения, 9,6 млн. МЕ, - флаконы (15)	27541,81	10710,70	
							Интерферон бета- 1b (ЗАО "Биокад" – Россия). Раствор для подкожного введения 8 млн. МЕ/0,5 мл N15	18600,00	8680,00	
	Олокизумаб	Раствор (п/к)	64	1	1	64	Артлегия. АО «Р- ФАРМ». 160 мг/мл 0,4 мл флаконы, 1 шт.	44 000	44 000	

Таблица Л.3– Схемы этиотропной терапии COVID-19: тяжелые формы

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
1	Фавипиравир	Таблетки	2000	2	1	14800	Авифавир (ООО "Кромис") 40 шт. - флаконы - пачки картонные по	22 000	40 700	40 700 – 146672,64
			800	2	9					

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.	
							200 мг				
	Тоцилизумаб	Концентрат для р-ра для инфузий	400 мг	1 раз	1	400 мг	Актемра (Хофф- манн-Ля Рош Лтд, Швейцария) концентрат для при- готовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл - фла- коны (1)	19706,80	39413,60		
			400 мг	2 раза	1	800 мг			78827,20		
	Сарилумаб	Раствор в шприц- ручках	200 мг	1	1	200	Кевзара (Санофи- авентис груп", Франция) раствор для под- кожного введения, 175 мг/мл, 1.14 мл - шприц в шприц- ручке (2)	52986,32	26493,16		
			200 мг	2	1	400			52986,32		
			200 мг	2	1	400			52986,32		
			400 мг	2	1	800			105972,64		
	2	Гидроксихлорохин	Таблетки	400 мг	2 раза	1	3200	Плаквенил (Сано- фи-Синтелабо Лтд - Великобритания; Пр.,Перв.Уп.,Втор.У п.,Вып.к.-Санофи- Авентис С.А. – Ис- пания). 60табл. по 200 мг	946,92		252,12
				200 мг	2 раза	6					
							200 мг	2 раза	6		
	Азитромицин	Таблетки	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия). Таблетки покрытые плёночной оболоч- кой, 500 мг, 3 шт.	312,74	512,33		

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							АзитРус форте (ОАО "Синтез" – Россия) таблетки покрытые пленочной оболоч- кой 500 мг, 3 шт	78,35	130,58	
		Лиоф. для в/в	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Рес- публика Хорватия) лиофилизат для при- готовления раствора для инфузий 500 мг, 1 шт. - флаконы (5)	1450,32	1450,32	
							Азитромицин (Ак- ционерное Обще- ство "Биохимик" (АО "Биохимик"), Россия) лиофилизат для при- готовления концен- трата для пригото- вления раствора для инфузий, 500 мг, - флаконы (5)	1171,75	1171,75	
	<i>Тоцилизумаб</i>	Концентрат для р-ра для инфузий	400 мг	1 раз	1	400 мг	Актемра (Хофф- манн-Ля Рош Лтд, Швейцария) концентрат для при-	19706,80	39413,60	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	∑ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
			400 мг	2 раза	1	800 мг	готовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл - фла- коны (1)		78827,20	
	Сарилумаб	Раствор в шприц- ручках	200 мг	1	1	200	Кевзара (Санофи- авентис груп", Франция) раствор для под- кожного введения, 175 мг/мл, 1.14 мл - шприц в шприц- ручке (2)	52986,32	26493,16	
			200 мг	2	1	400			52986,32	
			200 мг	2	1	400			52986,32	
			400 мг	2	1	800			105972,64	
3	Мефлохин	Таблетки	250 мг	3 раза	1	2500	Вл.Вып.к.Перв.Уп.В тор.Уп.Пр.Федераль ное государственное унитарное предпри- ятие "Научно- производственный центр "Фармзащита" Федерального меди- ко-биологического агентства (ФГУП НПЦ "Фармзащита" ФМБА России), Россия	616,66	616,66	747,24 – 108039,62
			250 мг	2 раза	1					
			250 мг	1 раз	5					

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	∑ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
	Азитромицин	Таблетки	500 мг	1 раз	5	2500	таблетки, 250 мг, 10 шт.			
							Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия) таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, 3 шт.	312,74	512,33	
							АзитРус форте (ОАО "Синтез" – Россия). Таблетки покрытые пленочной оболочкой 500 мг, 3 шт	78,35	130,58	
		Лиоф. для в/в	500 мг	1 раз	5	2500	Сумамед (Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия) лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 1 шт. - флаконы (5)	1450,32	1450,32	
							Азитромицин (Акционерное Общество "Биохимик" (АО "Биохимик"), Россия). Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 500 мг, - флаконы (5)	1171,75	1171,75	
	Тоцилизумаб	Концентрат для инфузий	400 мг	1 раз	1	400 мг	Актемра (Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) концентрат для приготовления раствора	19706,80	39413,60	
			400 мг	2 раза	1	800 мг			78827,20	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
	Сарилумаб	Раствор в шприц- ручках	200 мг	1	1	200	для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл - фла- коны (1)	52986,32	26493,16	
			400 мг	1	1	400	Кевзара (Санофи- авентис груп", Франция) раствор для под- кожного введения, 175 мг/мл, 1.14 мл - шприц в шприц- ручке (2)			
			200 мг	2	1	400				
			200 мг	2	1	800				
4	Лопинавир/ритонавир	Таблетки	400 мг + 100 мг	2 раза	14	11200 (по лопинавиру)	Калетра (ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ – Германия) таблетки покрытые пленочной оболоч- кой 200 мг + 50 мг, 120 шт.	7308,14	3410,47	10930,91 – 120093,81
						Лопинавир + Ри- тонавир (Вл.Лок- Бета Фармасьютти- калс (И) Пвт.Лтд, Индия (AAACL7288G); Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Пр.Лок-Бета Фармасьютикалс (И) Пвт.Лтд, Индия) таблетки, покрытые пленочной оболоч- кой, 200 мг+50 мг, 100 шт.	4019,48	2250,91		

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
		Суспензия	400 мг + 100мг	2 раза	14	11200	Калетра (Вл.ООО "ЭббВи", Россия; Перв.Уп.Пр.Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Коро- левство (GB920733836); Вып.к.Втор.Уп.Акц ионерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Рос- сия) раствор для приема внутри, 80 мг+20 мг/мл, 60 мл - фла- кон (5)	6599,79	3079,90	
							Лопинавир + Ри- тонавир (Общество с ограниченной от- ветственностью "Озон" (ООО "Озон"), Россия) раствор для приема внутри, 80 мг/мл+20 мг/мл, 60 мл - фла- коны (5)	5463,97	2549,85	
	Рекомбинантный ин- терферон бета-1b	Раствор (п/к)	8 млн. МЕ (0,25 мг/мл)	1/2	14	56 млн. МЕ	Бетаферон (Вл.Вып.к.Втор.Уп. Байер АГ, Герма- ния; Перв.Уп.Пр.Беринге р Ингельхайм Фар- ма КГ, Германия) лиофилизат для при- готовления раствора для подкожного введения, 9,6 млн.	27541,81	10710,70	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.	
							МЕ, - флаконы (15)				
							Интерферон бета-1b (ЗАО "Биокад" – Россия) раствор для под- кожного введения 8 млн. МЕ/0,5 мл N15	18600,00	8680,00		
	Тоцилизумаб	Концентрат для инфузий	400 мг	1 раз	1	400 мг	Актепра (Хофф- манн-Ля Рош Лтд, Швейцария) концентрат для при- готовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл - фла- коны (1)	19706,80	39413,60		
			400 мг	2 раза	1	800 мг			78827,20		
	Сарилумаб	Раствор вшприц- ручках	200 мг	1	1	200 мг	Кевзара (Санофи- авентис груп", Франция) раствор для под- кожного введения, 175 мг/мл, 1.14 мл - шприц в шприц- ручке (2)	52986,32	26493,16		
			400 мг	1	1	400 мг			52986,32		
			200 мг	2	1	400 мг			52986,32		
			400 мг	2	1	800 мг			105972,64		
5	Лопинавир/ритонавир	Таблетки	400 мг + 100 мг	2 раза	14	11200 (по лопинавиру)	Калетра (ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ – Германия) таблетки покрытые пленочной оболоч- кой 200 мг + 50 мг, 120 шт.	7308,14	3410,47	2409,17 – 109635,23	
							Лопинавир + Ри- тонавир (Вл.Лок-	4019,48	2250,91		

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							Бета Фармасьюти- калс (И) Пвт.Лтд, Индия (AAACL7288G); Вып.к.Перв.Уп.Втор .Уп.Пр.Лок-Бета Фармасьютикалс (И) Пвт.Лтд, Индия) таблетки, покрытые пленочной оболоч- кой, 200 мг+50 мг, 100 шт.			
		Суспензия	400 мг + 100мг	2 раза	14	11200	Калетра (Вл.ООО "ЭббВи", Россия; Перв.Уп.Пр.Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Коро- левство (GB920733836); Вып.к.Втор.Уп.Акц ионерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Рос- сия) раствор для приема внутри, 80 мг+20 мг/мл, 60 мл - фла- кон (5)	6599,79	3079,90	
							Лопинавир + Ри- тонавир (Общество с ограниченной от- ветственностью "Озон" (ООО "Озон"), Россия) раствор для приема внутри, 80 мг/мл+20 мг/мл, 60 мл - фла-	5463,97	2549,85	

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Крат- ность	Длитель- ность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ гене- рический препарат	Стоимость упаков- ки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.	Стоимость схемы лечения, руб.
							коны (5)			
	Гидроксихлорохин	Таблетки	400 мг	2 раза	1	3200	Плаквенил (Сано- фи-Синтелабо Лтд - Великобритания; Пр.,Перв.Уп.,Втор.У п.,Вып.к.-Санофи- Авентис С.А. – Ис- пания) 60табл. по 200 мг	946,92	252,12	
			200 мг	2 раза	6		Иммард (Ипка Ла- бораториз Лимитед – Индия) 30 табл. по 200 мг	296,74	158,26	
	Тоцилизумаб	Концентрат для инфузий	400 мг	1 раз	1	400 мг	Актемра (Хофф- манн-Ля Рош Лтд, Швейцария) концентрат для при- готовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл - фла- коны (1)	19706,80	39413,60	
			400 мг	2 раза	1	800 мг			78827,20	
	Сарилумаб	Раствор в шприц- ручках	200 мг	1	1	200 мг	Кевзара (Санофи- авентис груп", Франция) раствор для под- кожного введения, 175 мг/мл, 1.14 мл - шприц в шприц- ручке (2)	52986,32	26493,16	
			400 мг	1	1	400 мг			52986,32	
			200 мг	2	1	400 мг			52986,32	
			400 мг	2	1	800 мг			105972,64	

Приложение М.
Антитромботическая терапия COVID-19

Таблица М.1 – Антитромботическая терапия COVID-19: профилактические дозы

<i>№ п/п</i>	<i>МНН</i>	<i>ЛФ</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Кратность</i>	<i>Длительность</i>	<i>Σ количество ЛС на курс</i>	<i>Оригинальный/ генерический препарат// ЛП с наибольшей предельной ценой/ЛП с наименьшей предельной ценой</i>	<i>Стоимость упаковки, руб.</i>	<i>Стоимость курса ЛС, руб.</i>
1	Нефракционированный гепарин	раствор для внутривенного и подкожного введения	5000 МЕ	2 раза	21	210 000 МЕ	Гепарин (ОАО "Синтез"), Россия, раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл, 1 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные	287,22	2412,65
							Гепарин натрия , "ФармФирма "Сотекс", Россия, раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл, 1 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные	88,06	739,70
				3 раза	21	315 000 МЕ	Гепарин (ОАО "Синтез"), Россия, раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл, 1 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные	287,22	3618,97
							Гепарин натрия , "ФармФирма "Сотекс", Россия, раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл, 1 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные	88,06	
2	Далтепарин	раствор для внутривенного и подкожного введения	5000 МЕ	1 раз	21	105 000 МЕ	Фрагмин (Pfizer, США), р-р для в/вен.и п/кож. введ. 5000 анти-Ха МЕ/0,2 мл шприцы, 10 шт.	2 566,00	5 388,60
							Дальтеп , АО "Фармасинтез", Россия, раствор для подкожного введения 5000 анти-Ха МЕ/0,2 мл		
3	Надропарин кальция	раствор для подкожного введения	5700 МЕ (0,6 мл)	1 раз	21	119700 МЕ (12,6 мл)	Фраксипарин , Аспен Нотр Дам де Бондевилль, Франция, раствор для подкожного введения, 9500 анти-Ха	3518,00	7387,80

№ п/п	МНН	ЛФ	Дозировка	Кратность	Длительность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ генерический препарат// ЛП с наибольшей предельной ценой/ЛП с наименьшей предельной ценой	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.
							МЕ/мл 0.6 мл - шприцы (10 шт.) - пачки картонные		
4	Эноксапарин натрия	раствор для подкожного введения	4000 МЕ (40 мг)	1 раз	21	84000 МЕ	Клексан , САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, Франция, раствор для инъекций 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл - шприцы с защитной системой иглы (2)- упаковки ячейковые контурные (5)- пачки картонные	2 264,46	4 755,37
							Эноксапарин натрия , ЗАО "БИОКАД", Россия, раствор для инъекций, 4 тыс.анти-Ха МЕ/0.4 мл, 0.4 мл - шприцы (10) - пачки картонные	1730,00	3 633,00
5	Фондапаринукс натрия	раствор для внутривенного и подкожного введения	2,5 мг	1 раз	21	52,5 мг	Арикстра , Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия, 2.5 мг/0.5 мл, 0.5 мл - шприцы (10 шт.) - пачки картонные /в комплекте с поршнем-пробкой	7 128,00	14 968,80

Таблица М.1 – Антитромботическая терапия COVID-19: лечебные дозы

	МНН	ЛФ	Дозировка	Кратность	Длительность	Σ количество ЛС на курс	Оригинальный/ генерический препарат// ЛП с наибольшей предельной ценой/ЛП с наименьшей предельной ценой	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость курса ЛС, руб.
1	Нефракционированный гепарин	раствор для внутривенного и подкожного введения	80 ЕД/кг	2 раза	21	268 800 МЕ	Гепарин (ОАО "Синтез"), Россия раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл, 1 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные	287,22	3087,97
							Гепарин натрия , "ФармФирма "Сотекс", Россия, раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл, 1 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные	88,06	946,71
				3 раза	21	403 200 МЕ	Гепарин , (ОАО "Синтез"), Рос-	287,22	4631,96

	<i>МНН</i>	<i>ЛФ</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Кратность</i>	<i>Длительность</i>	<i>Σ количество ЛС на курс</i>	<i>Оригинальный/ генерический препарат// ЛП с наибольшей предельной ценой/ЛП с наименьшей предельной ценой</i>	<i>Стоимость упаковки, руб.</i>	<i>Стоимость курса ЛС, руб.</i>
							сия раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл, 1 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные		
							Гепарин натрия , "ФармФирма "Сотекс", Россия, раствор для инъекций, 5000 МЕ/мл, 1 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные	88,06	1420,07
2	Далтепарин	раствор для внутривенного и подкожного введения	100 МЕ/кг	2 раза	21	336 000 МЕ	Фрагмин , Pfizer, США, р-р для в/вен.и п/кож. введ. 5000 анти-Ха МЕ/0.2 мл шприцы, 10 шт.	2 566,00	17243,52
							Дальтеп , АО "Фармасинтез", Россия, раствор для подкожного введения 5000 анти-Ха МЕ/0.2 мл		
3	Надропарин кальция	раствор для подкожного введения	86/кг МЕ	2 раз	21	288 960 МЕ	Фраксипарин , Аспен Нотр Дам де Бондевилль, Франция, раствор для подкожного введения 9500 анти-Ха МЕ/мл 0.6 мл - шприцы (10 шт.) - пачки картонные	3518,00	17834,41
4	Эноксапарин натрия	раствор для подкожного введения	100 МЕ /кг	2 раза	21	336 000 МЕ	Клексан , САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, Франция, раствор для инъекций 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл - шприцы с защитной системой иглы (2)- упаковки ячейковые контурные (5)- пачки картонные	2 264,46	19021,80
							Эноксапарин натрия , ЗАО "БИОКАД", Россия раствор для инъекций, 4 тыс.анти-Ха МЕ/0.4 мл, 0.4 мл - шприцы (10) - пачки картонные	1730,00	14532,00
5	Фондапаринукс	раствор для внутривенного	7,5 мг	1 раз	21	157,50 мг	Арикстра , Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия, 2.5	7 128,00	44906,40

	<i>МНН</i>	<i>ЛФ</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Кратность</i>	<i>Длительность</i>	Σ <i>количество ЛС на курс</i>	<i>Оригинальный/ генерический препарат// ЛП с наибольшей предельной ценой/ЛП с наименьшей предельной ценой</i>	<i>Стоимость упаковки, руб.</i>	<i>Стоимость курса ЛС, руб.</i>
	натрия	и подкожного введения					мг/0.5 мл, 0.5 мл - шприцы (10 шт.) - пачки картонные /в комплекте с поршнем-пробкой		

Приложение Н.

Результаты статистического анализа влияния ЛП (ингибитор ИЛ-6, ингибитор ИЛ-1, ингибитор янус-киназ, системный глюкокортикостероид) на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с COVID-19 (на основании методик атрибутивной статистики)

Таблица Н. 1 – Результаты статистического анализа влияния дексаметазона на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с COVID-19 (на основании методик атрибутивной статистики)

	Влияние дексаметазона на показатель выживаемости в течение 28 дней	
	Статистический показатель	Характеристика статистического показателя
1. Абсолютная эффективность		
В группе декасаметазона (формула 1)	0,784 (или 78,4%)	частота выживания в течение 28 дней в группе дексаметазона
В группе сравнения (формула 2)	0,754 (или 75,4%)	частота выживания в течение 28 дней в группе сравнения
2. Стандартная ошибка абсолютной эффективности		
В группе декасаметазона (формула 3)	0,009	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
В группе сравнения (формула 3)	0,007	
3. Доверительный интервал (ДИ95%) абсолютной эффективности		
В группе декасаметазона (формула 4)	0,767 – 0,802 (76,7% - 80,2%)	Полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%
в группе сравнения (формула 4)	0,741 – 0,766 (74,1% – 76,6%)	
4. Атрибутивная эффективность (формула 5)	0,031 (или 3,1%)	характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемой медицинской технологией или лекарственным препаратом
5. Объединенная оценка доли (формула 6)	0,764	статистический показатель, необходим для определения стандартной ошибки АтЭ
6. Стандартная ошибка атрибутивной эффективности (формула 7)	0,014	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
7. Доверительный интервал атрибутивной эффективности (формула 4)	0,008–0,053 (0,8-5,3%)	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения
8. Относительная эффективность (формула 8)	1,04	показывает силу связи между влиянием дексаметазона на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается показатель выживаемости в течение 28 дней

Продолжение таблицы Н.1

9. Стандартная ошибка относительной эффективности (формула 9)	0,014	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
10. Доверительный интервал относительной эффективности (формула 10)	0,040 – 2,042	Полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1.
11. Популяционная атрибутивная эффективность (формула 11)	0,010 (или 1,0%)	Аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности
12. Стандартная ошибка популяционной эффективности (формула 12)	0,008	Статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
13. Доверительный интервал популяционной эффективности (формула 13)	-0,006 – 0,026 (-0,6% – 2,6%)	Интервал значений, если для анализа будет взята другая выборка

Таблица Н-2 – Результаты статистического анализа влияния тоцилизумаба на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с COVID-19 (на основании методик атрибутивной статистики)

	Влияние тоцилизумаба на показатель выживаемости в течение 28 дней	
	Статистический показатель	Характеристика статистического показателя
1. Абсолютная эффективность		
в группе тоцилизумаба (формула 1)	0,566 (или 56,6%)	частота выживания в течение 28 дней в группе тоцилизумаба
в группе сравнения (формула 2)	0,341 (или 34,1%)	частота выживания в течение 28 дней в в группе сравнения
2. Стандартная ошибка абсолютной эффективности		
в группе тоцилизумаба (формула 3)	0,047	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
в группе сравнения (формула 3)	0,074	
3. Доверительный интервал (ДИ 95%) абсолютной эффективности		
в группе тоцилизумаба (формула 4)	0,475 – 0,658(47,5% - 65,8%)	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%
в группе сравнения (формула 4)	0,196 – 0,487 (19,6% – 48,7%)	

Продолжение таблицы Н.2

4. Атрибутивная эффективность (формула 5)	0,225 (или 22,5%)	характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемой медицинской технологией или лекарственным препаратом
5. Объединенная оценка доли (формула 6)	0,506	статистический показатель, необходим для определения стандартной ошибки АтЭ
6. Стандартная ошибка атрибутивной эффективности (формула 7)	0,091	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
7. Доверительный интервал атрибутивной эффективности (формула 4)	0,046 – 0,404 (4,6% - 40,4%)	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения
8. Относительная эффективность (формула 8)	1,66	показывает силу связи между влиянием тоцилизумаба на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается показатель выживаемости в течение 28 дней
9. Стандартная ошибка относительной эффективности (формула 9)	0,232	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
10. Доверительный интервал относительной эффективности (формула 10)	0,400 – 2,917	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1
11. Популяционная атрибутивная эффективность (формула 11)	0,165 (или 16,5%)	аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности
12. Стандартная ошибка популяционной эффективности (формула 12)	0,088	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
13. Доверительный интервал популяционной эффективности (формула 13)	-0,007 – 0,337 (-0,7% – 33,7%)	интервал значений, если для анализа будет взята другая выборка

Таблица Н-3 – Результаты статистического анализа влияния янус-киназы (руксолинитиб) на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с COVID-19 (на основании методик атрибутивной статистики)

	Влияние руксолинитиба на показатель выживаемости в течение 28 дней	
	Статистический показатель	Характеристика статистического показателя
1. Абсолютная эффективность		
в группе руксолинитиба (формула 1)	1 (или 100%)	частота выживания в течение 28 дней в группе руксолинитиба
в группе сравнения (формула 2)	0,857 (или 85,7%)	частота выживания в течение 28 дней в группе сравнения
2. Стандартная ошибка абсолютной эффективности		
в группе руксолинитиба (формула 3)	0	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
в группе сравнения (формула 3)	0,076	
3. Доверительный интервал (ДИ 95%) абсолютной эффективности		
в группе руксолинитиба (формула 4)	1	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%
в группе сравнения (формула 4)	0,707 – 1 (70,7% – 100%)	
4. Атрибутивная эффективность (формула 5)	0,143 (или 14,3%)	характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемой медицинской технологией или лекарственным препаратом
5. Объединенная оценка доли (формула 6)	0,927	статистический показатель, необходим для определения стандартной ошибки АтЭ
6. Стандартная ошибка атрибутивной эффективности (формула 7)	0,081	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
7. Доверительный интервал атрибутивной эффективности (формула 4)	-0,017–0,302 (-1,7– 30,2%)	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения
8. Относительная эффективность (формула 8)	1,17	показывает силу связи между влиянием дексаметазона на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается показатель выживаемости в течение 28 дней
9. Стандартная ошибка относительной эффективности (формула 9)	0,089	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ

Продолжение таблицы Н.3

10. Доверительный интервал относительной эффективности (формула 10)	0,139 – 2,194	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1
11. Популяционная атрибутивная эффективность (формула 11)	0,070 (или 7,0%)	аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности
12. Стандартная ошибка популяционной эффективности (формула 12)	0,927	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
13. Доверительный интервал популяционной эффективности (формула 13)	-0,067 – 0,207 (-6,7% – 20,7%)	интервал значений, если для анализа будет взята другая выборка

Таблица Н.4 – Результаты статистического анализа влияния ингибитора ИЛ-1 (анакинры) на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с COVID-19 (на основании методик атрибутивной статистики)

	Влияние анакинры на показатель выживаемости в течение 28 дней			
	Статистический показатель			Характеристика статистического показателя
1. Абсолютная эффективность				
	Общая структура пациентов	Пациенты с гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом	Пациенты без гепатобилиарных расстройств и ДВС-синдрома	
в группе анакинры (формула 1)	0,700 (или 70%)	0,654 (или 65,4%)	0,702 (или 70,2%)	частота выживания в течение 28 дней в группе анакинры
в группе сравнения (формула 2)	0,672 (или 67,2%)	0,353 (или 35,3%)	0,695 (или 69,5%)	частота выживания в течение 28 дней в группе сравнения
2. Стандартная ошибка абсолютной эффективности				
в группе анакинры (формула 3)	0,021	0,093	0,021	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
в группе сравнения (формула 3)	0,030	0,116	0,030	

Продолжение таблицы Н.4

3. Доверительный интервал (ДИ 95%) абсолютной эффективности				
<i>в группе анакинры (формула 4)</i>	0,660–0,740 (66,0–74,0%)	0,471–0,837 (47,1–83,7%)	0,662–0,743 (66,2–74,3%)	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%
<i>в группе сравнения (формула 4)</i>	0,614–0,730 (61,4–73,0%)	0,126–0,580 (12,6–58,0%)	0,636–0,754 (63,6–75,4%)	
4. Атрибутивная эффективность (формула 5)	0,028 (или 2,8%)	0,301 (или 30,1%)	0,008 (или 0,8%)	характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемой медицинской технологией или лекарственным препаратом
5. Объединенная оценка доли (формула 6)	0,691	0,535	0,700	статистический показатель, необходим для определения стандартной ошибки АтЭ
6. Стандартная ошибка атрибутивной эффективности (формула 7)	0,036	0,156	0,036	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
7. Доверительный интервал атрибутивной эффективности (формула 4)	-0,042–0,098 (-4,2–9,8%)	-0,004–0,606 (-0,4–60,6%)	-0,064–0,079 (-6,4–7,9%)	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения
8. Относительная эффективность (формула 8)	1,04	1,85	1,01	показывает силу связи между влиянием дексаметазона на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается показатель выживаемости в течение 28 дней
9. Стандартная ошибка относительной эффективности (формула 9)	0,053	0,358	0,052	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ

Продолжение таблицы Н.4

10. Доверительный интервал относительной эффективности (формула 10)	0,038–2,046	0,311–3,394	0,010– ,012	полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1
11. Популяционная атрибутивная эффективность (формула 11)	0,019 (или 1,9%)	0,182 (18,2%)	0,005 (0,5%)	аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности
12. Стандартная ошибка популяционной эффективности (формула 12)	0,033	0,143	0,034	статистическая ошибка частоты, которая дает представление о точности оценки, необходима для определения ДИ
13. Доверительный интервал популяционной эффективности (формула 13)	-0,047–0,084 (-4,7–8,4%)	-0,098–0,462 (-9,8–46,2%)	-0,062–0,073 (-6,2–7,3%)	интервал значений, если для анализа будет взята другая выборка

Приложение О.

Расчет потребности в лекарственном препарате для лечения хронического заболевания на федеральном и региональном уровнях на примере рофлумаиаста для лечения пациентов с ХОБЛ

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

где

n - размер популяции

P_d - заболеваемость по данным Росстата (на 1000, 100 000 человек)

P_e - доля пациентов, имеющих показания к лечению

P_{ci} - доля пациентов, имеющих противопоказания к использованию

P_{int} - доля пациентов, имеющих непереносимость (потеря веса по данным исследований **6,8%**) [Calverley PM, Martinez FJ, Fabbri L, Goehring U, Rabe K. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? the REACT study protocol. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:375-382 <https://doi.org/10.2147/COPD.S31100>].

DDD рофлумаиаст (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03DX07) 0,5 мг

Таблица П.1 – Расчет потребности в лекарственном препарате для лечения хронического заболевания на федеральном уровне на примере рофлумаиаста для лечения пациентов с ХОБЛ

Размер популяции	Заболеваемость БОД по данным Росстата (на 100 000 человек)	Доля ХОБЛ в общей структуре БОД	Доля пациентов, имеющих показания к лечению	Доля пациентов, имеющих противопоказания к использованию	Доля пациентов, имеющих непереносимость	DDD	П
146 748 590	40958,7	0,55	0,6	0,05	0,068	0,5 мг	
Население страны	Данные Росстата	РЕЗОЛЮЦИЯ Круглого стола «Проблема легочных заболеваний в России» Россия, Москва, 29 ноября 2019 года	-	-	Потеря веса (по данным литературы)	https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03DX07	2 895 922 243,77 мг

Потребность в рофлумаиасте (на федеральном уровне) – 2 895 922 243,77 мг

Количество таблеток – 2 895 922 243,77 мг/0,5 мг = 5 791 844 488 шт.

Количество упаковок – 5 791 844 488/30= 193 061 483 шт (на федеральном уровне) (исходя из количества 30 таблеток упаковке)

Таблица П.2 – Расчет потребности в лекарственном препарате для лечения хронического заболевания на региональном уровне на примере рофлумаиаста для лечения пациентов с ХОБЛ

Размер популяции	Заболеваемость БОД по данным Росстата (на 1 000 человек)	Доля ХОБЛ в общей структуре БОД	Доля пациентов, имеющих показания к лечению	Доля пациентов, имеющих противопоказания к использованию	Доля пациентов, имеющих непереносимость	DDD	П
3 202 946	494,8	0,55	0,6	0,05	0,068	0,5 мг	138 830 028,84 мг
Население Нижегородской области	Данные Росстата	РЕЗОЛЮЦИЯ Круглого стола «Проблема легочных заболеваний в России» Россия, Москва, 29 ноября 2019 года			Потеря веса (по данным литературы)	https://www.worldbank.org/ru/health/roflumilast	

Потребность в рофлумаиасте (на региональном уровне) – 138 830 028,84 мг

Количество таблеток – 138 830 028,84 мг /0,5 мг = 277 660 058

Количество упаковок 277 660 058/30= 9 255 336 (на региональном уровне)

Расчет потребности в левофлоксацине на уровне стационара

(с учетом лучшей практики использования)

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

Таблица П-3. Прогнозирование потребности в левофлоксацине в стационаре муниципального уровня в повседневной практике

Показатель	Прогнозирование потребности для муниципального стационара	
	Особенности расчета	Значение показателя
п -размер популяции	Количество пациентов в отчетном периоде с учетом тенденции увеличения количества случаев (10%)	$117+0,1 \cdot 117 =$ 129 пациентов
Pe (eligible) доля пациентов, имеющих показания к лечению	средний показатель частоты назначения	0,099 (9,9%)
N	средневзвешенный показатель потребления в отчетном (анализном)	3,75 г

	зируемом) периоде (с учетом лучшей практики использования) Средняя разовая доза – 0,5 г Средняя кратность приема – 1,5 Средняя длительность приема – 5	
П		47,89 г

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.

Таблица П-4. Прогнозирование потребности в левофлоксацине в стационаре муниципального уровня при использовании результатов лучшей практики назначения на основе данных фармакоэпидемиологического анализа

Показатель	Прогнозирование потребности для муниципального стационара с использованием результатов терапии в стационаре федерального уровня	
	Особенности расчета	Значение показателя
n -размер популяции	Количество пациентов в отчетном периоде с учетом тенденции увеличения количества случаев (10%)	$117 + 0,1 \cdot 117 =$ 129 пациентов
Pe (eligible) доля пациентов, имеющих показания к лечению	средний показатель частоты назначения согласно стандарту лечения	0,4
Pci (contra-indication) - Pint (intolerance)	доля пациентов, имеющих противопоказания к использованию и доля пациентов, имеющих непереносимость согласно фармакоэпидемиологическим данным, литературным данным) [https://www.drugs.com/sfx/levofloxacin-side-effects.html#for-professionals]	4,3%
N	средневзвешенный показатель потребления в отчетном (анализируемом) периоде (с учетом лучшей практики использования) Средняя разовая доза - 1,0 г Средняя кратность приема – 1,0 Средняя длительность приема – 10,64	10,64 г
П		490,00 г

Приложение П.
Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018661532

Программа для оценки эффективности фармакотерапии

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Жукова Ольга Вячеславовна (RU),
Никифорова Ирина Владимировна (RU)*



Заявка № 2018618641

Дата поступления 13 августа 2018 г.

Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ 07 сентября 2018 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивашин

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018661570

Программа для распределения лекарственных препаратов
по уровням клинической эффективности

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Жукова Ольга Вячеславовна (RU),
Никифорова Ирина Владимировна (RU)*



Заявка № 2018618750

Дата поступления 17 августа 2018 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 10 сентября 2018 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев