

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



ШИРОБОКОВ ЯРОСЛАВ ЕВГЕНЬЕВИЧ

Совершенствование лекарственного обеспечения пациентов с COVID-19 на примере Самарской области

Научная специальность 3.4.3. Организация фармацевтического дела

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

**Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук,
доцент, Гладунова Е.П.**

Самара – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ЭПИДИМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЙ В МИРЕ	14
1.1. Эпидемиологические аспекты эпидемий, вызванных респираторными вирусами в России и мире.....	14
1.2. Обзор потенциальных препаратов для антивирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2	21
1.3. Выводы по главе 1	31
ГЛАВА 2. ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО РАЗРАБОТКЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ СИСТЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ	32
2.1. Разработка методических подходов к разработке программы исследований по предложенной гипотезе	32
2.2. Характеристика методов проведения исследований	34
2.3. Выводы по главе 2	47
ГЛАВА 3. СИТУАЦИОННАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, ПРОХОДЯЩИХ ЛЕЧЕНИЕ В COVID-ГОСПИТАЛЯХ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ.....	48
3.1. Формирование среднестатистического портрета пациента	48
3.2. Динамика изменений перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 во временных методических рекомендациях	55
3.2.1. Антибактериальная терапия	55
3.2.2. Этиотропное лечение	63
3.2.3. Патогенетическая терапия	66
3.3. Исследование перечня лекарственных препаратов в условиях ковид-госпиталя.....	71
3.4. Сравнительная оценка использования лекарственных препаратов в ковид-госпиталях ..	73
3.4.1. Сравнительная оценка использования антибактериальных лекарственных препаратов в ковид-госпиталях.....	74
3.4.2. Сравнительная оценка использования иммунодепрессантов в ковид-госпиталях.....	77
3.4.3. Сравнительная оценка использования глюкокортикостероидов в ковид-госпиталях. ..	79
3.4.4. Сравнительная оценка использования антикоагулянтов в ковид-госпиталях.	81

3.4.5. Сравнительная оценка использования отхаркивающих и муколитических лекарственных препаратов в ковид-госпиталях.....	83
3.5. Сравнительный анализ схем фармакотерапии в ковид-госпиталях и временных методических рекомендациях.	85
3.6. Экспертная оценка назначения лекарственных препаратов в медицинских организациях при оказании стационарной помощи.....	87
3.7. Выводы по главе 3	103
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ УПРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ОБЕСПЕЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19	104
4.1. Целесообразность использования генно-инженерных биологических препаратов	104
4.2. Разработка подходов к совершенствованию прогнозирования потребности в лекарственных препаратах для лечения COVID-19.....	112
4.2.1. Разработка логистических моделей прогнозирования использования ЛП для лечения пациентов с COVID-19.....	112
4.2.2. Обоснование возможности использования методики «Искусственных нейронных сетей» для прогнозирования потребности в ЛП для лечения пациентов с COVID-19.....	116
4.3. Разработка организационно-экономической подходов создания системы лекарственного обеспечения заболеваний, представляющих угрозу для окружающих.	131
4.4. Выводы по главе 4	143
Заключение.....	145
Список сокращений.....	147
Список литературы.....	149
Приложение А. Анкета для проведения экспертной оценки лекарственной терапии коронавирусной инфекции	160
Приложение В. Результаты построения логит-регрессии для прогнозирования использования ЛП для лечения пациентов с COVID-19	165
Приложение С. Результаты прогнозирования расхода генно-инженерных биологических препаратов на основе нейросетевых моделей	173
Приложение Д. Опросный лист для разработки системы лекарственного обеспечения заболеваний, представляющих угрозу для окружающих.....	178
Приложение Е. Свидетельство о государственной регистрации № 2021621990 от 21.09.2021 г.	183

Приложение F. Свидетельство о государственной регистрации № 2021621163 от 01.06.2021	184
Приложение G. Акты об использовании, апробации, внедрении результатов исследования	185

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Приоритетной задачей государства в сфере здравоохранения является повышение качества, эффективности и доступности оказания лекарственной помощи. Стратегией лекарственного обеспечения (ЛО) населения Российской Федерации на период до 2025 года определены основные векторы развития, такие как внедрение современных клинических рекомендаций (протоколов) ведения больных; создание эффективной системы рационального использования лекарственных препаратов (ЛП) на основе принципов доказательной медицины; совершенствования системы формирования перечней ЛП для медицинского применения; формирование единой информационной системы в области ЛО; развитие информационного обмена по вопросам ЛО; создание единой информационно-справочной системы по актуальным методам лечения и рационального использования ЛП для медицинских и фармацевтических работников; создание системы повышения квалификации медицинских и фармацевтических работников по вопросам рациональной ЛП [61].

Указанные векторы развития приобретают особую актуальность в современных условиях, когда 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COronaVIrus Disease-19, COVID-19) [160].

В РФ за 2020 год было официально зарегистрировано свыше 33 млн случаев инфекционных заболеваний. Общий ущерб экономике государства от 36 инфекционных заболеваний оценивается в 646 млн рублей [49]. Одновременно инфекционные заболевания являются причинами утяжеления течения других заболеваний: онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических, нефрологических, респираторных и других.

В настоящее время эпидемии и пандемии рассматриваются как «плата» за урбанизацию, миграцию населения, глобальный рост международной торговли, международных путешествий, освоение новых природных территорий, обострение политической обстановки в мире. Все эти тенденции способствуют возникновению эпидемий и пандемий, затрагивающих население не отдельного государства, а нескольких стран и даже континентов. Новая коронавирусная инфекция ознаменовала новую веху развития здравоохранения, новый этап развития и совершенствования лекарственной помощи населению.

В связи с этим исследования, направленные на совершенствование ЛО пациентов с заболеваниями, представляющих угрозу для окружающих, приобретают особую актуальность и значимость.

Степень разработанности темы исследования. В последнее десятилетие вопросы оптимизации ЛО пациентов нашли отражение в трудах многих российских ученых: Бабий В.В., Вареных Г.В., Вольфрам Н.А., Дергоусова Т.Г., Дерглазова Ю.С., Зинчук И.Ю., Комарова И.А., Косякова Н.В., Крот К.В., Маркова В.А., Наркевич И.А., Немятых О.Д., Панкратова О.Г., Петров А.Л., Петрухина И.К., Рейхтман Т.В., Ростова Н.Б., Серпик В.Г., Сидуллин А.Ю., Сиукаева Д.Д., Тихомирова А.В., Торопова С.Э., Широлапова А.Ю., Эбзеева А. М [2, 6, 9, 30, 31, 33, 38, 39, 41, 47, 50–54, 57, 59, 60, 63, 64, 67–72, 79, 80].

Таким образом, на сегодняшний день российскими учеными решен круг вопросов в части оптимизации ассортимента, повышения доступности ЛП, выбора эффективных стратегий фармакотерапии в условиях возникновения и развития социально-значимых заболеваний. Однако исследований, направленных на обоснование разработки организационно-экономической модели в области заболеваний, представляющих угрозу для окружающих, в настоящее время не проводилось, что подчеркивает научную и практическую значимость настоящего исследования.

Целью настоящей работы является разработка организационно-экономических подходов к совершенствованию ЛО пациентов с COVID-19 в Самарской области.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1) обобщение и систематизация литературных данных и интернет-источников, посвященных вопросам возникновения эпидемий, вызванных респираторными вирусами, и их развития в последние десятилетия, а также фармакотерапии по результатам последних клинических исследований;

2) разработка методических основ построения организационно-экономической модели системы ЛО пациентов с COVID-19;

3) моделирование среднестатистического портрета пациента с COVID-19, проходящего лечение в ковид-госпиталях Самарской области, а также сравнительный анализ пациентов трех ковид-госпиталей;

4) проведение сравнительной оценки перечня ЛП, используемых для лечения пациентов с COVID-19 по листам назначений и Временным методическим рекомендациям (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»;

5) проведение экспертной оценки назначения ЛП для оказания медицинской помощи в ковид-госпиталях Самарской области;

6) обоснование целесообразности использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения пациентов с COVID-19;

- 7) разработка методик прогнозирования потребности в ЛП для лечения COVID-19;
- 8) разработка организационно-экономических подходов создания системы ЛО пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих на примере COVID-19.

Научная новизна. Впервые проведено научное обоснование и разработаны организационно-экономические подходы построения системы ЛО пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих на примере COVID-19 в Самарской области.

Для разработки организационно-экономических подходов впервые был построен среднестатистический портрет пациента с коронавирусной инфекцией, проходящего лечение в медицинских организациях на территории Самарского региона, проведен сравнительный анализ пациентов трех ковид-госпиталей, а также выявлены факторы, оказывающие влияние на назначение ЛП для лечения поражения легких и других осложнений.

С целью установления оптимального ассортимента ЛП, необходимых для деятельности ковид-госпиталей, проведен детальный сравнительный анализ ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», медицинских карт и листов назначений. Определены средние затраты на лечение одного пациента по группам ЛП: антибактериальных ЛП, иммунодепрессантов, глюкокортикостероидов (ГКС), антикоагулянтов, отхаркивающих и муколитических ЛП.

Впервые в рамках проводимого диссертационного исследования с использованием дерева решений обоснована целесообразность назначения ГИБП для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19, в том числе с признаками развития цитокинового шторма (ЦШ). Определена экономическая целесообразность применения ГИБП на основе расчета инкрементального коэффициента «затраты – эффективность»

С целью разработки путей совершенствования ЛО предложены модели прогнозирования потребности в ЛП для лечения COVID-19 на основе логит-регрессионных и нейросетевых моделей.

Впервые проведена экспертная оценка необходимости разработки организационно-экономических подходов построения системы ЛО пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, на основе расчета интегрального показателя значимости (ИПЗ).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Работа выполнена в рамках реализации положений национального проекта «Здравоохранение»; Постановления Правительства Российской Федерации от 26.12.2017

№1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»; Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной приказом Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2013 № 66.

В процессе исследований определена предметная область, разработана методология проведения исследования по разработке организационно-экономической модели системы ЛО пациентов с COVID-19, проведено теоретическое обоснование используемых общетеоретических, аналитических и экономико-математических методов исследования.

На основе логического и сравнительного подходов дана оценка эпидемиологическим аспектам развития эпидемий и вирус-ассоциированных пневмоний, проведен детальный ретроспективный анализ результатов клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов оценки эффективности и безопасности использования отдельных ЛП для лечения COVID-19.

Теоретическая значимость исследований обусловлена тем, что предложенная организационно-экономическая модель построения системы ЛО пациентов на примере COVID-19 носит универсальный характер и может быть использована при разработке моделей ЛО при различных заболеваниях, представляющих угрозу для населения. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в вузах для обучения по образовательной программе высшего образования по специальности «Фармация», по программе ординатуры (направление подготовки «Управление и экономика фармации»), а также по программам дополнительной профессиональной подготовки по специальности «Управление и экономика фармации».

Практическая значимость результатов исследования заключается во внедрении в практику органов государственной власти, системы здравоохранения и деятельность некоммерческих организаций: кафедра управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ (акт о внедрении от 18.05. 2022 г.); кафедра фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ (акт внедрения от 11.04.2022 г., акт внедрения от 18.05.2022 г., акт внедрения от 21.05.2022 г.); кафедра общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО СамГМУ (акт внедрения от 21.05.2022 г., акт внедрения от 18.05.2022 г., акт внедрения от 21.05.2022 г., акт внедрения от 21.05.2022 г.); АНО Национальный научный центр Фармаконадзора (акт внедрения от 10.06.2022 г., акт внедрения от 03.06.2022 г.); областная нижегородская ассоциация фармацевтов (акт внедрения – срок внедрения: январь 2022 г., акт внедрения – срок внедрения: май 2022 г., акт внедрения от 28.04.2022 г., акт внедрения от 29.04.2022 г.); кафедра фармации

Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (акт внедрения от 21.05.2022 г., акт внедрения от 20.05.2022 г., акт внедрения – срок внедрения: январь 2022 г., акт внедрения от 21.05.2022 г.); кафедра управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения – срок внедрения: апрель 2022 г., акт внедрения – срок внедрения: апрель 2022 г., акт внедрения – срок внедрения май 2022 г.); ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 21.05.2022 г., акт внедрения от 20.05.2022 г., акт внедрения – срок внедрения: январь 2022 г., акт внедрения – срок внедрения: май 2022 г.); министерство здравоохранения Ульяновской области (акт внедрения от 13.04.2022 г., акт внедрения от 13.04.2022 г., акт внедрения от 20.05.2022 г., акт внедрения от 20.05.2022 г.), клинки ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (акт внедрения – срок внедрения: декабрь 2019 г., акт внедрения – срок внедрения: декабрь 2019 г.);

В ходе исследований разработаны методические рекомендации:

1. «Разработка методических подходов формирования системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих».
2. «Сравнительная оценка ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19, по результатам анализа Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и результатов клинических исследований».

Методические рекомендации внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на кафедре пульмонологии и фтизиатрии; на кафедре управления и экономики фармации; на кафедре общественного здоровья и здравоохранения; на фармацевтическом факультета ФГБОУ ВО БашГМУ; на кафедре фармации ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; на кафедре управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе нижегородской ассоциация фармацевтов

В ходе проведения диссертационных исследований разработаны и зарегистрированы базы данных: «Выбор схем фармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей» (Свидетельство о государственной

регистрации № 2021621163 от 01.06.2021 г.); «Фармакотерапевтические особенности лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии» (Свидетельство о государственной регистрации №2021621990 от 21.09.2021 г.) (Приложение Е и F).

Методология, объекты и методы исследования. В основу методологии исследования положены конституционные принципы государственных гарантий в сфере охраны здоровья граждан; стратегия ЛО населения РФ на период до 2025 года; научные труды отечественных и зарубежных ученых. Методология построения организационно-экономической модели системы ЛО заболеваний, представляющих угрозу для окружающих, основывается на системном подходе, базовых принципах моделирования, функционального взаимодействия, последовательной детализации и закономерности взаимодействия части и целого.

Материалами исследования являлись:

- Базы данных (Medline[®], EMBASE[®], PubMed, Cochrane и eLIBRARY);
- федеральные законы и нормативно-правовые акты РФ по вопросам оказания медицинской помощи и регулированию обращения лекарственных средств;
- медицинские карты пациентов с COVID-19;
- отчеты медицинских организаций (ковид-госпиталей) Самарской области;
- ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»;
- Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС);
- 127 анкет для проведения экспертной оценки среди медицинских и фармацевтических работников.

Объектом исследования является ЛО пациентов с COVID-19.

Предмет исследования - организационно-экономические подходы к совершенствованию ЛО пациентов с COVID-19.

При проведении исследований использован комплекс различных методов анализа, в том числе методы структурного, логического, ретроспективного, сравнительного, графического анализов, группировки, логического моделирования, контент-анализа, методы социологического анализа (метод экспертных оценок, анкетирование), методы маркетингового анализа, математического моделирования. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью методов математической статистики (непараметрического анализа, корреляционного и регрессионного анализов, метода искусственных нейронных сетей).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере в Windows 11c использованием редактора Microsoft Office Excel и Statistica 12.0, IBM SPSS Advanced Statistics.

Положения, выносимые на защиту. На защиту выносятся следующие положения и результаты исследования, характеризующиеся научной новизной:

- 1) программа и методология разработки организационно-экономических подходов построения системы ЛО пациентов с COVID-19;
- 2) моделирование среднестатистического портрета пациента с COVID-19;
- 3) результаты сравнительной оценки перечней ЛП, используемых для лечения пациентов с COVID-19 по листам назначений и ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»;
- 4) результаты экспертной оценки назначения ЛП для лечения пациентов с COVID-19;
- 5) обоснование целесообразности использования ГИБП в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- 7) результаты разработки методик прогнозирования потребности в ЛП для лечения COVID-19;
- 8) результаты разработки организационно-экономических подходов создания системы ЛО пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих на примере COVID-19.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарского государственного медицинского университета» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по направлению «Совершенствование лекарственного обеспечения в системе общественного здравоохранения» (регистрационный номер 121122900402–2 от 29.12.2021 г.).

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством объектов исследования и использованием общенаучных, математических и экономических методов. Основные результаты диссертационного исследования представлены на X, XII Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая Фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2020, 2022); Аспирантских чтениях «Молодые ученые: научные исследования и инновации» (Самара, 2020, 2021); I Межвузовской научно-

практической конференции с международным участием «Синтез наук как основа развития медицинских знаний» (Самара 2020); IV, V Межвузовской научно-практической конференции «Современные проблемы фармакогнозии»; «Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием: Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы, посвящённой 50-летию фармацевтического образования СамГМУ» (Самара, 2020 г.); Межрегиональной научно - практической конференции Тольяттинская осень – 2021 «Междисциплинарные аспекты коронавирусной инфекции».

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности.

Диссертация выполнена по специальности 3.4.3– организация фармацевтического дела, а именно: области исследования, указанной в пунктах:

1. Фундаментальные и прикладные исследования по обоснованию механизмов совершенствования государственного регулирования обеспечения населения лекарственными препаратами и парафармацевтической продукцией;

3. Разработка проблем фармакоэкономики, совершенствование информационного обеспечения принятия обоснованных решений о применении технологий здравоохранения;

6. Разработка автоматизированных систем управления и компьютерных технологий управления системой лекарственного обеспечения населения;

9. Маркетинговые исследования рынка лекарственных препаратов, парфюмерно-косметических средств, БАД, фармацевтических субстанций, медицинских изделий и иных товаров аптечного ассортимента;

13. Оптимизация обеспечения лекарственными средствами и медицинскими изделиями населения в условиях чрезвычайных ситуаций.

Личное участие автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, научном обосновании и обобщении полученных результатов. Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм проведения исследования, выбраны основные методы, проведены обработка и анализ результатов. Вклад автора реализован непосредственным участием в обсуждении результатов на научных форумах различного уровня, а также отражен в публикациях.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 27 научных работ, в том числе 2 статьи, индексируемые в наукометрической базе данных Scopus и Web of Science, 3 статьи в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованный ВАК Минобрнауки России".

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка сокращений, списка литературы, включающего 160 источников, в том числе 80 на иностранных языках, 7 приложений. Диссертация содержит 47 таблиц, 27 рисунков, изложена на 216 страницах компьютерного текста.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЙ В МИРЕ

1.1. Эпидемиологические аспекты эпидемий, вызванных респираторными вирусами в России и мире

Респираторные вирусные инфекции являются одной из причин пневмонии. Самым патогенным вирусом всегда был грипп, но в 2019 году появился коронавирус, превзойдя распространенность всех ранее известных.

По оценкам ВОЗ, в «доковидную эпоху», ежегодно регистрировалось 450 млн случаев пневмоний, из которых 200 млн составляли вирусные пневмонии, на смертность которых приходилось 7% [74, 118, 133, 142].

В крупном эпидемиологическом исследовании внебольничной пневмонии (ВП), опубликованном в 2018 году Центром по контролю и профилактике заболеваний, было установлено, что вирус был единственным патогеном в 22% случаев, тогда как бактериальные патогены только в 11% случаев, а вирусно-бактериальные инфекции в 3% [74, 101, 119].

За последние тридцать лет вспышки вирусов в мире стали происходить чаще. Эпидемии инфекционных заболеваний, подобных тем, какие вызывает новый китайский коронавирус, становятся обыденностью [83, 104, 108, 137, 141, 153].

Эпидемиями в XX веке, как известно, были "испанка" (в 1918 году около 550 млн. 29, 5% населения мира), "азиатский грипп" (1957 г., 1-4 миллиона человек) и "гонконгский грипп" (1968 г., 1-4 миллиона человек). Чуть более века назад, в 1918–1919 годах, пандемия "испанского гриппа» возникла почти одновременно по всему миру и вызвала чрезвычайную смертность (по оценкам, 50–100 миллионов человек), связанную с неожиданными клиническими и эпидемиологическими особенностями. Внезапное появление пандемии и высокий уровень смертности были беспрецедентными, и 100 лет спустя они все еще служат суровым напоминанием о постоянной угрозе, которую представляет грипп. Секвенирование и реконструкция вируса 1918 года позволили ученым ответить на многие вопросы о его происхождении и патогенности, хотя многие вопросы остаются нерешенными. Некоторые необычные особенности пандемии 1918–1919 годов, включая возрастные особенности и высокая частота тяжелых пневмоний, до сих пор до конца не изучены. Пандемический вирус 1918 года положил начало эпохе пандемии, которая продолжается до сих пор. Потомки вируса 1918 года остаются сегодня ежегодно циркулирующими и эволюционирующими вирусами гриппа, вызывающими значительную смертность каждый год [5, 84, 99, 120, 150].

Во время пандемии «испанки» (1918–1919), в дополнение к быстроразвивающейся вирусной пневмонии, в 7–20 % случаев развивалась бактериальная пневмония. Это привело к летальному исходу по причине воспаления легких у 20–36 % пациентов. Вскрытие образцов, выявило серьезные повреждения тканей легких [5, 127]. Вирусная инфекция повредила дыхательный эпителий и облегчила прикрепление бактерий. Кроме того, вирусы наносят ущерб иммунным клеткам. У пациентов регистрировали лейкопению и значительный апоптоз нейтрофилов. Воспалительные реакции в ответ на попадание вируса в организм повышают концентрацию фактора, активирующего тромбоциты, используемый бактериями как рецептор. Вирус гриппа также является причиной повышения образования интерферона- γ что снижает способность макрофагов уничтожать пневмококки [5, 105, 131, 138].

В марте и начале апреля 2009 года в Мексике и США появился новый вирус гриппа свиного происхождения (S-OIV) A (H1N1) [5, 126].

Вирус быстро распространился по всему миру путем передачи от человека к человеку. Учитывая количество стран и сообществ, которые сообщали о случаях заболевания людей, ВОЗ 11 июня 2009 года повысила уровень предупреждения о пандемии гриппа до самого высокого уровня (уровень 6) [5, 109].

В России рост масштабов пандемии гриппа в рамках первой волны начался в конце сентября. В предпандемический период (27 апреля - 11 июня 2009 г.) первый диагноз был установлен 21 мая 2009 г. Первый штамм выделен 24 мая 2009 г. Пандемический период (15 августа - 1 декабря) характеризовался абсолютным доминированием вируса пандемического гриппа практически при отсутствии сезонного гриппа [5, 34, 35].

Долгое время считалось, что грипп В не является опасным и не вызывает серьезных заболеваний и масштабных эпидемий. С начала 2000 года стало ясно, что штамм викторианской линии с каждым годом становится все более распространенным: в сезонах 2008–2009, 2010–2011 и более поздних этот штамм вызывал до 44–60% случаев гриппа от общей заболеваемости, (Рисунок 1) [5, 140].

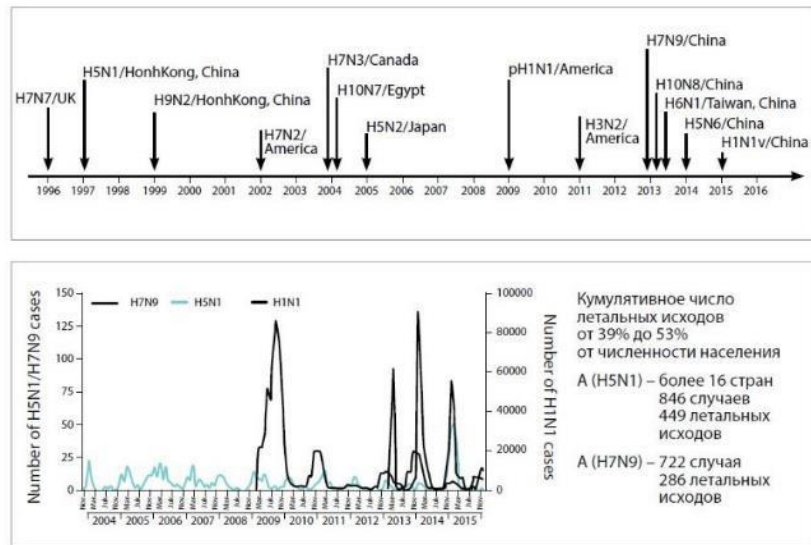


Рисунок 1. Сроки выявления новых вариантов вируса птичьего гриппа

Всего было выделено 118 штаммов гриппа В. Штаммы, подобные В/Yamagata, были наиболее распространены в 2001 году. Новые реассортантные штаммы были выявлены с 2002 года и стали преобладающими в 2005 и 2006 годах. У детей с гриппом В статистически значимо чаще, чем у детей с гриппом А, диагностировались инфекции верхних дыхательных путей, миозит и гастроэнтерит ($P < 0,05$). Дети, инфицированные штаммами, подобными Yamagata, были более склонны к развитию инфекции нижних дыхательных путей и составляли все случаи инвазивного заболевания. У детей, инфицированных штаммами викторианской линии, было самое длительное пребывание в больнице, связанное с тяжелой бактериальной суперинфекцией [5, 151].

Данные результаты, касательное клинического течения вируса гриппа В совпадали с результатами исследователей из Швеции. Так, частота развития осложнений и перевода в отделение реанимации среди детей с гриппом В была схожа с частотой для вируса гриппа А(Н1N1)/Калифорния/2009pdm [5, 97].

Согласно данным мониторинга гриппа в России за период с 2004 по 2012 год, доля вируса гриппа В составляет от 8 до 50% в зависимости от сезона и региона [5, 36, 92].

По данным популяционного эпиднадзора за сезоны после пандемии 2009 года (с 2010–2011 по 2012–2013 годы) грипп был причиной от 114 018 до 633 001 тыс. госпитализаций, от 18 476 до 96 667 госпитализаций в отделении реанимации и от 4 866 до 27 810 тыс. смертей в год. По оценкам, 54–70% случаев госпитализаций и 71–85% случаев летальных исходов произошли среди взрослых в возрасте ≥ 65 лет [5].

До 2020 года вирус гриппа остается самой клинически значимой причиной развития ВП у взрослых (6,2–13,7% случаев), следом идет риновирус (4,1–11,5%). Менее распространены метапневмовирус человека и респираторно-синцитиальный вирус (0,4–4,7%), за ними следуют другие вирусы [74, 145]. Респираторный вирус был обнаружен в 30–40% случаев, а бактериальная/вирусная инфекция - в 25–35% в исследованиях, где в качестве метода идентификации использовали ПЦР, [74, 102, 132].

Коронавирусная инфекция является наиболее распространенной по своей природе. Рост заболеваемости наблюдается зимой и весной, когда ее эпидемиологическая значимость колеблется от 15,0 до 33,7% [45].

Основными серотипами коронавируса, вызывающих ВП до 2002 года, были 229E, OC43, NL63, HKU1. В 2002 году в Сингапуре зарегистрировали коронавирус, вызвавший тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV), в 2012 году в Саудовской Аравии выявили коронавирус, вызвавший ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV). Коронавирус под названием SARS - CoV-2, был обнаружен в 2019 году [74].

В период с 2002 по 2004 год SARS-CoV рода Betacoronavirus (резервуар – летучие мыши, промежуточный резервуар – циветты) впервые вызвал развитие эпидемии так называемой атипичной пневмонии (ТОРС) [55, 98, 123, 158].

ТОРС - вирусное заболевание, наблюдавшееся главным образом на юге Китая в ноябре 2002 года, с различными гриппоподобными симптомами и пневмонией. Случай в Ханое, Вьетнам, привел к тому, что первая точная информация о новом заболевании была предоставлена ВОЗ доктором Карло Урбани [45]. Этиологический агент - SARS-CoV, относящийся к семейству *Coronaviridae*, установлен весной 2003 г. [45, 159].

Клиническая картина заболевания похожа на многие острые респираторные инфекции, хотя у значительной части пациентов наблюдается быстрое ухудшение состояния с респираторным дистресс-синдромом к концу второй недели болезни. Принципы ведения в целом аналогичны лечению любой ВП, но меры инфекционного контроля играют ключевую роль. Не существует проверенных противовирусных средств против SARS-CoV. Самой примечательной особенностью эпидемии атипичной пневмонии была скорость, с которой мировое сообщество скоординировано действовало для борьбы с ней [76].

Во всем мире было зарегистрировано более 7000 случаев заболевания, преимущественно в Китае и Гонконге, но также на Тайване, в Канаде, Сингапуре, США и во многих других странах. [45, 155]. По данным ВОЗ, в 2003 году в 30 странах было зарегистрировано 8422 случая атипичной пневмонии с 916 смертельными исходами (10,9%) [45, 155]. В странах Юго-Восточной Азии и в Северной Америке данный вирус быстро

распространился. Инфекция была распространена более чем в 30 странах по всему миру путешественниками, инфицированными вирусом атипичной пневмонии. ВОЗ и центр по контролю и профилактике заболеваний получили первую информацию о новом синдроме к концу февраля 2003 года, после того как были отмечены первые случаи заболевания за пределами Китайской Республики [45, 106, 128, 130].

В 2012 году мир столкнулся с новым коронавирусом (MERS-CoV), который относится к роду Betacoronavirus. С 2012 года было выявлено 2519 случаев коронавирусных инфекций, вызванных MERS-CoV, из которых 866 со смертельным исходом. MERS-CoV продолжает распространяться, вызывая новые случаи заболевания [55, 81, 135].

Первый случай MERS выявили в Саудовской Аравии в июне 2012 года, но ретроспективный анализ выявил вспышку с участием 13 пациентов в Иордании в апреле 2012 года. Позже случаи заболевания были зафиксированы на Аравийском полуострове, в Азии, Европе, Африке и США. На сегодняшний день насчитывается 25 стран, в которых были зарегистрированы случаи MERS. Это, прежде всего, страны Ближнего Востока, африканские и европейские страны, страны Азии, а также США. С 20 мая 2015 года эта болезнь затронула новую страну — Республику Корея. По состоянию на 22 сентября 2015 года ВОЗ сообщила о 185 подтвержденных случаях заражения MERS-CoV в Корее, в том числе 36 случаев (19,5%), приведших к смерти. 26 случаев (14%) были зарегистрированы у медицинских работников [40, 87, 88, 93].

В конце 2019 года в Ухане (провинция Хубэй, Китай) были зарегистрированы случаи пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В результате заражения коронавирусная инфекция (COVID-19) быстро распространилась по всему миру и затронула более 200 стран. [4, 110, 114].

30 января 2020 г. ВОЗ признала вспышку коронавирусной инфекции в Китае чрезвычайной ситуацией для общественного здравоохранения, имеющей международное значение [42, 90, 100, 125, 143, 152].

Пандемия COVID-19 является своевременным напоминанием о характере и последствиях новых инфекционных заболеваний, которые приводят к чрезвычайным ситуациям в области общественного здравоохранения. По состоянию на 12 января 2022 года с начала пандемии по всему миру было зарегистрировано более 314 миллионов случаев заболевания и более 5,5 миллионов смертей. Число случаев на 1 миллион населения колебалось от 7 410 в Африке до 131 730 в Европе, в то время как число смертей на 1 миллион населения колебалось от 110 в Океании до 2740 в Южной Америке. Показатели летальности варьировались от 0,3% в Океании до 2,9% в Южной Америке (Таблица 1) [4, 5]. Регионы и

страны с высоким индексом развития человеческого потенциала (ИРЧП), который представляет собой сводный индекс ожидаемой продолжительности жизни, уровня образования и показателей дохода на душу населения [6], страдают от COVID-19 больше, чем регионы с низким ИРЧП. На Северную Америку и Европу вместе взятые приходится 55 и 51% случаев заболевания и смертей соответственно. Регионы с высоким ИРЧП страдают от COVID-19, несмотря на их высокий индекс всеобщего охвата медико-санитарными услугами и глобальный индекс безопасности здравоохранения [86].

Таблица 1. Случаи заболевания COVID-19, смертельные случаи и показатели летальности в шести регионах мира

Регионы	Число случаев на 1 миллион	Число смертей на 1 миллион	Доля случаев (%)	Доля смертей (%)	Число проведенных тестов на 1 миллион	Летальность
Европа	131 730	2 082	31%	28%	2 379 478	1,6%
Северная Америка	125 015	2 121	24%	23%	1 587 217	1,7%
Южная Америка	95 432	2 740	13%	22%	436 876	2,9%
Океания	32 673	110	0,4%	0,1%	149 348	0,3%
Азия	18 813	272	28%	23%	372 822	1,4%
Африка	7 410	167	3%	4%	64 564	2,3%
Все страны мира	40 295	708	100%	100%	519 312	1,8%

В настоящее время патогенез нового коронавирусного заболевания 2019 года до конца не выяснен. Клинические и экспериментальные результаты исследований, посвященных изучению COVID-19, показали, что иммунно-воспалительный ответ играет решающую роль в развитии тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2) Тяжелая форма COVID-19 характеризуется дисфункцией органов, гиперцитокинемией и лимфопенией. Предполагается, что прямое цитопатологическое повреждение клеток-хозяев и нарушение регуляции иммунного ответа, вызванное SARS-CoV-2, могут быть основными механизмами, лежащими в основе COVID-19. [4, 82].

Главный орган, затронутый SARS-CoV-2, это легкие. У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, индекс оксигенации обычно составляет <math><26,7 \text{ кПа}</math> (200 мм рт. ст.), тогда как объем легких практически не меняется. Эта гипоксемия, вероятно, определяется гетерогенным несоответствием легочной вентиляции и перфузии, в основном связанным с имунотромбозом, эндотелиитом и неоваскуляризацией. Во время болезни масса легких, эластичность и мертвое пространство могут увеличиваться, что влияет на дыхательную активность, усилие и одышку. В некоторых тяжелых случаях пневмония, вызванная COVID-19, может привести к необратимому легочному фиброзу [4, 8, 154].

У большинства пациентов клиническая картина COVID-19 неспецифична. По этой причине невозможно установить диагноз заболевания вне периода эпидемии. Наиболее чувствительным методом диагностики пневмонии, вызванной COVID-19, в том числе не подтвержденной результатами ПЦР является компьютерная томография (КТ) (согласно действующим рекомендациям,). Для оценки степени поражения остальных органов и тяжести состояния пациента используют другие лабораторные и инструментальные методы [4, 65].

Несмотря на опыт, накопленный в ходе предыдущих пандемий в области диагностики и лечения вирусных инфекций, смертность от сегодняшних вспышек заболеваний по-прежнему остается на высоком уровне. Как и во время предыдущих пандемий, наиболее частыми являются случаи смерти среди лиц, поздно обратившихся за медицинской помощью и относящихся к группам повышенного риска (ожирение, хроническая алкогольная интоксикация, сахарный диабет, беременные женщины и т. д.) [3, 4, 46].

Считалось, что до 2020 г. считалось вирусная пневмония и смертность связаны с социальным благополучием стран. В то же время «экономическое бремя» ВП оценивается более чем в 17 млрд долл. в год [74, 107]. Глобальные затраты на борьбу с COVID-19 возросли до 6 трлн долл. Однако независимо от уровня экономики или развития медицины в той или иной стране до сих пор не найдено окончательного решения для победы над COVID-19 [74, 144].

Литературные данные подтверждает наличие взаимосвязи между вирусной инфекцией и вторичной бактериальной пневмонией. Неспособность полностью понять механизмы должна послужить стимулом для будущих исследований при продолжении текущих усилий по снижению бремени пневмонии во всем мире.

С момента начала пандемии выпускались несколько версий ВМП с корректировкой тактики лечения, добавлением новых ЛП, на основе результатов проведенных клинических исследований. В настоящее время нет утвержденных лекарств или стратегий профилактической терапии для борьбы с инфекцией. Решения о назначении многих препаратов основаны на результатах исследований *in vitro* или мнении экспертов. Большинство используемых в настоящее время лекарств являются одобренными противовирусными препаратами или антителами против других заболеваний. Тем не менее, по всему миру проводятся сотни клинических испытаний, направленных на поиск эффективных методов лечения COVID-19. [15].

1.2. Обзор потенциальных препаратов для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2

Производное индола умифеновир (Арбидол) является одним из наиболее широко используемых противовирусных препаратов для профилактики и лечения COVID-19 и некоторых других вирусных инфекций

D. Huang et al. (2021) провели систематический обзор и метаанализ с целью оценки эффективности и безопасности умифеновира. Всего в обзор вошли 12 исследований с участием 1052 пациентов. В качестве первичной конечной точки рассматривали конверсию с положительного на отрицательный показатель нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2. По этому признаку между пациентами, получающими умифеновир, и пациентами в контрольной группе статистически значимой разницы не обнаружено (стандартное отклонение (СО) – 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ): –1,48–1,65). Применение умифеновира не привело к увеличению доли отрицательных результатов ПЦР-тестов на 7-й день лечения (отношение рисков (ОР) – 1,09; 95% ДИ: 0,91–1,31), однако увеличило долю отрицательных результатов ПЦР-тестов на 14-й день лечения (ОР = 1,27; 95% ДИ: 1,04–1,55). Также между группами не было статистически значимой разницы по вторичным конечным точкам (снижение температуры тела, облегчение кашля и продолжительность стационарного лечения) (СО = 1,34; 95% ДИ: –2,08–4,76) [78, 116].

Однако эффективность умифеновира была показана в исследовании M. Nojomi et al. (2020), результаты которых не вошли в вышеописанный систематический обзор. Это было открытое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). В исследовании приняли участие 100 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19. Пациентов разделили на две группы: пациенты в первой группе (n = 50) получали гидроксихлорохин с последующим переходом на калетру (лопинавир/ритонавир), пациенты во второй группе (n = 50) получали гидроксихлорохин с последующим переходом на умифеновир. Около 6,7% пациентов в первой группе нуждались в переводе в ОРИТ, в то время как во второй группе таких пациентов было 18,6%. Продолжительность госпитализации у пациентов, получающих умифеновир, была статистически значимо меньше, чем у пациентов, получающих калетру (7,2 против 9,6 дня; $p=0,02$). Тяжесть заболевания, основанная на результатах КТ и рентгенографии грудной клетки, значительно различалась через 30 дней после помещения в стационар, несмотря на почти одинаковую степень тяжести в день госпитализации. Умеренная пневмония (поражено 25–50% лёгких) после проведения КТ была зарегистрирована у 81% пациентов, получающих умифеновир, и у 53,2% пациентов, получающих калетру. После проведения

рентгенографии этот показатель составил 96% и 67% соответственно. Время до купирования лихорадки было почти одинаковым в двух группах (2,7 против 3,1 дня для умифеновира и калетры соответственно). Периферическая кислородная сатурация статистически значимо различалась через 7 дней приёма в двух группах (94% против 92% для умифеновира и калетры соответственно; $p = 0,02$). Авторы пришли к выводу, что применение умифеновира приводило к улучшению клинических и лабораторных показателей [78, 134].

Еще одним многообещающим противовирусным препаратом является фавипиравир. Это противовирусный препарат широкого спектра действия, ранее использовавшийся для лечения многочисленных заболеваний, в том числе вновь появляющихся или новых случаев гриппа. С тех пор фавипиравир был перепрофилирован для лечения SARS-CoV-2. Было показано, что он ингибирует SARS-CoV-2 *in vitro* в инфицированных клетках Vero E6 и, по-видимому, улучшает клинические результаты, контролирует прогрессирование вируса и способствует элиминации вируса.

Согласно систематическому обзору и метаанализу D.B. Shrestha et al. (2020), применение фавипиравира у пациентов с SARS-CoV-2 приводит к улучшению клинических симптомов. В обзор вошли 9 исследований. Группа, где фавипиравир добавляли к стандартному лечению, рассматривались как группа исследования, а группа, в которой использовали стандартное лечение с другими противовирусными препаратами и поддерживающей терапией, – как контрольная группа. Согласно полученным данным, на 14-й день лечения у пациентов, получающих фавипиравир, наблюдалось статистически значимое улучшение симптомов заболевания по сравнению с пациентами в контрольной группе (ОР = 1,29; 95% ДИ: 1,08–1,54). Ухудшение течения заболевания у пациентов в группе исследования наблюдалось реже, чем в контрольной группе, однако разница не была статистически значимой (отношение шансов (ОШ) = 0,59; 95% ДИ: 0,30–1,14). Метаанализ не выявил значительных различий между двумя группами в отношении элиминации вируса (14-й день: ОР = 1,06; 95% ДИ: 0,84–1,33), необходимости в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) или кислородной поддержки (ОШ = 0,76; 95% ДИ: 0,42–1,39) и нежелательных явлений (НЯ) (ОШ = 0,69; 0,13–3,57) [78, 146].

Согласно систематическому обзору J.A. Siordia et al. (2020), при применении фавипиравира наблюдается более быстрая элиминация вируса, чем при применении лопинавира/ритонавира (ЛПП/РТП) и умифеновира [78, 147].

В открытом контролируемом исследовании Q. Cai et al. (2020) у пациентов, которые получали фавипиравир в дозе 1600 мг 2 раза в день в первый день и 600 мг 2 раза в день на 2–14-й дни ($n = 35$), время элиминации вируса было статистически значимо короче, чем у

пациентов, получающих ЛПП/ПТР в дозе 400 мг/100 мг в течение 14 дней ($n = 45$). Данный показатель составил 4 и 11 дней соответственно ($p < 0,001$) [78, 95].

Ремдесивир является нуклеотидным пролекарством аналога аденозина. Он связывается с вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой и ингибирует репликацию вируса, преждевременно прерывая транскрипцию РНК. Ремдесивир продемонстрировал *in vitro* активность против SARS-CoV-2. В модели инфекции SARS-CoV-2 макаки-резус лечение ремдесивиром было начато вскоре после инокуляции. Животные, получавшие ремдесивир, имели более низкие уровни вируса в легких и меньшее повреждение легких, чем животные в контрольной группе. Ожидается, что ремдесивир будет активен против варианта омикрон и его подвариантов.

J.H. Beigel et al. (2020) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности внутривенного введения ремдесивира у взрослых пациентов с диагнозом COVID-19 и наличием инфекции нижних дыхательных путей. В исследовании приняли участие 1062 пациента, из которых 541 внутривенно получал ремдесивир (нагрузочная доза – 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно в течение 9 дней), а 521 пациент получал плацебо. Среднее время выздоровления у пациентов в группе ремдесивира составляло 10 дней (95% ДИ: 9–11) по сравнению с 15 днями у пациентов в группе плацебо. У пациентов, получавших ремдесивир, клиническое улучшение симптомов заболевания на 15-й день регистрировалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,2–1,9). По оценке по методу Каплана – Мейера, смертность на 15-й день лечения составила 6,7% среди пациентов, получавших ремдесивир, и 11,9% среди пациентов группы плацебо; на 29-й день – 11,4% и 15,2% соответственно (ОШ = 0,73; 95% ДИ: 0,52–1,03). Серьезные НЯ зарегистрированы у 131 из 532 пациентов (24,6%), получавших ремдесивир, и у 163 из 516 пациентов (31,6%), получавших плацебо [78, 91].

J. Grein et al. (2020) провели анализ амбулаторных и медицинских карт пациентов с диагнозом COVID-19, которые получали ремдесивир. Из 53 пациентов, данные которых были проанализированы, 22 находились в США, 22 – в Европе или Канаде и 9 – в Японии. В начале лечения 30 (57%) пациентов находились на ИВЛ и 4 (8%) – на экстракорпоральной мембранной оксигенации. В течение 18 дней у 36 (68%) пациентов отмечалось улучшение в отношении показателей кислородного статуса, в том числе 17 из 30 пациентов (57%), находившиеся на ИВЛ, были экстубированы. Всего были выписаны 25 (47%) пациентов, 7 (13%) пациентов умерли. Смертность составила 18% (6 из 34) среди пациентов, находившихся на ИВЛ, и 5% (1 из 19) – среди тех, кто не находился на ИВЛ [78, 112].

Ремдесивир – единственный препарат, одобренный управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, Food and Drug Administration) для лечения COVID-19. Недавно было отмечено, что для пациентов с лёгким или умеренным течением заболевания применение ремдесивира не рекомендуется. Тем не менее, для тех, кто нуждается в респираторной поддержке, применение ремдесивира сокращает время выздоровления и снижает риск прогрессирования заболевания [78, 157].

Анакинра, рекомбинантный антагонист рецептора IL-1, был логически выбран в качестве кандидата в первые дни пандемии, поскольку ранее он был испытан с обнадеживающими результатами при других состояниях, сопровождающиеся гипервоспалением, включая синдром активации макрофагов, осложняющий тяжёлый бактериальный сепсис и синдром высвобождения цитокинов.

Когортное исследование T. Huet et al. (2020) оценивало эффективность анакинры у пациентов с тяжёлым респираторным синдромом, вызванным COVID-19. 54 пациента получали препарат в дозе 100 мг подкожно 2 раза в день в течение 72 ч, а затем в дозе 100 мг 1 раз в день в течение 7 дней вместе со стандартной схемой лечения, состоящей из пероральных средств (10-дневный курс гидроксихлорохина 600 мг/сут., 5-дневный курс азитромицина 250 мг/сут.) и антибиотиков для внутривенного применения (цефтриаксон 1 г/сут. или амоксициллин 3 г/сут.) в течение 7 дней. 44 пациента находились только на стандартной схеме лечения. Некоторым пациентам внутривенно болюсно вводили 500 мг метилпреднизолона. Согласно полученным данным, меньшее число пациентов, получавших анакинру, были переведены в ОРИТ и находились на ИВЛ. Также в группе анакинры зафиксирована меньшая смертность. Потребность в ИВЛ или летальный исход зарегистрированы у 13 (25%) из 52 пациентов в группе анакинры и у 32 (73%) из 44 пациентов в контрольной группе (ОР = 0,22; 95% ДИ: 0,11–0,41; $p < 0001$). Аналогичные результаты наблюдались и по отдельности при оценке частоты летальных исходов (ОР = 0,3; 95% ДИ: 0,12–0,71; $p = 0,0063$) и потребности в ИВЛ (ОР = 0,22; 95% ДИ: 0,09–0,56; $p = 0,0015$). В группе анакинры у большего числа пациентов наблюдалось повышение уровня печёночных ферментов, в сравнении с пациентами в контрольной группе [78, 117].

G. Cavallietal. (2020) оценивали общую выживаемость, выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, изменение уровня С-реактивного белка (СРБ), респираторную функцию и клинический статус у пациентов, которые получали дополнительное лечение анакинрой (либо 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно – высокая доза, либо 100 мг 2 раза в день подкожно – низкая доза). Полученные результаты сравнивали с ретроспективной когортой пациентов, которые не получали анакинру (группа стандартного лечения). Через 21 день после начала

исследования применение высоких доз анакинры привело к снижению уровня СРБ и улучшению респираторной функции лёгких у 21 (72%) из 29 пациентов; 5 (17%) пациентов находились на ИВЛ и 3 (10%) умерли. В группе стандартного лечения у 8 (50%) из 16 пациентов наблюдалось улучшение респираторной функции лёгких через 21 день; 1 (6%) пациент находился на ИВЛ и 7 (44%) умерли. Через 21 день выживаемость среди пациентов, которые принимали высокие дозы анакинры, составила 90%, тогда как среди пациентов, находящихся на стандартной терапии, этот показатель составил 56% ($p = 0,009$). Выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, составила 72% в группе анакинры по сравнению с 50% в группе стандартного лечения ($p = 0,15$). Бактериemia возникла у 4 (14%) из 29 пациентов, получавших высокие дозы анакинры, и у 2 (13%) из 16 пациентов, получавших стандартное лечение. Прекращение приёма анакинры не сопровождалось рецидивами воспалительного процесса [78, 96].

В открытом исследовании А. Aouba et al. (2020) приняли участие 9 пациентов с умеренной и тяжёлой пневмонией, вызванной COVID-19. Анакинру вводили подкожно в дозе 100 мг каждые 12 ч в течение 3 дней, затем в дозе 100 мг каждые 24 ч в течение 7 дней. Только у одного пациента (женщина, 46 лет) после введения анакинры развилась острая дыхательная недостаточность, что привело к прекращению лечения и переводу в ОРИТ. У остальных 8 пациентов наблюдалась положительная динамика. Уровень СРБ неуклонно снижался у всех пациентов (снижение произошло на 6-й день и не было выраженным) и нормализовался у 5 из 8 пациентов на 11-й день. КТ грудной клетки подтвердила прекращение развития очагов поражения. Пациенты, получавшие анакинру, были живы во время последнего наблюдения [78, 85].

Бевацизумаб, рекомбинантное моноклональное антитело, часто используемое при онкологических заболеваниях и редких генетических нарушениях, привлек внимание в борьбе с COVID-19 благодаря способности ингибировать фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A). Было установлено, что VEGF значительно активируется в легких людей, умерших от COVID-19, что повышает интерес к VEGF как к потенциальной мишени для пациентов с COVID-19.

Эффективность и безопасность бевацизумаба оценивались в исследовании J. Pang et al. (2020). Исследователи набрали 26 пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и наблюдали за ними в течение 28 дней. Пациенты однократно получали бевацизумаб в дозе 500 мг в виде внутривенной инфузии в течение 90 минут. У пациентов регистрировали значительное увеличение значений индекса оксигенации на 1-й и 7-й дни после терапии бевацизумабом. Показатель кислородного статуса не ухудшился ни у одного пациента, случаев летального

исхода в течение периода наблюдения не было. КТ грудной клетки или рентгеновские снимки показали значительное уменьшение площадей и соотношений поражений в течение 7 дней лечения. Лихорадка у больных исчезла через 3 дня. Наблюдалось увеличение количества периферических лимфоцитов со значительным снижением уровня СРБ. Повышение показателей функции печени было наиболее частым НЯ. Более 50% пациентов полностью выздоровели и были выписаны из больницы на момент окончания исследования [78, 136].

Сарилумаб - человеческое моноклональное антитело IgG1 (mAb), ОН связывает как растворимый, так и связанный с мембраной ИЛ-6R с высокой аффинностью, препятствуя цис- и транс-ИЛ-6-опосредованным воспалительным путям. Ингибирование передачи сигналов ИЛ-6 прерывает опосредованный цитокинами каскад без признаков комплемент- или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Механизм действия идентичен тоцилизумабу, но сарилумаб обладает меньшей константой диссоциации и более высокой емкостью и сродством к ИЛ-6R. Более того, он останавливает трансигнальный путь, опосредованный комплексом ИЛ-6/sИЛ-6R, в клетках, экспрессирующих только gp130, и не проявляет активности при отсутствии ИЛ-6.

Недавние испытания показали, что он сокращает продолжительность пребывания в больнице и считается безопасным. Среди зарегистрированных клинических исследований нет конкретных доказательств его эффективной роли в лечении COVID-19.

Е. Gremese et al. (2020) провели обсервационное исследование с участием 53 пациентов с SARS-CoV-2. Все пациенты получали внутривенную инфузию сарилумаба в дозе 400 мг в 1-й день и последующие 14 дней. Пациенты также получали другие ЛП на основании решения врача. Так, 37 (69,8%) пациентов одновременно получали дарунавир/ритонавир, 13 (24,5%) – ЛПР/ПТР, при этом 3 (5,7%) не получали противовирусного лечения. Более того, 50 (94,3%) пациентов получали гидроксихлорохин, 45 (74,9%) – гепарин в профилактической дозе, 29 (54,7%) – азитромицин. Среди всей когорты 39 (73,6%) пациентов лечились в палатах, а 14 (26,4%) получили свою первую дозу сарилумаба в ОРИТ или в течение 24 ч после поступления в ОРИТ [78, 113].

По истечении 19 дней у 89,7% пациентов значительно улучшилось общее состояние (у 46,1% – через 24 часа; у 61,5% – через 3 дня), 70,6% пациентов были выписаны из больницы и 85,7% не нуждались в кислородной поддержке. Среди пациентов, получавших сарилумаб в ОРИТ, 64,2% были переведены в палаты, а 35,8% были живы на момент последнего наблюдения. Общая смертность составила 5,7% [78, 113].

Компании Sanofi и Regeneron провели многоцентровое двойное слепое исследование фазы 3 для оценки эффективности внутривенного введения сарилумаба в трёх дозах. Так 161

пациент получал препарат в дозе 200 мг, 173 пациента – в дозе 400 мг, 86 пациентов получали плацебо. Введение сарилумаба не улучшало клиническое течение и исходы заболевания на протяжении всего исследования при сравнении с результатами у пациентов в группе плацебо. У 24–29% пациентов, получавших сарилумаб, и у 24% пациентов, получавших плацебо, наблюдались выраженные побочные эффекты. У 11–13% пациентов в группе сарилумаба и у 12% в группе плацебо развилась серьёзная инфекция [78, 124].

Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует связывание ИЛ-6 как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами ИЛ-6. Ранние наблюдения в Китае свидетельствовали об улучшении исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших тоцилизумаб. За этими предварительными отчетами последовали крупные обсервационные исследования у пациентов в критическом состоянии с COVID-19, которые предполагали эффект тоцилизумаба в отношении снижения смертности

В исследовании P. Luo et al. (2020) с участием 15 пациентов с COVID-19 8 пациентов получали тоцилизумаб в сочетании с преднизолоном, 5 пациентов получали только тоцилизумаб 2 раза в день или чаще. ЛП применяли в диапазоне доз от 80 до 600 мг/сут. После начала лечения у всех пациентов уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови снизился при сравнении с исходным уровнем. Уровень СРБ быстро вернулся к норме, но для 4 пациентов, находящихся в критическом состоянии, принявших только одну дозу тоцилизумаба, снижение не было статистически значимым. Авторы сделали вывод о том, что тоцилизумаб является эффективным вариантом лечения пациентов с COVID-19 с риском развития ЦШ [78, 129].

Однако было представлено 2 клинических случая ухудшения течения заболевания, несмотря на снижение уровня СРБ после терапии тоцилизумабом. Следует отметить, что тоцилизумаб может ухудшать клиническое течение больных, усиливая иммуносупрессию. Повышенные уровни ИЛ-6 являются компенсаторным механизмом нарушенного, вирусно направленного цитотоксического Т-клеточного ответа. Поэтому снижение уровня ИЛ-6, вызванное тоцилизумабом, может способствовать усилению репликации вируса [78, 139].

В исследовании X. Xu et al. (2020), в котором принял участие 21 пациент с COVID-19, добавление тоцилизумаба в дозе 400 мг (до 800 мг) к стандартному лечению оказалось эффективным. В течение нескольких дней у пациентов существенно улучшились симптомы заболевания. Уровень лимфоцитов вернулся к норме у 52,6% пациентов. Кроме того, уровень ИЛ-6 и СРБ был значительно снижен у 90% пациентов. Всех пациентов выписали в среднем через 15,1 дня после начала лечения тоцилизумабом [78, 156].

T. Klopfenstein et al. (2020) оценили эффект тоцилизумаба на смертность и/или необходимость в ИВЛ у 30 пациентов с тяжёлой формой COVID-19. В качестве группы сравнения были выбраны 176 пациентов, которые не получали тоцилизумаб. Формат исследования – ретроспективное исследование «случай – контроль». Авторы сделали вывод о том, что лечение тоцилизумабом приводит к значительно более низкому уровню смертности и/или потребности в ИВЛ (27% и 52% соответственно; $p = 0,009$) [78, 122].

Олокизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое подавляет путь ИЛ-6, присоединяясь к 3-му сайту связывания ИЛ-6 и блокируя его взаимодействие с gp130. Ранее он использовался в качестве противовоспалительного средства для лечения пациентов с ревматоидного артрита. Более того, олокизумаб может подавлять воспалительный процесс, ингибируя активацию макрофагов.

Применение олокизумаба продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели в исследовании В. Н. Антонова и соавт. (2020). Прежде всего, это влияние на выраженность клинических параметров в виде улучшения общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижения температуры тела до нормальных значений [1, 78].

Нетакимаб представляет собой моноклональное антитело к IL-17A, рекомендованное для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита. Имеются убедительные доказательства того, что заражение коронавирусами, в том числе MERS-CoV и SARS-CoV-2, направляет иммунный ответ по пути Th17, а IL-17 может представлять собой один из ключевых медиаторов повреждения тканей, острых респираторный дистресс-синдром и цитокиновый шторм при таких вирусных инфекциях.

В ретроспективном исследовании «случай – контроль» S.N. Avdeev et al. авторы оценили эффективность нетакимаба у пациентов с тяжёлой формой COVID-19, которые не находились в ОРИТ. Пациенты получали стандартную терапию и нетакимаб в дозе 120 мг подкожно ($n = 88$) либо только стандартную терапию ($n = 83$). Согласно полученным данным, на 3-й день терапии такие показатели, как температура тела, соотношение насыщения периферических артерий кислородом к вдыхаемой фракции кислорода и уровень СРБ, значительно улучшились в группе нетакимаба по сравнению с контрольной группой. Другие клинические исходы, такие как перевод в ОРИТ (11,4% против 9,6%), потребность в ИВЛ (10,2% против 9,6%), 28-дневная смертность (10,2% против 8,4% соответственно), не различались между группами [78, 89].

Р. Е. Павлов и соавт. (2020) исследовали эффективность и безопасность терапии нетакимабом и комбинированным препаратом бетаметазонадипропионат + бетамезона фосфат у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях. Авторы провели ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, которые получали терапию одновременно нетакимабом (первое введение в дозе 60–120 мг подкожно, при наличии показаний – второе введение в дозе 60 мг) и комбинированным препаратом – бетаметазонадипропионат + бетамезона фосфат в дозе 2 мл внутримышечно официального раствора. Лечение проводилось на 7-е сутки (95% ДИ: 6–10) от начала заболевания. Повторное введение нетакимаба осуществляли у больных старшей возрастной категории в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Проводилось комплексное обследование пациентов до и после терапии, которое включало клинические (оценка выраженности и длительности лихорадки, анализ показателей газообмена), инструментальные (КТ) и лабораторные методы. Согласно полученным данным, комбинированная терапия приводила к компенсации гипертермии и/или насыщению крови кислородом > 93% через 2,5 суток (95% ДИ: 1–3) после первого введения, к существенному снижению уровня маркеров воспаления, положительной динамике по данным КТ лёгких. Усиление респираторной поддержки (перевод на ИВЛ) или смены антибактериальной терапии, а также госпитализации в стационар не потребовалось ни в одном случае [56, 78].

Исследование RECOVER направлено на оценку уровня смертности через 28 дней после начала лечения. В исследовании приняли участие 2 104 пациента, получающие дексаметазон перорально или внутривенно в дозе 6 мг/сут. в течение 10 дней плюс стандартное лечение, и 4 321 пациент, получающий только стандартное лечение. Согласно предварительному аналитическому отчёту, из 6 425 пациентов 22,9% (n = 482) в группе дексаметазона и 25,7% (n = 1 110) в группе стандартной терапии умерли в течение 28 дней после рандомизации (p < 0,001). В группе дексаметазона регистрировали более низкий уровень смертности среди пациентов, которым требовалась ИВЛ (29,3% против 41,4%) и кислородная поддержка (23,3% против 26,2% соответственно) [78, 115].

ВОЗ провела быструю оценку фактических данных для терапии COVID-19, оценив связь между кортикостероидами и смертностью у пациентов в критическом состоянии, инфицированных COVID-19. Метаанализ включает 7 исследований. Из 1 703 пациентов, участвовавших в анализе, 678 получали кортикостероиды (3 РКИ дексаметазона, 3 РКИ гидрокортизона, 1 РКИ метилпреднизолона), 1 025 – стандартную терапию или плацебо. 222 (32%) пациента в группе кортикостероидов и 425 (40%) пациентов в группе стандартного

лечения или плацебо умерли ($p < 0,001$) в течение 28 дней. Дексаметазон и гидрокортизон одинаково снижали смертность [15, 49].

В исследовании Q. Li et al. (2020) оценивался эффект раннего введения кортикостероидов в низкой дозе в течение короткого срока у 475 госпитализированных пациентов с умеренной пневмонией (поражено 25–50% лёгких), связанной с COVID-19. Метилпреднизолон в дозе 20 или 40 мг/сут. в течение 3–5 дней назначали внутривенно 50 пациентам, а 5 пациентов получали преднизолон в дозе 20 мг/сут. в течение 3 дней. 420 пациентов не получали кортикостероидную терапию. По результатам исследования у пациентов в группе кортикостероидов наблюдалось существенное увеличение продолжительности лихорадки, элиминации вируса и пребывания в больнице. У большого количества пациентов в группе кортикостероидов течение заболевания ухудшилось до тяжёлого состояния. Таким образом, кортикостероидная терапия не рекомендуется при умеренной пневмонии (поражено 25–50% лёгких) [78, 148].

В ретроспективном исследовании M.J. Keller et al. (2020) также оценивался эффект раннего введения кортикостероидов на смертность и потребность в ИВЛ у 1 806 стационарных пациентов с COVID-19. 140 из 1 806 пациентов получали кортикостероиды в течение первых 48 ч после поступления. Терапия кортикостероидами у пациентов с исходным уровнем СРБ 20 мг/ дл и более значительно снижала смертность или потребность в ИВЛ. Напротив, у пациентов с уровнем СРБ менее 10 мг/ дл смертность или потребность в ИВЛ увеличились [78, 121].

В исследовании А.А. Чугунова и соавт. (2021) у пациентов, принимавших метилпреднизолон, отмечалось уменьшение сроков купирования клинических проявлений и восстановления сатурации [75, 78].

Результаты проведения обобщения систематизации литературных данных и интернет-источников, посвященных вопросам возникновения и распространения заболеваний, представляющих угрозу для всего населения земного шара, в том числе вызванных вирусом SARS-CoV-2; вопросам обобщения результатов клинических исследований ЛП для лечения COVID-19, убедительно показали необходимость разработки современных организационных подходов к совершенствованию системы ЛО пациентов с подобными заболеваниями на всех этапах оказания медицинской, в том числе лекарственной помощи: амбулаторно-поликлиническом, госпитальном, скорой неотложной медицинской помощи; этапе медицинской реабилитации; при оказании оперативной консультативной помощи населению в online режиме. Оказание медицинской, в том числе лекарственной помощи, должно строиться на основе современных научных достижений, на основе накопленного

международного опыта, на основе использования данных проводимых клинических исследований современных ЛП.

Таким образом, все выше сказанное подтверждает актуальность проводимых диссертационных исследований, направленных на разработку организационно-экономических подходов создания системы ЛО пациентов с COVID-19.

1.3. Выводы по главе 1

1. Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала серьезным вызовом для современной системы здравоохранения РФ. Однако данная пандемия не является первой в истории. Мир уже сталкивался с пандемиями, вызванными вирусами гриппа, SARS-CoV, MERS и др. Ранее ученые со всего мира делали прогноз о появлении новых, ранее не известных инфекций, изменении свойств возбудителей известных инфекционных болезней, а также возвращении «старых» инфекций. Пандемия COVID-19 является своевременным напоминанием о характере и последствиях новых инфекционных заболеваний, которые приводят к чрезвычайным ситуациям в области общественного здравоохранения.

2. С момента начала пандемии решения о назначении многих ЛП принимались на основе результатов, полученных в исследованиях *in vitro*, или мнений экспертов. Большинство ЛП, используемых в настоящее время, являются одобренными противовирусными средствами или антителами против других заболеваний. Тем не менее, в мире проводятся значительное число клинических исследований, в которых проводят оценку эффективности различных групп ЛП.

3. В настоящее время в медицинских организациях отсутствует единая практика сбора и накопления информации о новых современных ЛП, отсутствует система ЛО, позволяющая проводить детальный анализ результатов проводимых клинических исследований ЛП и результатов мета-анализов.

4. В настоящее время, даже с учетом накопленного опыта по лечению COVID-19, не разработаны единые подходы по ведению пациентов, клинические рекомендации носят временный характер, что затрудняет разработку эффективных организационно-экономических подходов к ЛО пациентов с коронавирусной инфекцией.

ГЛАВА 2. ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО РАЗРАБОТКЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ СИСТЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Разработка методических подходов проведения исследований требует концептуального единообразия исследуемой области [25].

2.1. Разработка методических подходов к разработке программы исследований по предложенной гипотезе

Исходя из предпосылки создания организационно-экономической модели, мы разработали исследовательскую программу (Рисунок 2), которая включала следующие этапы:

На первом этапе была обоснована первоначальная гипотеза проведения исследования, а именно определение направления и предмета исследования; формирование понятийного аппарата и разработка программы проведения комплексных исследований, направленных на создание организационно-экономической модели ЛО для пациентов с COVID-19 на примере Самарского области.

Для осуществления программы были выбраны методы анализа и проведения исследований, также осуществлена их характеристика.

На второй этапе была проведена оценки ЛО пациентов с COVID-19. Осуществлен анализ ассортимента ЛП, назначенных пациентам во время стационарного лечения в трех ковид-госпиталях, после чего данный ассортимент сравнили между собой для выявления различий в схемах лечения в зависимости от ковид-госпиталя. Осуществлен анализ 15 версий ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» с целью отслеживания динамики изменения перечня в ЛП в зависимости от версии и соответствия перечня ЛП, указанного во ВМР перечню ЛП, который был назначен пациентам. После чего было проведено анкетирование врачей, работающих в ковид-госпиталях с целью сбора информации по лечению пациентов, а именно ЛП, которые назначались пациентам. По результатам ретроспективного анализа были определены социальные, экономические и демографические показатели развития Самарской области, что позволило разработать модель оценки влияния факторов внешней и внутренней среды на назначение ЛП.



Рисунок 2. Программа исследований - Блок программы исследований по разработке методического подхода к созданию организационно-экономической модели обеспечения медицинских организаций и населения ЛП

На *третьем этапе* исследований, в соответствии с полученными результатами, была разработана методология разработки организационно-экономической модели совершенствования ЛО пациентов с COVID-19.

Для этого было проведено:

- инкрементальный анализ «затраты-эффективность»
- построение логистической модели, позволившей оценить наличие и степень взаимосвязи между клиническими показателями пациентов и назначением ЛП;
- построение искусственной нейронной сети для прогнозирования потребности в ЛП для лечения COVID-19.

2.2. Характеристика методов проведения исследований

На *первом этапе* для обоснования организационно-экономической модели управления ЛО пациентов с COVID-19 на региональном уровне в соответствии с разработанной программой был проведен литературный обзор эпидемиологических данных распространения вирусных инфекций, которые вызвали различные осложнения, в том числе развитие ВП за последние 20 лет, а также ЛП, которые прошли или проходят оценку в клинических исследованиях.

Проведенный обзор подтвердил, что вирусные инфекции остаются на передовой позиции и в последнее время привлекают внимание всего медицинского сообщества.

Второй этап исследований посвящен составлению регионального портрета пациента, так как при планировании лечения необходимо выяснить медико-социальную характеристику пациента, а также основные лабораторные и диагностические показатели, потому что от этого будет зависеть выявление проблем и потребностей больного в том или ином ЛП. Также проведен анализ ассортимента ЛП, используемых для лечения COVID-19 в ковид-госпиталях Самарской области, и анкетирование врачей, работающих в ковид-госпиталях Самарской области.

Для формирования портрета пациента использовали демографические характеристики, такие как пол и возраст, клинические – симптомы при поступлении, сопутствующие заболевания, лабораторные показатели, процент поражения легких по результатам КТ, показатель сатурации, а также статистические – длительность госпитализации, доля пациентов, переведенных в ОРИТ. Материалом для составления портрета были медицинские карты 1 218 пациентов, находившихся на лечении в 3 ковид-госпиталях Самарской области.

Показанием для госпитализации у включенных пациентов было наличие одного и более признаков:

- поражение $>20\%$ легочной ткани по данным КТ;
- сатурация кислорода периферической крови $SpO_2 < 95\%$;
- температура тела $>38,5^\circ\text{C}$ более 3 дней;
- наличие хронических заболеваний.

Критерии включения:

- пациенты старше 18 лет;
- диагноз «внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19» (подтвержденная обнаружением ПЦР-РНК SARS-CoV-2 или высоковероятная по КТ) ;
 - наличие ПЦР исследования из назальных и назофарингеальных отделов на обнаружение РНК коронавируса SARS-CoV-2;
 - информированное согласие пациента.

Анализ изучения структуры потребления ЛП осуществлялся на основе листов назначения 3 ковид-госпиталей. Распределение ЛП осуществлялось с использованием трех показателей: абсолютное число ЛП по международному непатентованному наименованию, структура перечней с точки зрения анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации и покрытие представленными ЛП показаний на основании кодов международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Перечень ЛП в 3 ковид-госпиталях, составленный по листам назначения, сравнивали между собой и перечнем ЛП, указанном в действующей на момент госпитализации пациента версией ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Сравнение проводили по следующим позициям: антибактериальные препараты (J01), антикоагулянты (B01), иммунодепрессанты (L04), ГКС (H02)). Учитывали показания к назначению, указанные во ВМР.

Для выбора статистических методов анализа показателей проведена проверка статистических гипотез о нормальности распределения показателей [7, 25, 26, 29, 32, 43, 44, 58, 62, 66].

Статистическая гипотеза – это гипотеза, которая относится к виду или отдельным параметрам распределения случайной величины.

Пусть $f(X, \Theta)$ – закон распределения случайной величины X_c некоторым параметром Θ . Тогда:

H_0 (нулевая гипотеза) – $\Theta = \Theta_0$,

H_1 (альтернативная или конкурирующая гипотеза) - $\Theta = \Theta_1$,

H_0 отклоняется в том случае, когда вероятность того, что она верна, оказывается ниже некоторого уровня, называемого *уровнем значимости*.

Для проверки гипотезы о нормальности распределения случайной величины использован тест Шапиро-Уилка.

Тест Шапиро-Уилка основан на оптимальной линейной несмещенной оценке дисперсии к ее обычной оценке методом максимального правдоподобия (W).

Статистика имеет вид:

H_0 : распределение нормальное - значение теста W Шапиро-Уилка стремится к 1 при любом значении p .

H_1 : распределение отличается от нормального - значение теста W Шапиро-Уилка стремится к 0 при $p < 0,05$.

При использовании критерия важно обращать внимание не только на значение показателя W , но и на уровень статистической значимости. Так как нулевая гипотеза сформулирована о том, что распределение нормальное, то она будет приниматься при условии, что уровень статистической значимости $p > 0,05$ и высоких значений ($> 0,9$) W . В ином случае принимается альтернативная гипотеза.

$$W = \frac{1}{S^2} \left[\sum_i^n a_{n-i+1} (x_{n-i+1} - x_i) \right]^2$$

где

(1)

$$S^2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2, \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Числитель является квадратом оценки среднеквадратического отклонения Ллойда.

Коэффициенты a_{n-i+1} – табличные значения.

Критическое значение W (крит.) находятся по таблице.

Если $W < W$ (крит.), то нулевая гипотеза о нормальности распределения отклоняется.

Для статистического анализа показателей, распределение которых носило нормальный характер, использовались параметрические критерии: среднее арифметическое ($X_{cp.}$), минимальное значение выборки (X_{min}), максимальное значение выборки (X_{max}), среднее линейное отклонение (d), среднее квадратическое отклонение (σ).

Среднее арифметическое значение находилось по формуле:

$$X_{\text{ср.}} = \frac{\sum x}{n} \quad (2)$$

Среднее линейное отклонение по формуле:

$$d = \frac{\sum |x_i - x_{\text{ср.}}|}{n} \quad (3)$$

Среднее квадратическое отклонение по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - x_{\text{ср.}})^2}{n}} \quad (4)$$

Для статистического анализа показателей, не подчиняющихся нормальному распределению, использовались критерии, как M_o, M_e .

M_o (мода) – значение признака, которое наиболее часто встречается в совокупности показателей:

$$M_o = x_{M_o} + h_{M_o} \cdot \frac{f_2 - f_1}{2f_2 - f_1 - f_3} \quad (5)$$

где X_{M_o} - начало модального интервала;

h_{M_o} - величина модального интервала;

f_2 - частота модального интервала;

f_1 - частота предмодального интервала;

f_3 - частота послемодального интервала

M_e (медиана) – значение признака, которое лежит в середине ранжированного ряда и делит этот ряд на две равные по численности части:

$$M_e = X_{M_e} + h_{M_e} \cdot \frac{\frac{1}{2} \sum f - S_{M_e-1}}{f_{M_e}} \quad (6)$$

где X_{M_e} - нижняя граница медианного интервала;

h_{M_e} - величина медианного интервала;

S_{M_e} - накопленная частота (частость) до медианного интервала;

f_{M_e} - частота (частость) медианного интервала

В процессе проведения исследований была разработаны анкеты и сформированы группы экспертов.

Выбор метода анкетирования исследования обосновывается следующими причинами: анкетирование отражает массовые представления об исследуемом предмете; собственные установки и взгляды анкетера не оказывают существенного влияния на ответы респондента; искренность ответов поощряется анонимностью анкеты; последовательность и темп ответов

на вопросы выбираются по усмотрению респондента; к анкете не предъявляется требование иметь особую квалификацию [37].

Для проведения исследования была разработана программа, включающая четыре последовательных этапа (Рисунок 3).

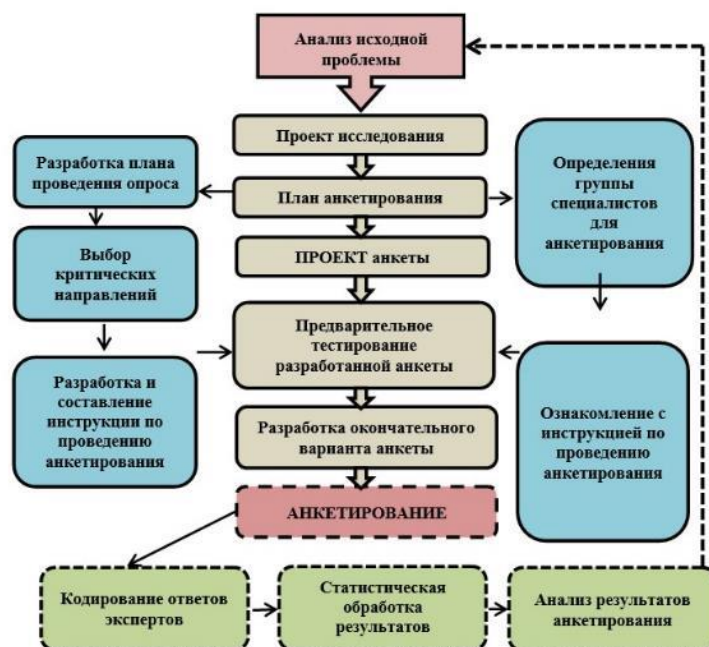


Рисунок 3. Программа проведения социологического исследования-анкетирования по вопросам назначения лекарственных препаратов в ковид-госпиталях.

На первом этапе была определена основная гипотеза, в рамках которой был сформирован проект исследования, разработан план анкетирования. Для составления анкеты были определены критические направления или критические точки, то есть определены основные направления в сфере назначения ЛП, которые являются объектом исследования. Завершением первого этапа является разработка проекта анкеты и предварительной инструкции для респондентов.

На втором этапе проводилось формирование предварительной группы экспертов для тестирования анкеты, проведение тестового анкетирования с целью выявления проблемных точек и их устранения. Завершением второго этапа являлось формирование окончательного варианта опросного листа.

Третий этап был посвящен непосредственно процедуре анкетирования, сбору заполненных анкет и проверки их оформления.

На завершающем четвертом этапе была проведена статическая обработка результатов анкетирования и обсуждение полученных результатов.

Для участия в анкетировании была сформирована группа из 127 специалистов. Для получения достоверных результатов необходимое количество респондентов было рассчитано по формуле для без повторной выборки:

$$n = \frac{t^2 \cdot P \cdot Q \cdot N}{\Delta^2 \cdot N + t^2 \cdot P \cdot Q} \quad (7)$$

t – коэффициент доверия, зависящий от вероятности, с которой гарантируется точность выборки, при вероятности безошибочного признака (при уровне значимости $\alpha=0,05$ коэффициент доверия $t= 1,96$);

σ – стандартное отклонение признака;

Δ – предельно допустимая ошибка (в медицинских исследованиях как правило 5%);

N – объем генеральной совокупности ($N=1\ 570$);

P – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак (10%);

Оценка экспертной группы проводилась по нескольким показателям: образование, стаж работы, занимаемая должность, наличие категории, наличие ученой степени, ученого звания.

Оценка экспертов проводилась на основе расчета коэффициентов компетентности, который рассчитывался по формуле:

$$Ki = Pi + Ei + Si + Ci \quad (8)$$

где:

Ki – коэффициент компетентности i -го эксперта;

Pi - занимаемая должность (баллы);

Ei – наличие ученой степени и ученого звания (баллы);

Si - стаж работы эксперта, (баллы);

Ci – квалификационная категория эксперта, (баллы);

Оценка компетентности экспертов проводилась по бальным оценочным шкалам:

Занимаемая должность экспертом оценивалась по 5 бальной шкале: заместители главных врачей по медицинской части – 5 баллов; заведующие отделениями– 3 балла; врачи (врачи-инфекционисты, врачи-реаниматологи, врачи-пульмонологи) – 1 балл.

Стаж работы оценивался по 1 баллу за каждые 5 лет профессиональной деятельности;

Квалификационная категория оценивалась по 4 бальной шкале: 4 – высшая категория, 3 – первая, 2 – вторая, 1 – нет категории;

Оценка наличия ученой степени и ученого звания проводилась по 3 бальной шкале (3 – доктор наук, 2 – кандидат наук, 1 – нет ученой степени; 3 – профессор, 2 – доцент, 1 – нет ученого звания).

Наличие публикаций в журнале перечня Scopus или Web of Science оценивалось в 3 балла, в журнале перечня ВАК в 2 балла. При наличии публикаций в журналах Scopus и Web of Science эксперт получал 6 баллов, при наличии публикаций в журналах Scopus, Web of Science и ВАК – 8 баллов.

Участие в международных конференциях оценивалось в 5 баллов, во всероссийских в 3 балла, в региональных в 1 балл.

Максимальное значение показателя компетентности эксперта составляло 43 балла.

Для изучения согласованности мнений экспертов бальные оценки переводились в ранговые. Ранги характеризуют положение каждого объекта в ряду предпочтения.

Согласованность мнений экспертов оценивалась по величине коэффициента корреляции рангов Кендэла (τ) для связанных (повторяющихся) рангов:

$$\tau = \frac{S}{\sqrt{\left[\frac{n(n-1)}{2} - U_x\right] \left[\frac{n(n-1)}{2} - U_y\right]}} \quad (9)$$

где:

τ – коэффициент корреляции рангов Кендэла;

S – фактическая сумма баллов при оценке +1 каждой пары рангов с одинаковым порядком изменения и – 1 каждой пары рангов с обратным порядком изменения;

n – число пар рангов.

$$U_x = U_y = \frac{\sum t(t-1)}{2} \quad (10)$$

$U_x = U_y$ – число баллов, корректирующих максимальную сумму баллов за счет повторений (объединений) t рангов в каждом ряду

Чем ближе величина коэффициента Кендэла к 1, тем выше согласованность мнений участников экспертной группы.

Для оценки достоверности коэффициента используется критерий χ^2 , который рассчитывается по формуле:

$$\chi^2 = (n - 1)mW, \quad (11)$$

где:

W – коэффициент конкордации экспертов (коэффициент);

m – число экспертов;

n – количество сравниваемых признаков.

Достоверным коэффициент будет считаться в том случае, если величина показателя χ^2 будет превышать его табличное значение при числе степеней свободы (n), равном $(n-1)$.

Для выявления различий между показателями двух групп (основной и контрольной) был использован непараметрический метод – исследование двумерной таблицы сопряженности 2×2 .

Таблицей сопряженности называется таблица, которая содержит сводную числовую характеристику изучаемой совокупности по двум и более атрибутивным (качественным) признакам или комбинации количественных и атрибутивных признаков.

Сначала рассчитывается ожидаемое количество наблюдений для каждой из ячеек таблицы взаимной сопряженности (при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи) путем перемножения сумм рядов и столбцов с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений (Таблица 2).

Таблица 2. Таблица взаимной сопряженности

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Фактор риска есть (1 группа)	A	B	A+B
Фактора риска нет (2 группа – контрольная)	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	(A+B)+(C+D)

Для оценки таблицы взаимной сопряженности используется Критерий Пирсона χ^2

Критерий Пирсона χ^2 позволяет судить о случайности (неслучайности) распределения в таблицах взаимной сопряженности. Для этого в таблицах взаимной сопряженности наряду с эмпирическими частотами были определены теоретические (гипотетические) частоты, рассчитываемые исходя из H_0 .

H_0 -нулевая гипотеза – гипотеза о том, что распределение внутри группы случайно и зависимость между признаками (двумя группами пациентов) отсутствует.

На основании эмпирических и теоретических частот определяется критерий Пирсона (χ^2):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (12)$$

где i – номер строки (от 1 до r),

j – номер столбца (от 1 до c),

O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ,

E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Если число ожидаемого явления меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывается критерий χ^2 с поправкой Йетса.

Данная поправка позволяет уменьшить вероятность ошибки первого типа, то есть обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йетса заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}} \quad (13)$$

Расчетное значение χ^2 сравнивается с его критическим (табличным) значением при числе степеней свободы:

$$f = (r - 1) \times (c - 1).$$

Для четырехпольной таблицы, в которой 2 ряда ($r = 2$) и 2 столбца ($c = 2$), число степеней свободы составляет $f_{2 \times 2} = (2 - 1) \times (2 - 1) = 1$.

Если рассчитанное значение критерия χ^2 (или χ^{2*}) больше критического, делался вывод о существенности различий.

Если рассчитанное значение критерия χ^2 (или χ^{2*}) больше критического, делался вывод о существенности различий в изучаемых показателях.

Для определения статистической значимости различий средних величин при сравнении двух групп, в случае отсутствия нормального распределения анализируемых показателей, был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

U-критерия Манна-Уитни по формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (14)$$

где:

n_1 – количество элементов в первой выборке,

n_2 – количество элементов во второй выборке,

T_x – большая из двух ранговых сумм,

n_x – количество элементов в группе с большей суммой рангов.

Полученное значение U-критерия сравниваем по таблице для избранного уровня статистической значимости ($p=0,05$) с критическим значением U при заданной численности сопоставляемых выборок:

Если полученное значение U меньше табличного или равно ему, то признается статистическая значимость различий между уровнями признака в рассматриваемых выборках

(принимается альтернативная гипотеза). Достоверность различий тем выше, чем меньше значение U .

Если же полученное значение U больше табличного, принимается нулевая гипотеза [27, 62].

Дерево решений является одним из наиболее распространенных типов моделей. Оно представляет собой модель развития событий, с помощью которой можно связать точки принятия решений и все возможные последствия [48, 94, 103, 111].

Структура дерева решений

Дерево решений представляет собой структуру возможного развития событий после какого-либо вмешательства и отражает возможные пути течения болезни у пациентов после вмешательства (Таблица 3) [48, 94, 103, 111].

Таблица 3. Процесс построения дерева решений

Этапы построения дерева решений:	Описание этапов
<i>Этап 1: построение структуры дерева решений</i>	На первом этапе определяются все возможные решения и последующие события, они обозначаются соответствующими узлами и соединяются ветвями дерева
<i>Этап 2: определение вероятностей</i>	На втором этапе определяются начальные вероятности и условные вероятности последующих событий дерева и затраты, возникающие в результате событий дерева.
<i>Этап 3: расчет ожидаемых значений затрат и эффективности сравниваемых ЛП</i>	С каждым путем дерева решений ассоциированы затраты на течение заболевания по конкретному сценарию. Также с каждым путем дерева решений ассоциирована эффективность оцениваемой альтернативы при течении заболевания по данному пути. Эффективность пути может быть выражена различными способами.
<i>Этап 4: расчет инкрементного показателя «затраты-эффективность» для анализа «затраты-эффективность» или «затраты-полезность»</i>	$ICER=(C1-C2)/(Ef1-Ef2)$ (15) где C – затраты Ef – эффективность препаратов

Результаты анализа в виде разницы в затратах, обусловленных применением предлагаемого ЛП и препарата сравнения, интерпретируются как преимущество предлагаемого ЛП по сравнению с препаратом сравнения, если разница отрицательная (затраты, обусловленные применением предлагаемого ЛП, меньше затрат, обусловленных применением препарата сравнения). Результаты интерпретируются как преимущество

препарата сравнения, если разница положительная (затраты, обусловленный применением предлагаемого ЛП, больше затрат, обусловленных применением препарата сравнения) [48].

Логистическая регрессия применяется для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. Для этого вводится *зависимая переменная* Y , которая может принимать одно из двух значений — событие не произошло (0) и событие произошло (1), и множество *независимых переменных* (предикторов) — X_1, X_2, X_n , на основе значений которых вычисляется вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной.

Делается предположение о том, что вероятность наступления события $Y=1$ равна :

$$P\{Y = 1 | x\} = f(z) \quad (16)$$

где

$$Z = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n \quad (17)$$

или b – векторы-столбцы значений независимых переменных $1, X_1, X_2 \dots X_n$ и параметров (коэффициентов регрессии) - $b_0, b_1, b_2 \dots b_n$.

$f(z)$ – логистическая функция (сигмоид или логит-функция):

Оценка вероятности наступления события оценивается по формуле:

$$P(Y/X) = \frac{e^{-(b_0+b_1*X_1+b_2*X_2+b_3*X_3+\dots+b_n*X_n)}}{1 + e^{-(b_0+b_1*X_1+b_2*X_2+b_3*X_3+\dots+b_n*X_n)}}$$

или

$$P(Y/X) = \frac{e^{-z}}{1 + e^{-z}} \quad (18)$$

Оценка коэффициентов логистической регрессии ($b_0, b_1, b_2 \dots b_n$) осуществлялась методом максимального правдоподобия, который предполагает, что в качестве оценки неизвестного параметра Θ , выбирается то его значение, при котором достигается максимум функции правдоподобия, то есть:

$$\hat{\theta} = \operatorname{argmax} L(\theta, x_1, x_2 \dots x_n) \quad (19)$$

Предполагая, что наблюдения, по результатам которых получена обучающая выборка, независимы, функция правдоподобия имеет вид:

$$L(b_0, b_1 \dots b_n) = \prod_{i=1}^n p_i^{y_i} \cdot (1 - p_i)^{1-y_i} \quad (20)$$

Где i –номер наблюдения, p_i – вероятность того, что при тех значениях признаков, которые указаны в i -наблюдении, переменная отклика примет значения y_i ($i = 1, 2, 3, \dots, n$). Согласно принципу максимального правдоподобия, в качестве исходного вектора коэффициентов $(b_0, b_1, b_2, \dots, b_n)$ принимается тот вектор, при котором достигается максимум функции.

Проверка значимости коэффициентов логистической регрессии $(b_0, b_1, b_2, \dots, b_n)$ проводилось при помощи теста Вальда, использующей распределение χ^2 :

$$W = (\hat{b} - b_0)^2 / D(\hat{b}) \quad (21)$$

где \hat{b} –оценка параметра, полученного методом максимального правдоподобия; b_0 – предполагаемое значение параметра; $D(\hat{b})$ -дисперсия оценки.

Оценка качества логистической регрессии проведена с использованием критерия «отношение шансов»(Odds ratio):

$$OR = \frac{P}{1-P} = e^{b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n} = e^{b_0} (e^{b_1})^{x_1} (e^{b_2})^{x_2} \dots (e^{b_n})^{x_n} \quad (22)$$

Если модель верна, при независимых X_1, X_2, X_n изменение X_k на одну единицу вызывает изменение отношения шансов в e^{b_k} раз.

Для проведения прогнозирования потребности в ЛП была использована методика искусственных нейронных сетей (ИНС).

Выбор ИНС для прогнозирования потребности в ЛП был связан прежде всего с тем, что логистические регрессии является базовым типом нейросетей. Поэтому результаты построения логит-регрессий легко встраиваются в нейросетевые модели прогнозирования.

Кроме этого, ИНС обладают целым рядом преимуществ, к которым относятся:

Способность к обучению. Появление новых данных в традиционных алгоритмах требует пересчета, что не характерно для нейронных сетей - благодаря обучению они адаптируются к различным изменениям, каждый раз применяя новые данные для поиска решения проблемы. Обучение нейронной сети итеративно. Каждый шаг обучения называется циклом или эпохой. В одном из таких циклов синаптические коэффициенты рассчитываются на основе существующих примеров из учебной выборки. Выборка состоит из различных данных с их собственными значениями и выходными параметрами, которые было бы желательно получить в результате. Это действие можно назвать контролируемым обучением: некоторые необработанные данные вводятся в сеть, и желаемое значение результата сообщается на выходной узел [28].

Универсальность. Что касается традиционных алгоритмах, то многие предназначены для решения определенной задачи, что не имеет отношения к нейронным сетям. Это гибкий

инструмент, который может взять на себя различные функции анализа и обработки данных, такие как распознавание и классификация образов, прогнозы финансового рынка, автоматизация управления процессами и т.д. Конечно, есть классические решения для всех проблем, но преимущество нейронных сетей – для решения проблем, которые решаются традиционным способом, не обязательно переформулировать задачу.

Следует также добавить, что одной из функций нейронной сети является способность найти решение при неопределенности. Благодаря своей способности к обучению сеть может найти решение в отсутствие определенных шаблонов или входных данных. И устанавливать взаимоотношения между величинами заранее не нужно - сеть изучает отношения по готовым моделям.

Нейронные сети могут также работать с различными типами данных, (дискретные, непрерывные или номинальные).

Быстродействие. При использовании традиционных алгоритмов одним из важнейших критериев оценки их производительности является фактическая скорость реализации в соответствии с объемом ввода. Задания алгоритма выполняются один за другим, что значительно замедляет процесс вычислений. В нейронной сети положение немного отличается: вход преобразуется в распределенную сеть параллельной обработки данных и вывода. Благодаря параллельной вычислительной системе нейронная сеть чрезвычайно быстра [28].

Простота применения. Как уже упоминалось, нейронная сеть обучается на примерах, подготовленных специалистом. Работа такого специалиста такова: он выбирает определенный набор входных параметров, а затем запускает в сети алгоритм обучения, который преобразует полученные данные в специальную структуру. Разумеется, эксперт должен знать, какие данные необходимы в какой форме и в каком количестве, как они готовятся к передаче в сети и как интерпретируются результаты. В то же время, объем знаний, необходимых для успешного использования нейронной сети, меньше, чем необходимо для работы с традиционными алгоритмами [28].

Отказоустойчивость. Производительность нейронной сети, реализованной на аппаратном уровне, может снизиться в неблагоприятных условиях, но очень мало.

Например, если один элемент сети поврежден или отключен от других элементов, это может затруднить извлечение информации из элемента, но из-за распределенного способа хранения информации в нейронной сети, можно утверждать, что работоспособность системы может быть значительно уменьшена только в результате серьезного повреждения ее структуры [28].

Нейронные сети также очень устойчивы к "шуму" во входных данных. Если по какой-либо причине для анализа используются дополнительные параметры, не связанные с проблемой, нейронная сеть фильтрует данные.

При использовании традиционных алгоритмов наличие ошибок или избыточных данных приводит либо к неизвестным и необъяснимым результатам, либо к сбою в системе, поскольку специальных механизмов удаления данных не существует. Поэтому для всех параметров, включенных в обычные алгоритмы, необходимо выполнить дополнительную проверку [28].

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета IBMSPSSAdvancedStatistics 24.0№ 5725-A54, лицензия: Z125-3301-14.

2.3. Выводы по главе 2

1. Разработана структура диссертационного исследования по изучению организационных и экономических подходов создания системы ЛО пациентов с COVID-19.

2. В рамках диссертационного исследования были использованы современные методы экономико-математического и статистического анализа, а также научно обоснованные методы социологических исследований, подтверждающие достоверность полученных результатов.

ГЛАВА 3. СИТУАЦИОННАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, ПРОХОДЯЩИХ ЛЕЧЕНИЕ В COVID-ГОСПИТАЛЯХ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1. Формирование среднестатистического портрета пациента

На основании проведенного анализа удалось сформировать среднестатистический портрет пациента с коронавирусной инфекцией. Порядка $64 \pm 3,58\%$ госпитализированных составили женщины. Доля мужчин - чуть более $36 \pm 4,45\%$.

Возраст пациентов в выборке колебался от 21 до 90 лет. Возраст пациентов, поступивших в стационар во время первой волны, составил в среднем 70 лет. На втором этапе средний возраст пациентов находился в диапазоне 40-45 лет, на третьем этапе в диапазоне 30-37 лет, на четвертом 60-65 лет. Общий средний возраст госпитализированных составил $56,93 \pm 14,85$ ДИ [56,04–59,26] (Рисунок 4).

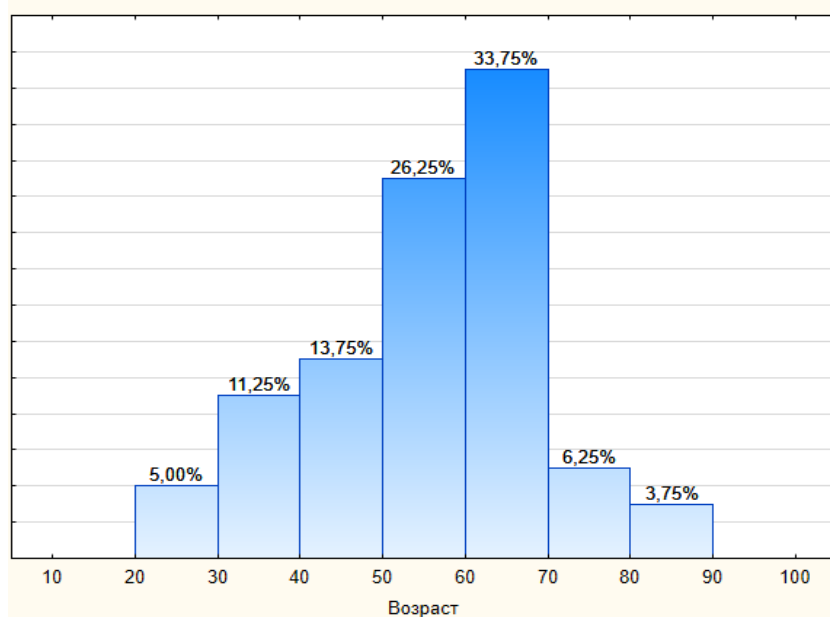


Рисунок 4. Доля пациентов в выборке в зависимости от возраста

Среди мужчин преобладают пациенты старше 60 лет ($40,51 \pm 0,89\%$). Возрастная группа от 45 до 60 лет составила $32,91 \pm 1,35\%$ от общего количества пациентов, от 30 до 45 лет - $18,99 \pm 1,12\%$, до 30 лет - $7,59 \pm 1,23\%$.

В группе женщин большинство пациентов были старше 60 лет, доля которых $51,80 \pm 1,43\%$. Доля женщин в возрасте от 45 до 60 лет составила $30,21 \pm 1,32\%$, от 30 до 45 лет - $12,33 \pm 0,94\%$ и до 30 лет - $2,79 \pm 1,29\%$. Следовательно, у старших возрастных групп (от 60 лет и более) более высокий риск госпитализации в связи с высокой скоростью развития поражения легких и наличия сопутствующих заболеваний.

У пациентов, поступивших в ковид-госпиталь, основными симптомами при поступлении были сухой кашель, кашель с трудноотделяемой мокротой, одышка, слабость, сдавленность в грудной клетке, потеря обоняния и вкуса, насморк (Таблица 4).

Таблица 4. Основные симптомы пациентов при поступлении в ковид-госпиталь

Симптомы при поступлении	Число симптомов (абс.)	Удельный вес в выборке, %
Сухой кашель	670	55,00±1,43%
Кашель с мокротой	408	33,50±1,35%
Одышка	944	77,50±1,19%
Интоксикационный синдром (головная боль, артралгия, миалгия, общая слабость)	1128	92,60±0,75%
Сдавленность в грудной клетке	134	11,00±0,89%
Диспепсические явления	296	24,30±1,23%
Потеря обоняния и вкуса	291	23,90±1,22%
Насморк	263	21,60±1,18%

У всех госпитализированных пациентов регистрировалась повышенная температура тела. Температура в интервале от 38,0°C до 39,9°C фиксировалась у 70,42±1,31% пациентов, в интервале от 37,3°C до 37,9°C у 29,58±1,31%.

Большинство включенных пациентов имели хотя бы одно сопутствующее заболевание (Рисунок 5): 52,53±1,43% пациентов имели артериальную гипертензию, 11±0,89% – ишемическую болезнь сердца, 15,6±1,04% – сахарный диабет II типа; 5,5±1,43% – ожирение; 10,09±0,86% – хронические заболевания почек, 16,51±1,06% – заболевания желудочно-кишечного тракта

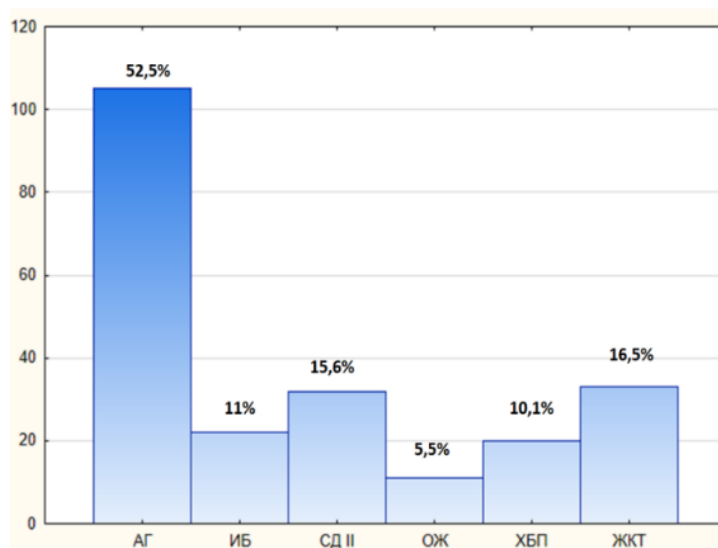


Рисунок 5. Доля пациентов в выборке в зависимости от сопутствующего заболевания

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБ – ишемическая болезнь сердца; СД II – сахарный диабет II типа; ОЖ – ожирение; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖКТ - заболевания желудочно-кишечного тракта

Всем пациентам при поступлении проводили КТ для оценки степени поражения легких, оценивали уровень сатурации и проводили лабораторный анализ показателей крови.

Результаты КТ показали, что у $66,5 \pm 1,35\%$ госпитализированных пациентов была легкая форма пневмонии с зонами "матового стекла" (КТ1 - тяжесть патологических изменений составляет менее 25%), у $20,6 \pm 1,16\%$ пациентов была умеренная пневмония (КТ2-тяжесть патологических изменений 25-50%), у $8,3 \pm 1,08\%$ у пациентов была пневмония средней тяжести (КТ3-тяжесть патологических изменений 50-75%), у $4,6 \pm 1,43\%$ пациентов регистрировали тяжелую форму пневмонии (КТ4 - тяжесть патологических изменений более 75% легких) (Рисунок 6).

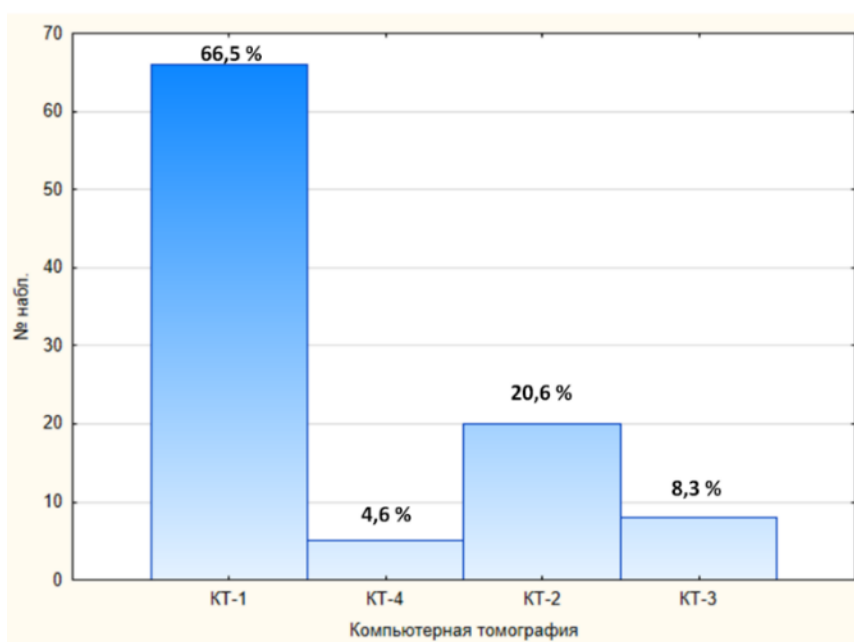


Рисунок 6. Доля пациентов в зависимости от степени поражения легких

У пациентов со степенью поражения легких КТ-1 средний уровень сатурации составил 98,20% [ДИ 12,73-98,17], КТ-2 – 94,58% [ДИ 9,88-95,27], КТ-3 – 89,90%, КТ-4 86,20%

При изучении лабораторных показателей крови у пациентов ковид-госпиталей установлено, что уровень СРБ составил $62,20 \pm 7,19$ ДИ [47,92-76,48] мг/л, что превышает предельный показатель в 12 раз.

Средний уровень лейкоцитов составил $5,69 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$ ДИ [5,09-6,31], средний уровень лимфоцитов $1,33 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ДИ [1,19-1,47], средний уровень лактатдегидрогеназы составил $266,44 \pm 10,57$ Ед/л ДИ [245,43-287,45]. средний уровень эритроцитов составил $4,78 \pm 0,06$ ДИ [4,66-4,89], средний уровень тромбоцитов $195,11 \pm 6,36$ ДИ [182,49-207,73].

На 3 день у $30 \pm 1,31\%$ пациентов происходило ухудшение течения заболевания, которое выражалось в:

- Прогрессировании поражения легких более 50%
- Повышении уровня СРБ до 186-200 мг/л
- Падении уровня лейкоцитов ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$
- Снижении SpO_2 ниже 93%,
- Повышении уровня лактатдегидрогеназы сыворотки крови в 1,5 раза

Ухудшение показателей привело к тому, что $23,89 \pm 1,22\%$ были переведены в ОРИТ.

Общая длительность госпитализации у изучаемых пациентов составила $15,88 \pm 5,42$ дней. Длительность госпитализации у пациентов, переведенных в ОРИТ, составила $21,33 \pm 8,24$ дней, в том числе средняя длительность непосредственного нахождения в ОРИТ – $8,4 \pm 5,89$ дней (Рисунок 7).

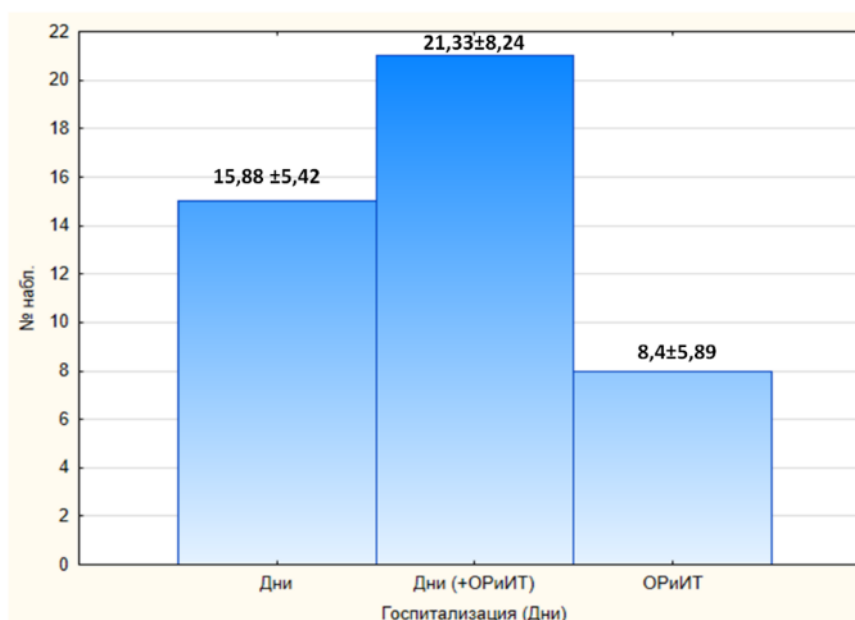


Рисунок 7. Доля пациентов в зависимости от длительности пребывания в стационаре и ОРИТ

Смертность на этапе госпитализации составила $11,17 \pm 0,90\%$. Частота летальных исходов у пациентов, переведённых в ОРИТ, при сравнении с частотой летальных исходов пациентов, находящихся в ковид-госпитале, статистически значимо различалась ($8,43 \pm 2,13\%$ против $2,74 \pm 1,46\%$). Самая высокая смертность была у пациентов с артериальной гипертензией ($84,21 \pm 1,44\%$) и ишемической болезнью сердца ($71,11 \pm 3,29\%$) в анамнезе.

Сравнительный анализ пациентов трех ковид-госпиталей представлен в таблицах 5, 6, 7. Сравнение представленных результатов показывает, что пациенты третьего ковид госпиталя имеют более тяжелое течение заболевания, главным образом за счет большей коморбидности.

Таким образом, в ходе исследования был разработан портрет пациента с COVID-19, проведен сравнительный анализ пациентов трех ковид-госпиталей, а также выделены факторы, оказывающие влияние на назначение ЛП для лечения поражений легких: возраст пациента, сопутствующая патология, степень поражения легких, уровень сатурации, лабораторные показатели крови, длительность госпитализации.

Таблица 5. Сравнительный анализ пациентов трех ковид-госпиталей

Параметры сравнения	Ковид госпиталь 1	Ковид госпиталь 2	Ковид госпиталь 3	Оценка значимости различий		
				Ковид госпитали 1-2	Ковид госпитали 2-3	Ковид госпитали 1-3
Численность	384	406	428	-	-	-
Средний возраст (лет)	55,32±9,36	54,91±8,78	60,58±11,02	U= 5289 Z=-2,341;p=0,8412	U= 5987 Z=2,698;p=0,0152	U= 6023 Z=2,062;p=0,0241
Доля женщин (%)	67,34±1,94%	60,21±1,76%	65,97±1,74%	$\chi^2=4,61$ p=0,0318	$\chi^2=11,39$ p=0,0007	$\chi^2=0,22$ p=0,6379
Длительность госпитализации (дней)	15,81±4,61	14,69±4,12	17,14±5,07	U= 6041 Z=-1,235;p=0,5612	U= 6215 Z=0,041;p=0,0912	U= 5989 Z=-2,031;p=0,6321
Перевод в ОРИТ (%)	21,61±1,17%	19,74±1,07%	29,91±1,23%	$\chi^2=1,96$ p=0,1612	$\chi^2=11,58$ p=0,0007	$\chi^2=22,28$ p=0,0001
Частота летальных исходов (%)	9,44±0,79%	7,46±0,67%	16,61±0,93%	$\chi^2=0,89$ p=0,3462	$\chi^2=16,57$ p=0,0000	$\chi^2=9,21$ p=0,0024

Примечание: U – критерий Манна-Уитни, Z- критерий, χ^2 – критерий Пирсона, p- уровень значимости

Таблица 6. Сравнительный анализ по показателю коморбидность

Сопутствующая патология	Ковид госпиталь 1	Ковид госпиталь 2	Ковид госпиталь 3	Оценка значимости различий		
				Ковид госпитали 1-2	Ковид госпитали 2-3	Ковид госпитали 1-3
Артериальная гипертензия	43,75±1,62%	46,31±1,58%	66,36±1,75%	$\chi^2=0,52$ p=0,4706	$\chi^2=34,10$ p=0,0000	$\chi^2=41,91$ p=0,0000
Ишемическая болезнь сердца	8,85±0,77%	9,11±0,73%	14,72±0,88%	$\chi^2=0,02$ p=0,8987	$\chi^2=6,21$ p=0,0127	$\chi^2=6,62$ p=0,0101
Сахарный диабет II типа	12,50±0,91%	58 (14,29±0,92%)	19,63±0,01%	$\chi^2=0,54$ p=0,4617	$\chi^2=4,21$ p=0,0403	$\chi^2=7,55$ p=0,0060
Ожирение	4,69±0,56%	2,71±0,40%	8,88±0,69%	$\chi^2=2,18$ p=0,1395	$\chi^2=14,34$ p=0,0002	$\chi^2=5,51$ p=0,0186
Хронические заболевания почек	8,07±0,73%	8,37±0,71%	13,55±0,85%	$\chi^2=0,02$ p=0,8775	$\chi^2=5,69$ p=0,2171	$\chi^2=6,22$ p=0,0126
Заболевания желудочно-кишечного тракта	9,38±0,79%	15,50±0,95%	22,90±1,09%	$\chi^2=8,84$ p=0,0029	$\chi^2=5,37$ p=0,0205	$\chi^2=26,86$ p=0,0000

Примечание: χ^2 – критерий Пирсона, p- уровень значимости

Таблица 7. Сравнительный анализ по показателю коморбидность

Лабораторные показатели	Ковид госпиталь 1	Ковид госпиталь 2	Ковид госпиталь 3	Оценка значимости различий		
				Ковид госпитали 1-2	Ковид госпитали 2-3	Ковид госпитали 1-3
Средний уровень СРБ	51,34±6,28	60,21±6,12	74,95±8,61	U= 5205 Z=2,36;p=0,0367	U= 6118 Z=3,101;p=0,0081	U= 6574 Z=2,095;p=0,0012
Средний уровень лейкоцитов	5,84±0,31	5,31±0,29	5,92±0,38	U=6284 Z=-0,364;p=0,7121	U= 5816 Z=0,015;p=0,6122	U= 5846 Z=-0,278;p=0,6851
Средний уровень лимфоцитов	1,59±0,05	1,21±0,04	1,28±0,04	U= 5141 Z=-0,251;p=0,3964	U= 6943 Z=-0,2941;p=0,6514	U= 6867 Z=-0,451;p=0,5914
Средний уровень лактатдегидрогеназы	261,36±10,54	271,77±10,82	265,42±9,94	U= 5040 Z=-3,56;p=0,2856	U= 4921 Z=-2,974;p=0,3621	U= 5112 Z=-3,847;p=0,2621
Средний уровень эритроцитов	4,46±0,06	5,02±0,06	4,87±0,06	U= 5948 Z=0,036;p=0,4123	U= 6028 Z=-1,234;p=0,3257	U= 5647 Z=-1,236;p=0,4,231
Средний уровень тромбоцитов	198,92±6,37	235,28±7,11	151,33±5,94	U= 6258 Z=3,961;p=0,0051	U= 6487 Z=2,974;p=0,0062	U= 5914 Z=3,014;p=0,0074

Примечание: U – критерий Манна-Уитни, Z- критерий, χ^2 – критерий Пирсона, p- уровень значимости

Выделенные факторы были использованы для формирования информационной базы с целью разработки прикладных компьютерных программ, позволяющих повысить уровень ЛО ковид-госпиталей.

Проведенные исследования позволили разработать и зарегистрировать информационные базы данных:

1. «Выбор схем фармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей» (Свидетельство о государственной регистрации № 2021621163 от 01.06.2021 г.).

2. «Фармакотерапевтические особенности лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии» (Свидетельство о государственной регистрации №2021621990 от 21.09.2021 г.).

Формирование среднестатистического портрета пациента с COVID-19 является важным этапом формирования системы ЛО пациентов с COVID-19, так как позволяют учитывать аккумулировать и анализировать значимые факторы оказания медицинской, в том числе и лекарственной помощи: динамику статических показателей заболеваемости и смертности; занятости коек в ковид-госпиталях, в т.ч. в ОРИТ; динамику проводимых лабораторных исследований по выявлению коронавирусной инфекции и анализ необходимого количества реактивов; динамику диагностических исследований на компьютерных томографах; анализ пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями.

3.2. Динамика изменений перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 во временных методических рекомендациях

Для корректировки тактики терапии коронавирусной инфекции, которая по мере накопления новых клинических данных, а также с учетом мирового опыта неоднократно пересматривалась, Минздравом России были выпущены ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»,.

Для оказания медицинской помощи проводился анализ ассортимента ЛП, включенных в ВМР, а также динамика изменения перечня ЛП.

3.2.1. Антибактериальная терапия

Во второй версии ВМР антибактериальная терапия почти не была представлена. Пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с поражением нижних отделов респираторного тракта (пневмония), было показано

назначение амоксициллина/клавуланата, либо респираторных фторхинолонов, либо цефалоспоринов III и IV поколения, карбапенемов, линезолиа и др. по причине высокого риска развития суперинфекции [10, 77].

У пациентов в критическом состоянии рекомендовалось стартовое назначение защищенных аминопенициллинов, цефтаролинафосамила, респираторных фторхинолонов. Внутривенное введение макролидов рекомендовалось осуществлять в комбинации с β -лактамными антибиотиками [10, 77].

Отсутствие положительной динамики в течение заболевания и наличие стафилококковой инфекции являлись основанием для назначения линезолида, ванкомицина [10, 77].

В третьей версии ВМР появляется отдельный блок «Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции». Однако представленная в нем информация по существу не изменилась по сравнению со второй версией ВМР [11, 77].

В четвертой версии ВМР информации становится больше. Пациентам, поступающим с диагнозом «пневмония тяжелого течения», до момента уточнения этиологии пневмонии в режиме упреждающей терапии рекомендовалась антимикробная терапия амоксициллином/клавулановой кислотой, респираторным фторхинолоном, цефалоспорином III поколения, цефтаролина фосамилем. Отмену антибактериальной терапии производили после микробиологического исследования и получения результата теста полимеразной цепной реакции [12, 77].

В данную версию добавили ЛП, рекомендуемые к назначению в зависимости от возбудителя. Так, при выделении золотистых стафилококков и интерпретации их в качестве возбудителей пневмонии или сепсиса, рекомендовалось назначение оксациллина или цефазолина. При выделении резистентных к метициллину золотистых стафилококков (MRSA) рекомендовалось назначение ванкомицина, цефтаролина, линезолид [12, 77].

Составлена универсальная тактика антибактериальной терапии (АБТ) для лечения тяжелой бактериальной пневмонии. ЛП выбора являлись цефтаролин и линезолид по причине высокой активности в отношении пневмококков и стафилококков [12, 77].

В ВМР четвертой версии была описана тактика ведения пациента, при необходимости лечения пневмонии, возникшей при проведении ИВЛ для лечения острого респираторного дистресс-синдрома взрослых или полиорганной недостаточности. Решение о выборе и назначении антибактериальных препаратов принимается с учетом необходимости подавления нозокомиальной бактериальной флоры по данным микробиологического мониторинга и характера предшествующей антимикробной терапии [12, 77].

В пятую версию добавили информацию по ведению пациентов в ОРИТ и факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* [13, 77].

У пациентов в тяжелом состоянии рекомендована комбинированная терапия с использованием следующих ЛП: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролинафосамил, внутривенно в комбинации с азитромицином или кларитромицином. Альтернативой являлось применение цефтриаксона или цефотаксима внутривенно в комбинации с левофлоксацином или моксифлоксацином внутривенно [13, 77].

У пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* рекомендованы комбинация β -лактамного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) с ципрофлоксацином или левофлоксацином. Альтернативным вариантом может быть комбинация β -лактамного ЛП с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II–III поколения и макролидами, либо респираторным фторхинолоном [13, 77].

При наличии перечисленных факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, без риска множественной резистентности (MDR) или экстремальной резистентности (XDR), рекомендованы цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим), фторхинолоны (например, ципрофлоксацин, левофлоксацин), а при наличии риска MDR/XDR – карбапенем-сберегающая терапия (цефтолозан/тазобактам) [13, 77].

После изучения данных предыдущих эпидемий гриппа (2009-2010 гг.) и вспышек коронавирусной инфекции (2004 г., 2012 г.) было рекомендовано эмпирическое назначение ЛП, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролинафосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с азитромицином внутривенно или респираторным фторхинолоном внутривенно. у отдельных категорий пациентов (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) [13, 77].

В случае клинической неэффективности развития нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии рекомендовалось осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализе предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (цефтолозан/тазобактам, пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.) [13, 77].

Раздел «Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции» в шестой версии ВМП остался без изменений [14, 77].

В седьмую версию ВМР добавили только признаки присоединения бактериальной инфекции, при которой необходима АБТ, тогда как информация по тактике назначения антибактериальных ЛП не изменилась по сравнению с пятой и шестой версиями ВМР [15, 77].

В восьмой и девятой версиях не было внесено значительных изменений, однако авторы указали на необходимость использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию. Также добавили препараты при клинической неэффективности и развитии нозокомиальных осложнений – тигециклин, телаванцин [16–18, 77].

В десятой версии тактика назначения АБТ претерпела значительные изменения. Так, впервые были разделены пациенты, находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении. Также были выделены 2 группы пациентов: I – пациенты с нетяжелой ВП без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 месяца антибиотики более 2 дней и не имеющих других факторов риска; II – пациенты с нетяжелой ВП с сопутствующими заболеваниями или принимавшими за последние 3 месяца антибиотики более 2 дней, или имеющих другие факторы риска [19, 77].

АБТ нетяжелой ВП в стационаре у пациентов из I группы включала амоксициллин/клавулановую кислоту и другие ингибиторозащищенные пенициллины (ИЗП). В качестве альтернативы предлагаются респираторные хинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Пациентом из II группы рекомендуется назначение амоксициллина/клавулановой кислоты и других ИЗП или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам) внутривенно, в/м или респираторные хинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно. Возможно назначение цефтаролина, но только при высокой распространенности пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* (ПРП) в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП, а также эртапенем. Эртапенем необходимо использовать по ограниченным показаниям – пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией [19, 77].

Изменения также коснулись терапии пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Данную группу поделили в зависимости от факторов риска [19, 77].

I. Пациенты без дополнительных факторов риска. Режим АБТ для данной группы включает амоксициллин/клавулановую кислоту или ампициллин/сульбактам или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтаролин в комбинации с азитромицином или кларитромицином. В качестве альтернативы предлагается амоксициллин/клавулановая

кислота или ампициллин/сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтаролин или цефтриаксон/сульбактам в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [19, 77].

II. Пациенты с факторами риска инфицирования ППП. Рекомендованный режим для них включает цефтаролин или цефотаксим (не менее 6 г/сут), или цефтриаксон (4 г/сут) в комбинации с азитромицином или кларитромицином. Альтернативный режим включает цефтаролин или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтриаксон/сульбактам в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [19, 77].

III. Пациентам с факторами риска инфицирования *P. Aeruginosa*. Рекомендовано назначение пиперациллина/тазобактама или цефепима, или меропенема, или имипенема в комбинации с цiproфлоксацином, или левофлоксацином, либо пиперациллина/тазобактама или цефепима, или меропенема, или имипенема в комбинации с азитромицином или кларитромицином с возможным добавлением в схему амикацина [19, 77].

IV. Пациенты с факторами риска инфицирования MRSA. Рекомендованный режим АБТ для них включает две схемы: 1 – амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон в комбинации с азитромицином или кларитромицином, либо в комбинации с линезолидом или ванкомицином. 2 – цефтаролин в комбинации с азитромицином или кларитромицином. В качестве альтернативы предлагается также 2 варианта: амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтриаксон/сульбактам в комбинации с моксифлоксацином, или левофлоксацином в комбинации с линезолидом, или ванкомицином. 2 – цефтаролин в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [19, 77].

V. Пациенты с факторами риска инфицирования энтеробактериями бета-лактамазы расширенного спектра (+). АБТ данных пациентов включает имипенем или меропенем, или эртапенем в комбинации с азитромицином, или кларитромицином, либо имипенем или меропенем, или эртапенем в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [19, 77].

VI. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией. Режим АБТ для данной группы включает: ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем в комбинации с азитромицином или кларитромицином. В качестве альтернативы предлагается ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [19, 77].

В одиннадцатой версии ВМР данный раздел остался без изменений [20, 77]. В двенадцатой версии ВМР раздел расширили и помимо антибактериальной терапии добавили антимикотическую терапию, что привело к изменению названия раздела на «Антибактериальная и антимикотическая терапия при осложненных формах инфекции». Тактика АБТ осталась без изменений [21, 77].

В тринадцатой версии ВМР данный раздел остался без изменений [22, 77].

В четырнадцатой версии раздел претерпел небольшие изменения. К антибактериальным препаратам, рекомендуемым к назначению для лечения нетяжелой ВП в стационаре, добавили цефотаксим/сульбактам. Данный ЛП также добавили в перечень антибактериальных препаратов для лечения ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ с факторами риска инфицирования ПРП и MRSA. В целом, к перечню ЛП, рекомендуемых для терапии в ОРИТ, добавили цефепим/сульбактам, который ранее был рекомендован только для лечения нозокомиальных (внутрибольничных) бактериальных инфекций в стационаре и цефоперазон/сульбактам для лечения ВП у пациентов с факторами риска *P.aeruginosai* энтеробактериями, вырабатывающими бета-лактамазы расширенного спектра, а также цефепим у пациентов с риском инфицирования MRSA [23].

В разделе, посвященном противогрибковой терапии, было добавлено, что оценку эффективности стартового лечения следует проводить в первую неделю лечения. При отсутствии убедительных клинических признаков эффективности необходимо перейти на альтернативные препараты. Важными условиями успешного лечения являются хирургическое удаление пораженных тканей и снижение степени иммуносупрессии (отмена или уменьшение дозы ГКС и т.д.). Липосомальный амфотерицин В (5-10 мг/кг/с внутривенно) или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/с) также был рекомендован для начала противогрибковой терапии, поскольку амфотерицин В деоксихолат (1,0-1,5 мг/кг/с) менее эффективен и более токсичен, и его применение возможно только при отсутствии липидных форм амфотерицина В. Рекомендуется назначать изавуконазол или позаконазол, если нет возможности (почечная недостаточность и т.д.) или неэффективно применять эти формы амфотерицина В, а также после стабилизации состояния пациента. Указаны важные условия для успешного лечения, а именно: хирургическое удаление пораженных тканей, стабилизация сопутствующих заболеваний и уменьшение степени иммуносупрессии (отмена или уменьшение дозы ГКС и т.д.) [23].

В пятнадцатую версию ВМР существенных изменений внесено не было.

Динамика изменения перечня антибактериальных препаратов с выпуском новых версий ВМР представлена в таблице 8.

меропенем	+/-	+/-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
эртапенем	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
дорипенем	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
пиперациллин/тазобактам	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
амикацин	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
тигециклин	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
азтреонам	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
полимиксинВ	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
телаванцин	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
фосфомицин	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

3.2.2. Этиотропное лечение

Перечень ЛП для этиотропной терапии тоже менялся. Во второй версии авторы выделили несколько препаратов этиологической направленности, которые, как правило, использовались в комбинации. К ним относились рибавирин, лопинавир+ритонавир и интерферон бета-1b [10]. В третьей версии перечень не изменился [11], а в четвертой версии добавили хлорохин, гидроксихлорохин, тогда как рибавирин был исключен [12]. В пятой версии добавили азитромицин (в комбинации с гидроксилорохином) [13]. В шестой версии появился рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН- α 2b) в виде раствора для интраназального введения [14]. В седьмую версию внесли фавипиравир, а также ремдесивир и умифеновир [15]. Данные ЛП были указаны в версиях с четвертой по шестую, однако с указанием, что они находились на стадии клинических испытаний [12–14]. В восьмой версии ВМР убрали интерферон бета-1b [16, 17]. Данный перечень ЛП не менялся до десятой версии. В одиннадцатой версии из перечня убрали гидроксихлорохин, но добавили рекомбинантные моноклональные антитела человека класса IgG1, а именно однокомпонентные (бамланивимаб), а также комбинированные (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом, казирививимаб в комбинации с имдевимабом), препараты [20]. В двенадцатой версии перечень препаратов остался без изменений, однако из раздела убрали информацию про ЛП на основе моноклональных антител [21] а в тринадцатой версии информацию по данным препаратам не только вернули, но и указали приоритетные группы первого и второго уровня для назначения данных ЛП, также указали на то, что их назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение [22, 77].

В четырнадцатой версии ВМР в перечень ЛП для этиотропной терапии добавили молнупиравир и синтетическую малую интерферирующую РНК (миРНК) [двухцепочечная] и нирматрелвир+ритонавир [23].

Для молнупиравира приведено краткое описание механизма действия и резюме результатов 3-й фазы клинического исследования, где отмечено, что пероральный прием молнупиравира может быть эффективным для лечения COVID-19, если начать прием препарата после подтверждения диагноза COVID-19 и в течение 5 дней с момента появления первых симптомов в популяции взрослых пациентов легкого и среднетяжелого течения с высоким риском прогрессирования до тяжелого течения заболевания. Также авторы подчеркнули, что поскольку молнупиравир не зарегистрирован в Российской Федерации, его назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и

разрешения на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441) [23].

Для синтетической миРНК [двуцепочечная] кратко описан механизм действия, а также указаны рекомендуемый режим дозирования и основные противопоказания к назначению [23].

Для ЛП нирматрелвир+ритонавир указана основная группа пациентов, которым рекомендуется назначение данного ЛП (пациенты с COVID-19, начиная с возраста 12 лет и массой тела не менее 40 кг, которые подвержены повышенному риску развития тяжелого заболевания), кратко описаны результаты клинического исследования фазы 2/3. Отмечено, что ЛП одобрен для экстренного применения европейским медицинским агентством и FDA [23].

Приведена дополнительная информация по назначению фавипиравира, а именно указано, что в таблетированной форме данный ЛП может применяться как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, тогда как в формах для парентерального применения может использоваться только в стационарных условиях и рекомендован пациентам с легким и среднетяжелым течением COVID-19. Также приведено описание механизма действия умифеновира [23].

В пятнадцатой версии ВМР многочисленных изменений не отмечено, однако в ней приведена информация о ЛП флувоксамин. Отмечено, что ряд рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований показал способность ЛП флувоксамин в дозировке 100–300 мг в сутки в течение 10-14 дней снижать риск госпитализации и смертность у амбулаторных пациентов с COVID-19 [24].

Таким образом, согласно последней версии ВМР к рекомендуемым ЛП для этиотропной терапии относятся: фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, флувоксамин, умифеновир и ИФН- α 2b, синтетическая миРНК [двуцепочечная], моноклональные антитела человека класса IgG1, а именно однокомпонентные (бамланивимаб), а также комбинированные (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом; казиривимаб в комбинации с имдевимабом) [22, 77].

Динамика изменения перечня лекарственных препаратов для этиотропной терапии с выпуском новых версий ВМР представлена в таблице 9.

Таблица 9. Динамика изменений перечня препаратов для этиотропной терапии во временных методических рекомендациях

Этиотропные ЛП	Номер версии временных методических рекомендаций													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
рибавирин	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
лопинавир+ритонавир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
молнупиравир	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
нирматрелвир+ритонавир	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
интерферон бета-1b	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
интерферон альфа 2b	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
хлорохин	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
гидроксихлорохин	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
азитромицин+ гидроксихлорохин	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
фавипиравир	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ремдесевир	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
умифеновир	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
бамланиваб	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
этесевимаб	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
касиривимаб	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
имдевимаб	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
флувоксамин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+

3.2.3. Патогенетическая терапия

Информация по патогенетической терапии во второй и третьей версии ВМР ограничивается общими рекомендациями по обеспечению пациентов достаточным количеством жидкости, проведению инфузионной терапии у пациентов в тяжелом состоянии и форсированного диуреза для профилактики отека головного мозга и отека легких. Рекомендуется назначение ацетилцистеина, амброксола, карбоцистеина, комбинированных препаратов, растительных средств на основе экстракта плюща, тимьяна, первоцвета для улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле. При наличии бронхообструктивного синдрома авторы рекомендуют проводить бронхолитическую ингаляционную терапию с использованием сальбутамола, фенотерола, комбинированных средств (ипратропиябромид+фенотерол). Для коррекции электролитных нарушений рекомендуются препараты калия, глюконат кальция 10%, а для антиоксидантного эффекта – внутривенное введение 5% раствора аскорбиновой кислоты [10, 11, 77].

В четвертой версии ВМР впервые говорится об избыточном ответе иммунной системы, результатом которого является фатальный ЦШ и повышение уровня ИЛ-6. Поэтому авторы рекомендуют применять ингибиторы рецептора ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками ЦШ [12, 77].

В пятой версии приведена более подробная информация по применению тоцилизумаба и сарилумаба, а именно рекомендуемые показания и сроки к назначению, также противопоказания. Для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением авторы рекомендуют включить препарат тоцилизумаб в дозе 4–8 мг/кг (средняя доза 400 мг). При частичном или неполном ответе эту дозу вводят повторно через 12 часов. Максимум 4 дозы с интервалом 12 часов. Также в пятой версии впервые затронута тема высокого риска развития у пациентов с COVID-19 синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и венозной тромбоэмболии. Рекомендовано включать в схемы терапии таких пациентов препараты низкомолекулярного гепарина. Приведены критерии к назначению [13, 77].

В шестой версии ВМР более подробно расписаны условия для назначения ингибиторов рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб). В качестве дополнительной терапии для подавления гиперовоспаления и развития серьезных поражений легких и других органов рекомендуется назначение таблетированного препарата барицитиниб (относится к группе ингибиторов янус-киназ). Также в шестой версии впервые говорится о пользе применения ГКС. Авторы рекомендуют применение дексаметазона, но только пациентам с

подтвержденным острым респираторным дистресс-синдромом. Впервые говорится о необходимости скрининга нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19. К препаратам для антикоагулянтной терапии, помимо гепарина, добавили низкомолекулярные гепарины (НМГ). Назначение НМГ в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам. Тем пациентам, кому назначение НМГ и гепарина противопоказано (иммунная тромбоцитопения), рекомендуется использовать фондапаринукс натрия [14, 77].

В седьмой версии ВМР к перечню препаратов, использующихся для блокирования ЦШ, добавили канакинумаб (моноклональные антитела к интерлейкину-1 β), а для подавления гипервоспаления и развития серьёзных поражений легких и других органов – тофацитиниб. Среди ГКС добавили метилпреднизалон. Для антикоагулянтной терапии при недоступности НМГ или противопоказаниях к ним рекомендовали использование нефракционированного гепарина (НФГ) [15, 77].

В восьмой версии более подробно расписана роль ГКС в терапии COVID-19, условия назначения, режимы дозирования. Описан положительный эффект дексаметазона в отношении снижения смертности. Не рекомендовано использовать ГКС для профилактики или лечения COVID-19 от легкой до умеренной степени. Перечень ГКС препаратов не изменился. В качестве антикоагулянтов для продленной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется назначение профилактических доз эноксапарина и ривароксабана. Среди препаратов ингибиторов рецептора ИЛ-6 добавили левилимаб. Перечень ЛП моноклональных антител к ИЛ-1 β не изменился [16, 17, 77].

С девятой по одиннадцатую версии ВМР были дополнены показания к применению, режимы дозирования, противопоказания и другая важная информация, касающиеся назначения вышеуказанных препаратов, однако их перечень не изменился [18–20, 77].

В двенадцатой версии ВМР добавили информацию о том, что данные о целесообразности рутинного использования высоких доз антикоагулянтов у госпитализированных больных вне блока интенсивной терапии противоречивы [21, 77].

В тринадцатой версии ВМР впервые добавили возможные замены ЛП. Так, ЛП барицитиниб и тофацитиниб, в случае отсутствия, могут быть заменены на упадацитиниб. Надропарин кальция, парнапарин натрия и фондапаринукс натрия могут быть заменены любым доступным препаратом гепарина для парентерального введения. Фавипиравир на этапе стационарного лечения может быть заменен препаратом ремдесивир. В случае отсутствия лекарственного препарата тоцилизумаб может быть использован препарат

сарилумаб или двойная дозировка лекарственного препарата олокизумаб или левелимаб [22, 77].

В четырнадцатой версии ВМР к перечню ЛП, рекомендуемому для назначения в случае госпитализации в стационар пациента с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и факторами риска тяжелого течения при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ 1-2, или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования, а также при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ 1-2, или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования при сочетании с другими признаками, добавлен антагонист рецептора ИЛ1 α /ИЛ10 – анакинра. Также приведен рекомендуемый режим дозирования для данного ЛП в зависимости от тяжести течения заболевания [23].

К схеме терапии, рекомендуемой в течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате обследования на РНК SARS-CoV-2 добавили антагонист рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β . К перечню этиотропных ЛП для комбинированной терапии с ГИБП добавили моноклональные антитела к SARS-CoV-2 [23].

Обновлена информация касательно схемы лечения при неэффективности монотерапии антагонистами рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом, сарилумабом, левелимабом) или блокатором ИЛ-6 (олокизумабом), а именно рекомендовано через 24–48 часов переключение на ингибитор ИЛ-1 анакинру или канакинумаб [23].

Приведены рекомендации касательно назначения ГИБП пациентам пожилого и старческого возраста, а также пациентам, получающим иммунодепрессанты после трансплантации органов [23].

Изменены рекомендуемые дозы дексаметазона (6-20 мг/сут вместо 16/24 мг/сут) и метилпреднизолона (60 мг каждые 6-8 ч вместо 125 мг каждые 6-12 ч или 250 мг одномоментно), рекомендуемые для терапии среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19. Указан режим дозирования метилпреднизолона у пациентов с противопоказаниями для назначения ГИБП и в случае развития синдрома активации макрофагов [23].

Также в данный раздел добавили подразделы «Оценка эффективности патогенетической терапии» и «Контроль инфекционных осложнений у пациентов с COVID-19, получающих ГКС в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами», где приведена соответствующая информация [23].

В подраздел, касающийся антитромботической терапии, добавлен режим дозирования для ЛП дабигатрана этексилат, который основан на опыте его применения. Также приведено краткое резюме клинического исследования для данного ЛП [23].

Обновлена информация относительно целесообразности рутинного использования высоких доз антикоагулянтов у госпитализированных больных вне блока интенсивной терапии. Отмечено, что результаты трех РКИ указывают на преимущество применения лечебных доз НМГ/НФГ у госпитализированных больных, не нуждающихся в пребывании в ОРИТ, тогда как в тринадцатой версии было указано, что данные противоречивы [23].

Также приведена информация о возможности продления профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии у больных с COVID-19 при применении ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 35 дней после выписки [23].

В пятнадцатой версии ВМР данный раздел дополнен не был.

Динамика изменения перечня лекарственных препаратов для патогенетической терапии с выпуском новых версий ВМР представлена в таблице 10.

Таблица 10. Динамика изменений перечня препаратов для патогенетической терапии во временных методических рекомендациях

Патогенетические ЛП	Номер версии временных методических рекомендаций													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
тоцилизумаб	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
сарилумаб	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
левилимаб	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+		
канакинумаб	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+		
олокизумаб	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+		
барицитиниб	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+		
тофацитиниб	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+		
упадацитиниб.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+		

3.3. Исследование перечня лекарственных препаратов в условиях ковид-госпиталя

Проведенный анализ показал, что при лечении исследуемой патологии использовались 214 наименований ЛП.

Проведенный анализ перечня ЛП, которые применяются для лечения COVID-19 и ВП, выявил, 70 групп ЛП по АТХ. При этом преобладает назначения 7 групп ЛП, к которым относятся: противовирусные препараты (J05), ГКС (N02), антибиотики (J01), иммунодепрессанты (L04), антикоагулянты (B01), муколитические и отхаркивающие препараты (R05), , анальгетики-антипиретик (N02), (Таблица 11).

Таблица 11. Основные группы лекарственных препаратов в ковид-госпиталях

АТХ группа	Количество наименований, ед	Частота назначений, %	Удельный вес в номенклатуре, %
В. Кровь и система кроветворения	7	83,49±1,16%	31,9±6,23%
Н. Гормональные препараты для системного назначения (исключая половые гормоны)	2	28,41±2,42%	29,4±6,08%
Ј. Противомикробные препараты системного действия	30	89,60±0,88%	93,2±3,36%
L. Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты	4	10,59±2,71%	1,37±4,59%
N. Нервная система	12	78,90±1,32%	67,4±6,26%
R. Дыхательная система	5	95,40±0,61%	72,9±5,94%

Наибольшая доля по группам антибактериальных препаратов приходится на фторхинолоны (71,60±18,41%) (Таблица 12 и 13).

Таблица 12. Доля антибактериальных препаратов в ковид-госпиталях по группам

АТХ группа	Количество наименований, ед	Частота назначений, %	Удельный вес в стоимостных затратах, %
J01C Бета-лактамы антибиотики, пенициллины	3	28,90±2,42%	9,32±3,36%
J01D Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие	12	27,09±2,45%	6,89±1,48%
J01E Сульфаниламиды и триметоприм	1	3,45±7,34%	1,44±0,94%
J01F Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	4	46,80±6,61%	3,31±1,25%
J01M Хинолоны	5	71,60±1,52%	61,43±7,32%
J01X Антибактериальные препараты прочие	3	3,69±7,19%	19,03±5,23%

Сравнительная оценка частоты назначений и стоимостных затрат позволяет выделить также группы J01X «Макролиды, линкозамиды и стрептограммины» и J01C «Бета-лактамы антибиотики, пенициллины». Удельный вес данных групп в номенклатуре составляет 39,99±2,67% и 67,97±2,51%, соответственно.

Таблица 13. Доля различных антибактериальных препаратов в ковид-госпиталях при монотерапии и комбинированной антибактериальной терапии

Торговое наименование	Действующее вещество	Монотерапия, %	Комбинированная терапия (первый препарат), %	Комбинированная терапия (дополнительный препарат), %	Частота в структуре врачебных назначений, %
Левифлоксацин	Levofloxacin*	20,61±2,56%	11,90±2,69%	11,82±2,69%	44,33±2,13%
Левлобакт	Levofloxacin*	3,45±7,34%	-	-	3,45±2,82%
Бактофлукс	Levofloxacin*	-	2,30±2,83%	3,69±2,81%	6,00±2,78%
Моксифлоксацин	Moxifloxacin	10,5±2,71%	4,11±2,81%	3,20±2,82%	17,82±2,59%
Кларитромицин	Clarythromycin	9,77±2,72%	1,40±2,85%	9,44±2,73%	20,61±2,55%
Клацид	Clarythromycin	1,97±2,84%	-	1,40±2,85%	3,37±2,82%
Азитромицин	Azithromycin	7,80±2,75%	4,60±2,79%	3,61±2,81%	16,01±2,63%
Амоксиклав	Amoxicillin+Clavulanic acid	10,26±2,71%	10,92±2,70%	-	21,18±2,54%
Экоклав	Amoxicillin+Clavulanic acid	4,60±2,79%	2,21±2,83%	5,01±2,79%	11,82±2,69%
Сультасин	Ampicillin+Sulbactam	22,82±2,51%	7,55±2,75%	4,60±2,79%	34,97±2,31%
Цефтриаксон	Ceftriaxone	11,49±2,69%	9,93±2,71%	3,20±2,82%	24,62±2,49%
Ципрофлоксацин	Ciprofloxacin	-	1,81±2,84%	1,31±2,84%	3,12±2,82%
Имипенем	Imipenem+Cilastatin	-	0,74±2,86%	2,71±2,83%	3,45±2,82%
ЭРТАПЕНЕМ Дж	Ertapenem	-	-	1,56±2,84%	1,56±2,84%
Меропенем	Meropenem	-	-	4,43±2,80%	4,43±2,80%
Амикацин	Amikacin	-	-	6,24±2,77%	6,24±2,77%
Сульзонцеф	Cefoperazone+Sulbactam	-	-	1,97±2,84%	1,97±2,84%
Максиктам	Cefepimium+Sulbactam	-	-	1,56±2,84%	1,56±2,84%
Цефтазидим-АКОС	Ceftazidime	-	-	1,72±2,84%	1,72±2,84%
Ванкомицин	Vancomycin	-	-	2,63±2,83%	2,63±2,83%
Линезолид	Linezolid	-	-	1,81±2,84%	1,81±2,84%
Ко-тримоксазол	Co-trimoxazole	-	-	2,87±2,82%	2,87±2,82%
Колистин	Colistimethate sodium	-	-	2,05±2,83%	2,05±2,83%

При состояниях, сопровождающихся выраженным воспалением, пациентам назначались антагонисты рецепторов интерлейкина-6, антагониста рецептора интерлейкина-1, ингибиторы янус-киназы 1 и 2и ГКС (Таблица 14).

Таблица 14. Доля препаратов для иммуносупрессивной терапии в ковид-госпиталях

Торговое наименование	Действующее вещество	Частота в структуре врачебных назначений, %
Актемра	Tocilizumab	15,18±2,64%
Кевзара	Sarilumab	4,68±2,80%
Кинерет	Anakinra	2,79±2,82%
Артлегиа	Olokizumab	5,58±2,78%
Илсира	Levilimab	6,32±2,77%
Эфлейра	Netakimab	4,35±2,80%
Яквинус	Tofacitinib	10,18±2,71%
Олумиант	Baricitinib	24,14±2,49%

Дексаметазон	Dexamethasone	29,64±2,40%
Дексазон	Dexamethasone	4,76±2,79%
Метипред	Methylprednisolone	23,97±2,49%
Метилпреднизолон	Methylprednisolone	13,88±2,65%
Преднизолон	Prednisolon	31,77±2,36%

Среди антикоагулянтов назначали ривароксабан, фондапаринукс, надропарин кальция, эноксапарин натрия, гепарин, аликсабан, парнапарин натрия, анфибра (Таблица 15).

Таблица 15. Доля различных антикоагулянтов в ковид-госпиталях при монотерапии и комбинированной антикоагулянтной терапии

Торговое наименование	Действующее вещество	Монотерапия	Комбинированная терапия (первый препарат)	Комбинированная терапия (дополнительный препарат)	Частота в структуре врачебных назначений, %
Ксарелто	Rivaroxaban	17,82±2,59%	6,40±2,77%	3,04±2,82%	27,26±2,44%
Аркистра	Fondaparinux sodium	10,10±2,71%	4,60±2,79%	1,64±2,83%	16,34±2,62%
Фраксипарин	Nadroparin calcium	13,71±2,66%	5,17±2,78%	3,37±2,81%	22,25±2,52%
Клексан	Енохепарин sodium	15,35±2,63%	2,30±2,83%	4,35±2,78%	22,00±2,53%
Анфибра	Енохепарин sodium	-	6,40±2,77%	-	6,40±2,77%
Гепарин	Heparin	35,39±2,30%	5,09±2,79%	2,13±2,94%	42,61±2,17%
Эликвис	Arixaban	-	-	5,09±2,29%	5,09±2,79%
Флюксум	Parnaparin sodium	0,49±0,9%	1,40±2,84%	0,41±2,85%	2,30±2,83%

Среди отхаркивающих и муколитических препаратов ацетилцистеин, амброксол и бромгексин (Таблица 16).

Таблица 16. Доля различных отхаркивающих муколитических препаратов в ковид-госпиталях при монотерапии и комбинированной антикоагулянтной терапии

Торговое наименование	Действующее вещество	Монотерапия	Комбинированная терапия (первый препарат)	Комбинированная терапия (дополнительный препарат)	Частота в структуре врачебных назначений, %
Ацетилцистеин	Acetylcysteine	13,14±2,67%	10,34±2,71%	11,49±2,69%	34,97±7,03%
Флуимуцил	Acetylcysteine	3,61±2,8%	5,42±2,78%	3,86±2,80%	12,89±2,67%
Амброксол	Ambroxol	16,83±2,61%	20,36±2,55%	3,53±2,81%	40,2±2,20%
Амброгексал	Ambroxol	4,60±2,79%	5,01±2,79%	1,07±2,85%	10,68±2,70%
Бромгексин	Bromhexine	-	-	1,56±2,84%	1,56±2,84%

Таким образом, на данном этапе исследования были определены основные группы ЛП, которые используются для лечения COVID-19 в различных ковид-госпиталях.

3.4. Сравнительная оценка использования лекарственных препаратов в ковид-госпиталях

На следующем этапе было проведено исследование структуры потребления ЛП в различных ковид-госпиталях с целью подтверждения гипотезы о различиях в схемах лечения и отсутствия единого подхода.

Каждому ковид-госпиталю был присвоен номер: ковид-госпиталь 1, ковид-госпиталь 2, ковид-госпиталь 3

3.4.1. Сравнительная оценка использования антибактериальных лекарственных препаратов в ковид-госпиталях

В ковид-госпитале 1 $92,3 \pm 1,36\%$ пациентов, получали антибактериальные ЛП. Наибольшую долю по объему потребления заняли левофлоксацин ($41,2 \pm 2,62\%$), кларитромицин ($26,1 \pm 2,33\%$), моксифлоксацин ($17,9 \pm 2,04\%$), цефтриаксон ($14,7 \pm 1,88\%$), азитромицин ($12,4 \pm 1,75\%$), амоксициллин+клавулановая кислота (для перорального применения) ($10,6 \pm 1,63\%$), ампициллин+сульбактам ($5,05 \pm 1,16\%$) и амоксициллин+клавулановая кислота (для парентерального применения) ($1,8 \pm 0,70\%$).

В ковид-госпитале 2 наблюдалась схожая структура потребления. Около $83 \pm 1,86\%$ пациентов получали антибактериальную терапию. Наибольшую долю занял также левофлоксацин ($56,3 \pm 2,70\%$), однако назначение кларитромицина и азитромицина регистрировалось только в $8,6 \pm 1,52$ и $5,4 \pm 1,23\%$ случаях соответственно, в то время как доля цефтриаксона была выше и составила $27,4 \pm 2,42\%$. Назначение защищенных аминопенициллинов также регистрировалось редко: амоксициллин+клавулановая кислота (для парентерального применения) – $7,2 \pm 1,28\%$, ампициллин+сульбактам – $4 \pm 0,97\%$. Назначение амоксициллина+клавулановой кислоты в лекарственной форме для парентерального применения не отмечено.

В ковид-госпитале 3 зарегистрировано наименьшее количество пациентов, получавших антибактериальные ЛП ($42,1 \pm 2,38\%$). Основным антибактериальным ЛП была амоксициллин+клавулановая кислота ($38,6 \pm 2,35\%$). Назначение левофлоксацина регистрировалось в $3,5 \pm 0,88\%$ случаях (преимущественно пациентам с сахарным диабетом 2 типа).

Результаты сравнительной оценки использования антибактериальных препаратов в различных ковид-госпиталях представлена в таблице 17.

Таблица 17. Результаты сравнительного анализа структуры потребления антибактериальных препаратов

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов в (руб)	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов в (руб)	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов в (руб)
Левифлоксацин, раствор для инфузий	41,2±2,62 %	3 897,2 / 646 935,2	56,3±2,70 %	4 412,2 / 860 379	3,5±0,88%	2 263,4 / 27 160,8
Моксифлоксацин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	17,9±2,04 %	612,76 / 39 829,4	-	-	-	-
Кларитромцин, таблетки с	26,1±2,33	506,97 /	8,6±1,52%	460,17 /	-	-

продолжительным высвобождением покрытые пленочной оболочкой	%	53 515,75		16 814,61		
Азитромицин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	12,4±1,75 %	340,59 / 26 273,11	5,4±1,23%	653,44 / 14 326,02	-	-
Цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для инфузий	14,7±1,88 %	345,6 / 20 626,09	27,4±2,42 %	498,2 / 31 756,26	-	-
Амоксициллин+[Клавулановая кислота], таблетки покрытые пленочной оболочкой	10,6±1,63 %	278,74 / 11 995,85	-	-	-	-
Амоксициллин+[Клавулановая кислота], порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	1,8±0,70%	2 509,71 / 20 378,84	7,2±1,28%	2 345,23 / 68 555,76	38,6±2,35 %	1 385,36 / 293 039,65
Ампициллин+[Сульбактам], порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	5,05±1,16 %	3 420,1 / 70 122,31	4±0,97%	4 089,25 / 66 409,42	-	-

В ОРИТ ковид-госпиталя 1 наибольшую долю также занял левифлоксацин (67,3±5,14%). Доля кларитромицина составила 28,8±4,97%, амоксициллина+клавулановой 26,9±4,86%, ампициллина+сульбактама и имипенема+циластатина – по 23,08±4,62%, линезолида и цефтриаксона – по 11,5±3,50%, цефепима+ сульбактама и цефтазидима – по 9,6±3,23%, ванкомицина – 7,7±2,92%.

В ОРИТ ковид-госпиталя 2 также преобладало назначение левифлоксацина, его доля составила 74,6±2,93%. Вторым препаратом по доле назначения был цефтриаксон (34,8±5,32%). Среди других антибактериальных ЛП имипенем+циластатин назначался у 17,2±4,22% пациентов, ванкомицин у 10,2±3,38% пациентов. Назначение защищенных аминопенициллинов не отмечено.

В ОРИТ ковид-госпиталя 3 назначение левифлоксацина регистрировалось очень редко (6,4±2,16%), а назначение кларитромицина не регистрировалось вообще. Основными препаратами в ОРИТ были защищенные аминопенициллины(ампициллин+сульбактам – 54,6±4,40% амоксициллин+клавулановая кислота – 31,2±4,09%) и

цефоперазон+сульбактам – 14,2±3,08%. Назначение меропенема регистрировали у 32,4±4,13% пациентов, амикацина – у 26,2±3,88% пациентов. Среди других антибактериальных препаратов доля ко-тримоксазола составила 11,6±2,83%, колистиметата натрия – 8,6±2,47%, эртапенемаи цефепима+сульбактама – по 6,6±2,19%, ванкомицина – 5,2±1,96%, цефтазидима – 4,8±1,88%, линезолида – 3,4±1,60%, имипинема+циластатина – 1,2±0,96%.

Результаты сравнительной оценки использования антибактериальных препаратов в ОРИТ различных ковид-госпиталях представлена в таблице 18.

Таблица 18. Результаты сравнительного анализа структуры потребления антибактериальных препаратов в отделении реанимации и интенсивной терапии

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Левифлоксацин, раствор для инфузий	67,3±5,14 %	4 363,67 / 1 192 320	74,6%	2 363,7 / 593 714,18	6,4±2,16%	1 893,6 / 32 289,66
Кларитромцин, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой	28,8±4,97 %	139,98 / 16 367,58	-	-	-	-
Цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для инфузий	11,5±3,50 %	251,15 / 11 726,19	34,8	345,6 / 48 829,13	-	-
Амоксициллин+[Клавулановая кислота], порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	26,9±4,86 %	1 385,36 / 151 300,70	-	-	31,2±4,09 %	2 509,71 / 317 909,98
Ампициллин+[Сульбактам], порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	23,08±4,62 %	3 420,1 / 306 594,18	-	-	54,6±4,40 %	3 568,8 / 791 117,30
Имипенем+циластатин, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	23,08±4,62 %	11 791,08 / 1 102 008	17,2	9 500,4 / 663 431,93	1,2±0,96%	5 025,58 / 24 484,62
Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	3,6	1 246,47 / 18 218,41	-	-	32,4±4,13 %	2 797,9 / 368 046,95
Эртапенем, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	-	-	-	-	6,6±2,19%	5 613,72 / 150 425,24
Линезолид, раствор для инфузий	11,5±3,50 %	14 537,51 / 678 732,53	-	-	3,4±1,60%	13 566 / 187 265,06

Цефепим+Сульбактам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	9,6±3,23%	1786,36 / 69 625,16	-		6,6±2,19%	4 629,64 / 312 019,21
Цефоперазон+[Сульбактам], порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	1,3±1,24%	3 665,34 / 19 345,66	-		14,2±3,08 %	4 825,36 / 82 282,03
Цефтазидим, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	9,6±3,23%	1 773,8 / 69 135,62	-		4,8±1,88%	2 022,13 / 39 407,26
Ванкомицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь	7,7±2,92%	1 278,75 / 39 976,28	10,2	3 291 / 136 286,89	5,2±1,96%	2 010 / 40 803
Амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	-		-		26,2±3,88 %	507,68 / 54 002,93
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], таблетки	-		-		11,6±2,83 %	42,93 / 2 021,83
Колистиметат натрия для приготовления раствора для ингаляций	-		-		8,6±2,47%	896,2 / 31 291,72

3.4.2. Сравнительная оценка использования иммунодепрессантов в ковид-госпиталях.

Назначение иммунодепрессантов в ковид-госпитале 1 отмечено у 13,7±1,75% пациентов, среди которых наибольшую долю занял тоцилизумаб (8,2±1,40%). Доля сарилумаба составила 5,5±1,16%. Также регистрировалось назначение ингибиторов янус-киназы 1,2 барицитиниба и тофацитиниба (3,6±0,95% и 2,8±0,84% соответственно).

В ковид-госпитале 2 доля пациентов, которым назначали иммунодепрессанты, была выше и составила 26,1±2,17%. Основными ЛП были тоцилизумаб и тофацитиниб, назначение которых регистрировали у 20,8±2,01% и 5,3±1,11% пациентов.

В ковид-госпитале 3 у 36,6±2,32% пациентов регистрировали назначение иммунодепрессантов, среди которых преобладало назначение ингибиторов янус-киназы 1,2. Так, доля пациентов, получающих барицитиниб, составила 21,2±1,97%, тофацитиниба 10,6±1,48% пациентов. Среди ингибиторов интерлейкинов также назначали только тоцилизумаб, доля которого составила 12,4±1,59%.

Результаты сравнительной оценки использования иммунодепрессантов различных ковид-госпиталях представлена в таблице 19.

Таблица 19. Результаты сравнительного анализа структуры потребления иммунодепрессантов

	Ковид-госпиталь 1	Ковид-госпиталь 2	Ковид-госпиталь 3
--	-------------------	-------------------	-------------------

Лекарственный препарат	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Тоцилизумаб	8,2±1,40%	78 791,96 / 2 623 141,93	20,8±2,01%	78 791,96 / 6 653 823,43	12,4±1,59%	78 791,96 / 3 966 702
Сарилумаб	5,5±1,16%	118 689,35 / 356 068,07	-	-	-	-
Барицитиниб	3,6±0,95%	17 378 / 253 996,84	-	-	21,2±1,97%	16 103,57 / 1 386 066,
Тофацитиниб	2,8±0,84%	11 272,49 / 128 145	5,3±1,11%	-	10,6±1,48%	10 386, 92 / 447 011,48

В ОРИИТ ковид-госпиталя 1 17,3±4,15% пациентов получали иммунодепрессанты. Основными ЛП был также тоцилизумаб (13,4±3,73%) и сарилумаб (3,9±2,12%). Назначение ингибиторов янус-киназ 1,2 не отмечено.

В ОРИИТ ковид-госпиталя 2 доля пациентов, которым назначали иммунодепрессанты, была выше (41,2±5,50%). Ассортимент ЛП также был шире. Наибольшую долю занял тоцилизумаб (20,1±4,48%). Среди других ГИБП отмечалось назначение левелимаба (8,1±3,05%), олокизумаба (6,4±2,73%) и нетакимаб (4,4±2,29%). Назначение ингибиторов янус-киназ 1,2 регистрировалось у 36,8±5,39% пациентов, среди которых доля барицитиниба составила 12,4±3,68%, тофацитиниба – 24,2±4,78%.

В ОРИИТ ковид-госпиталя 3 назначение иммунодепрессантов зарегистрировано у 38,5±4,30% пациентов. Среди ингибиторов ГИБП наибольшую долю также занял тоцилизумаб (16,3±3,26%), доля левелимаба и олокизумаба составила 4,6±1,85% и 4,8±1,88% соответственно. У 10±2,65% пациентов регистрировали назначение анакинры, у 2,8±1,45% левелимаба. Назначение ингибиторов янус-киназ 1,2 регистрировалось у 11,2±2,78% пациентов, среди которых доля барицитиниба составила 8,1±2,41%, тофацитиниба – 3,1±1,53%.

Результаты сравнительной оценки использования иммунодепрессантов в ОРИИТ в различных ковид-госпиталях представлена в таблице 20.

Таблица 20. Результаты сравнительного анализа структуры потребления иммунодепрессантов в отделении реанимации и интенсивной терапии

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Тоцилизумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий	13,4±3,73%	91 126,34 / 1 003 847,76	20,1±4,48%	95 428,36 / 1 553 669,12	16,3±3,26%	102 232,36 / 1 349 773,84
Сарилумаб, раствор для подкожного введения	3,9±2,12%	89 017,01 / 281 204,73	-	-	-	-
Левелимаб, раствор для подкожного введения	-	-	8,1±3,05%	59 346,21 / 389 370,48	4,6±1,85%	56 283,42 / 209 712,02
Олоклизумаб, раствор для подкожного введения	-	-	6,4±2,73%	43 689,23 / 226 531,62	4,8±1,88%	46 759,21 / 181 799,81
Нетакимаб, раствор для	-	-	4,4±2,29%	20 363,63 / 72 575,98	-	-

подкожного введения						
Анакинра, раствор для подкожного введения	-	-	-	-	2,8±1,45%	7 136,36 / 16 185,26
Барицитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	-	-	12,4±3,68%	8 051,78 / 80 872,07	8,1±2,41%	11 272,49 / 102 264,02
Тофациитиниб, таблетки покрытые пленочной оболочкой	-	-	24,2±4,78%	5 636,24 / 110 481,57	3,1±1,53%	6 441,42 / 42 262,15

3.4.3. Сравнительная оценка использования глюкокортикостероидов в ковид-госпиталях.

В ковид-госпитале 1 назначение ГКС регистрировалось у 29,4±2,32% пациентов. Всем пациентам назначали дексаметазон для парентерального применения.

В ковид-госпитале 2 доля пациентов, которым назначали ГКС, была выше и составила 64,1±2,38%. Основным ЛП был дексаметазон, доля которого составила 44,6±2,46%, доля метилпреднизолона составила 14,8±1,76%. Также 26±2,17% пациентов получали преднизолон в таблетках.

В ковид-госпитале 3 у 56,2±2,39% пациентов регистрировали назначение ГКС. Доля дексаметазона составила 34,1±2,29%, метилпреднизолона – 8,7±1,36%. Преднизолон в таблетках получали 26,3±2,12% пациентов, метилпреднизолон в таблетках – 13,3±1,64%.

Результаты сравнительной оценки использования ГКС в различных ковид-госпиталях представлена в таблице 21.

Таблица 21. Результаты сравнительного анализа структуры потребления глюкокортикостероидов

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Дексаметазон, раствор для инъекций, 4 мг/мл, 1 мл	29,4±2,32%	256,2 / 42 517,45	44,6±2,46%	272,8 / 67 505,13	34,1±2,29%	236,98 / 33 578,64
Метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения			14,8±1,76%	961,47 / 56 992,09	8,7±1,36%	1 302,76 / 45 883,21
Метилпреднизолон	-	-			13,3±1,64%	449,3 /
таблетки, 4 мг						24 261,3
Преднизолон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	-		26±2,17%	234,2 / 24 722,15	26,3±2,12%	267,3 / 28 541,75

В ОРИТ ковид-госпиталя 1 28,8±4,97% пациентов получали ГКС. Основными ЛП был также дексаметазон, доля которого составила 23,07±4,62%. Назначение метилпреднизолона регистрировали у 11,5±3,50%. Назначения таблетированных форм метилпреднизолона и преднизолона не отмечено.

В ОРИТ ковид-госпиталя 2 доля пациентов, которым назначали ГКС, была выше и составила 41,8±5,51%. У 33,3±5,26% пациентов регистрировали назначение дексаметазона, у 11,3±3,53% метилпреднизолона. Доля таблетированных форм метилпреднизолона и преднизолона составила 25,6±4,87 и 33,4±5,27% соответственно.

В ОРИТ ковид-госпиталя 3 назначение ГКС зарегистрировано у 54,6±4,40% пациентов. Дексаметазон назначался 41,8±4,35% пациентов, метилпреднизолон 23,4±3,74% пациентам, таблетированные формы метилпреднизолона и преднизолона 33,2±4,16% и 41,5±4,35% пациентов соответственно.

Результаты сравнительной оценки использования ГКС в условиях ОРИТ различных ковид-госпиталях представлена в таблице 22.

Таблица 22. Результаты сравнительного анализа структуры потребления иммунодепрессантов в отделении реанимации и интенсивной терапии

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Дексаметазон, раствор для инъекций, 4 мг/мл, 1 мл	23,07±4,62%	153,49 / 2 868,22	33,3±5,26%	215,46 / 5 811,6	41,8±4,35%	278,8 / 9 439,61
Метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	11,5±3,50%	1 344 / 12 519,36	11,3±3,53%	933,66 / 8 545,78	23,4±3,74%	1 824 / 34 867,58
Метилпреднизолон таблетки	-	-	25,6±4,87%	225,5 / 4 675,96	33,2±4,16%	285,2 / 7 750,27
Преднизолон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения	-	-	33,4±5,27%	138,85 / 3 756,44	41,5±4,35%	126,96 / 4 267,76

3.4.4. Сравнительная оценка использования антикоагулянтов в ковид-госпиталях.

В ковид-госпитале 1 антикоагулянтная терапия назначалась 61,9±2,47% пациентам. Ривароксабан назначался 28,4±2,30% пациентам, надропарин кальция 19,7±2,02% пациентам, фондапаринукс натрия 16,9±1,91% пациентам, эноксапарин натрия 9,6±1,50%.

В ковид-госпитале 2 72,4±2,21% пациентов получали антикоагулянтную терапию. Однако регистрировалось только применение НМГ и НФГ. На долю НФГ пришлось 65,2±2,36% назначений. Доля надропарина кальция и эноксапарина натрия составила 8,4±1,37% и 7,6±1,31% соответственно.

В ковид-госпитале 3 также отмечалось назначение только НМГ и НФГ. Антикоагулянтная терапия была назначена 74,4±2,10% пациентов, среди которых 23,7±2,05% получали НФГ, 52,3±2,41% эноксапарин натрия и 18,6±1,88% надропарин кальция.

Таким образом, только в ковид-госпитале 1 не отмечено назначение НФГ, при этом только в ковид-госпитале 1, помимо НМГ, назначали синтетические антикоагулянты (Фондапаринукс натрия) и пероральные антикоагулянты (Ривароксабан).

Результаты сравнительной оценки использования антикоагулянтов в различных ковид-госпиталях представлена в таблице 23.

Таблица 23. Результаты сравнительного анализа структуры потребления антикоагулянтов

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Нефракционированный гепарин, раствор для внутривенного и подкожного введения, 5000 МЕ/мл, 1 мл	-	-	65,2±2,36%	742,14 / 196 453,36	23,7±2,05%	501,94 / 48 297,67
Ривароксабан, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 15 мг	28,4±2,30%	1 501,92 / 173 177,38	-	-	-	-
Надропарин кальция 2850 МЕ/0,3 мл	19,7±2,02%	3 523,61 / 281 825,37	8,4±1,37%	4 185,36 / 142 737,51	18,6±1,88%	4 044,32 / 305 410,86
Фондапаринукс натрия, раствор шприц 2,5 мг 0,5 мл	16,9±1,91%	9 268 / 635 914	-	-	-	-
Эноксапарин натрия, раствор для инъекций, 4000 анти-Ха МЕ/0.4 мл	9,6±1,50%	2 058,16 / 80 218,84	7,6±1,31%	1 913,52 / 59 043,57	52,3±2,41%	1 502,54 / 319 046,33

В ОриИТ ковид-госпиталя 1 основным ЛП был НФГ, доля которого составила 67,3±5,14%. Среди НМГ доля надропарин кальция составила 30,8±5,06%, доля эноксапарина натрия и парнапарина натрия по 9,6±3,23%. Среди пероральных антикоагулянтов на аликсабан пришлось 21,2±4,48% назначений, на ривароксабан 48,07±5,48%. Доля фондапаринукса натрия 7,7±2,92%.

В ОриИТ ковид-госпиталя 2 назначали эноксапарин натрия и надропарин кальция 36,9±5,39% и 42,2±5,52% пациентов соответственно.

В ОриИТ ковид-госпиталя 3 не отмечено назначения аликсабана и парнапарина натрия. Основными ЛП были НМГ. Доля эноксапарин натрия составила 54,2±4,40%, надропарина кальция 34,8±4,21%. Фондапаринукс натрия назначали 24,4±3,79% пациентам. Назначение НФГ регистрировалось в 14,2±3,08% случаях, ривароксабана 5,3±1,98%.

Результаты сравнительной оценки использования антикоагулянтов в условиях ОриИТ различных ковид-госпиталей представлена в таблице 24.

Таблица 24. Результаты сравнительного анализа структуры потребления антикоагулянтов в отделении реанимации и интенсивной терапии

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Нефракционированный гепарин, раствор для внутривенного и подкожного введения, 5000 МЕ/мл, 5 мл	67,3±5,14%	1 215,40 / 84 960,11	-	-	14,2±3,08%	606,83 / 11 895,08
Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг	48,07	1 509,95 / 58 792,47	-	-	5,3±1,98%	686,34 / 2 946,45
Надропарин кальция, раствор для инъекций 5700 МЕ/0,6 мл	30,8±5,06%	1 962,5	42,2±5,52%	2 940	34,8±4,21	5 045
Фондапаринукс натрия	7,7±2,92%	4 626,5 / 15 260,4	-	-	24,4±3,79%	6 477,1 / 128 013,40
Эноксапарин натрия, раствор для инъекций, 6000 анти-Ха МЕ/0.6 мл	9,6±3,23%	1 185,37 / 9 217,43	36,9±5,39%	1 989,99 / 59 478,81	54,2±4,40%	2 211,10 / 97 071,71
Парнапарин натрия, раствор для подкожного введения, 4250 анти-Ха МЕ/0.4 мл, 0.4 мл	9,6±3,23%	1 484,21 / 11 541,21	-	-	-	-
Апиксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг,	21,2±4,48%	386,4 / 6 635,26	-	-	-	-

3.4.5. Сравнительная оценка использования отхаркивающих и муколитических лекарственных препаратов в ковид-госпиталях.

В ковид-госпитале 1 отхаркивающие препараты и муколитики назначали 72,9±2,26% пациентам. Порядка 50±2,55% пациентам назначали амброксол, ацетилцистеин для перорального применения назначали 33,9±2,41% пациентам, ацетилцистеин для парентерального применения – 17,9±1,95%, бромгексин был назначен 8,7±1,43% пациентам.

В ковид-госпитале 2 назначение отхаркивающих препаратов и муколитиков регистрировалось у 62,1±2,40% пациентов. Основным препаратом был амброксол, назначение которого регистрировали у 60,3±2,42% пациентов, 7,6±1,31% пациентам назначали ацетилцистеин для перорального применения. Назначение бромгексина и ацетилцистеина для парентерального применения и бромгексина не регистрировалось.

В ковид-госпитале 3 также отмечалось назначение только ацетилцистеина для перорального применения и амброксола. 74,4±2,10% пациентов получали отхаркивающую и муколитическую терапию. Основным ЛП был также амброксол (69,9±2,21%), доля ацетилцистеина для перорального применения составила 8,2±1,32%.

Результаты сравнительной оценки использования отхаркивающих и муколитических лекарственных препаратов в различных ковид-госпиталях представлена в таблице 25.

Таблица 25. Результаты сравнительного анализа структуры потребления отхаркивающих и муколитических лекарственных препаратов

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Амброксол, таблетки, 30 мг	50±2,55%	159,55 / 32 388,65	60,3±2,42%	212,72 / 52 077,68	69,9±2,21%	213,49 / 60 587,18
Ацетилцистеин, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 600 мг	33,9±2,41%	117,63 / 16 189,89	7,6±1,31%	80,52 / 2 484,53	8,2±1,32%	70,58 / 2 349,74
Ацетилцистеин, раствор для инъекций и ингаляций, 100 мг/мл, 3 мл	17,9±1,95%	103,53 / 7 523,93	-	-	-	-
Бромгексин, таблетки, 8 мг	8,7±1,43%	147,90 / 5 224,12	-	-	-	-

В ОРИТ ковид-госпиталя 1 основными ЛП был ацетилцистеин для перорального применения и амброксол (раствор для приема внутрь) (92,3±2,92 и 59,6±5,38% соответственно). Назначение амброксола (таблетки) и бромгексина регистрировалось в 17,3±4,15 и 7,7±2,92% случаях соответственно.

В ОРИТ ковид-госпиталя 2 регистрировалось только назначение амброксола (раствор для приема внутрь) у 52,8±5,58% пациентов.

В ОРИТ ковид-госпиталя 3 основным ЛП также был амброксола (раствор для приема внутрь), назначение которого регистрировалось у 42,5±4,36% пациентов. Порядка 18,2±3,41% пациентов получали таблетированную форму амброксола. Назначение ацетилцистеина (раствор для инъекций и ингаляций) регистрировалось у 7,9±2,38% пациентов.

Назначение бромгексина регистрировалось только в ковид-госпитале 1.

Результаты сравнительной оценки использования отхаркивающих и муколитических лекарственных препаратов в условиях ОРИТ в различных ковид-госпиталях представлена в таблице 26.

Таблица 26. Результаты сравнительного анализа структуры потребления отхаркивающих и муколитических лекарственных препаратов в отделении реанимации и интенсивной терапии

Лекарственный препарат	Ковид-госпиталь 1		Ковид-госпиталь 2		Ковид-госпиталь 3	
	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов	Доля пациентов (%)	Средние затраты на 1 пациента (руб) / на группу пациентов
Амброксол, таблетки, 30 мг	17,3±4,15%	31,83 / 446,03	52,8±5,58%	17,14 / 733,04	18,2±3,41%	69,45 / 1 023,83
Амброксол, раствор для приема внутрь и ингаляций, 7.5 мг/мл, 4 мл	59,6±5,38%	162,04 / 7 822,64	-	-	42,5±4,36%	225,53 / 7 763,87
Ацетилицистеин, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 600 мг	92,3±2,92%	80,52 / 6 019,91	-	-	-	-
Ацетилицистеин, раствор для инъекций и ингаляций, 100 мг/мл, 3 мл	-	-	-	-	7,9±2,38%	154,39 / 987,94
Бромгексин, таблетки, 8 мг	7,7±2,92%	41,50 / 258,83	-	-	-	-

По результатам сравнительного анализа были выделены многочисленные различия в структуре потребления ЛП разных фармацевтических групп, что послужило причиной сравнения перечня ЛП, используемых в ковид-госпиталях с перечнем во ВМР.

3.5. Сравнительный анализ схем фармакотерапии в ковид-госпиталях и временных методических рекомендациях.

Результаты сравнительной оценки листов назначения ЛП в условиях COVID-госпиталей и ассортимента ВМР показали наличие существенных расхождений.

При сравнении перечня антибактериальных ЛП при нетяжелой ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями или принимавшими за последние 3 месяца АМП более 2 дней, или имеющих другие факторы риска, существенных расхождений во всех-ковид госпиталях не выявлено. Однако следует отметить, что назначение в ковид-госпитале 1 кларитромицина в 26,1±2,24% и азитромицина в 12,4±1,68% случаях для стартовой антибактериальной терапии не соответствует ВМР, так как эти ЛП не рекомендованы для пациентов с нетяжелой ВП.

При сравнении схем лечения у пациентов с тяжелой ВП в ОРИТ ковид-госпиталя 1 совпадения были обнаружены только в 32,43±5,13% случаях. В остальных случаях

преобладало назначение 3-х и более антибиотиков с различными схемами антибактериальной терапии. Основными ЛП, которые рекомендуются пациентам к назначению в ОРИИТ, согласно ВМР, являются ИЗП, назначение которых регистрировали только в $23,08 \pm 4,62\%$ случаях в ковид-госпитале 1. Также все схемы антибактериальной терапии в ОРИИТ включают схемы с использованием 2-х антибиотиков, тогда как в ковид-госпитале 1 в $59,2 \pm 5,39\%$ регистрировалось назначение более 2-х антибиотиков.

В ОРИИТ ковид-госпитала 2 схемы лечения в ОРИИТ совпадали со схемами, утвержденными в ОРИИТ только в $43,4 \pm 5,54\%$ случаях. Обращает на себя внимание полное отсутствие назначения ИЗП, который, согласно ВМР, является ЛП выбора для стартовой терапии. Назначение более 2-х антибиотиков регистрировалось в $22,2 \pm 4,64\%$ случаях.

В ОРИИТ ковид-госпитала 3 наблюдалось почти полное соответствие схем антибактериальной терапии ($92,3 \pm 2,35\%$).

Обращает на себя внимание, что во всех ковид-госпиталях использовали только тоцилизумаб (и сарилумаб в ковид-госпитале 1) для подавления чрезмерной реакции иммунной системы, которая может причинить серьезный вред здоровью, а также их редкое назначение. В дополнение к этим группам при приеме пациентов с легким/умеренным течением COVID-19 и факторами риска патологических изменений в легких, рекомендуется также назначение ингибиторов интерлейкина 17А (нетакимаб), антагониста рецептора ИЛ-6 – левилимаб, и антагониста рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β – анакинра. Также зарегистрировано редкое использование ингибиторов янус-киназ 1,2 (тофацитиниба или барицитиниба).

В большинстве случаев назначение данных препаратов регистрировалось за 1–2 дня до перевода в ОРИИТ. Проведенный анализ показал, что $92,2 \pm 0,76\%$ пациентов, которым назначались иммунодепрессанты, впоследствии были переведены в ОРИИТ, что позволяет сделать вывод об их назначении только пациентам с тяжелым течением заболевания, что не соответствует ВМР. В ВМР назначение данной группы ЛП рекомендуется при средней и среднетяжелой формах пневмонии с целью подавления гипервоспаления и предотвращения развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19.

При сравнении перечня ГИБП в ОРИИТ обращает на себя внимание использование только тоцилизумаба и сарилумаба в ковид-госпитале 1. В ОРИИТ ковид-госпитала 2 и ковид-госпитала 3 перечень ЛП шире.

Также, согласно ВМР, антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) у пациентов со среднетяжелым, тяжелым и критическим течением COVID-19 назначаются в сочетании с

ГКС. Однако данная комбинация была зарегистрирована только в $64,4 \pm 1,37\%$ случаях.

Назначение ГКС регистрировалось только у $34,62 \pm 1,36\%$ пациентов, в последующем переведенных в ОРИТ, что также говорит о том, что их назначали в основном пациентам с тяжелым течением, когда во ВМР рекомендуется их использование и при среднетяжелой форме заболевания.

Профилактическое назначение антикоагулянтов регистрировалось $62,79 \pm 1,38\%$, тогда как во ВМР назначение НМГ или фондапаринукса натрия, как минимум, в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам. При этом противопоказания к назначению (уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$) были только у $3,21 \pm 0,50\%$ пациентов. Среди всех пациентов, переведенных в ОРИТ, $17,31 \pm 1,08\%$ не были назначены антикоагулянты в профилактических дозах при поступлении.

Ввиду наличия расхождений был проведена экспертная оценка ЛП применяемых для лечения COVID-19 с целью формирования оптимального ЛП.

3.6. Экспертная оценка назначения лекарственных препаратов в медицинских организациях при оказании стационарной помощи

Ранее проведенный ретроспективный анализ медицинских карт и листов назначения позволил выявить значительные отличия в схемах лечения, отсутствие единого подхода, определяющего назначение лекарственных препаратов, что не позволяет на практике в полном объеме реализовать основной принцип – оказание качественной медицинской помощи.

С целью более детального анализа сделанного заключения были разработаны анкеты и проведено анкетирование специалистов ковид-госпиталей. (Приложение А)

Высшее медицинское образование имели 100% экспертов.

В зависимости от стажа работы были выделены следующие группы экспертов: стаж до 5 лет – 8 специалистов ($6,30 \pm 2,15\%$); свыше 5 до 10 лет – 58 специалистов ($45,67 \pm 4,42\%$); свыше 10 до 15 лет – 31 специалист ($24,41 \pm 3,81\%$); свыше 15 до 20 лет – 16 специалистов ($12,61 \pm 2,94\%$); свыше 20 лет – 14 специалистов ($11,01 \pm 2,77\%$) (Рисунок 8).



Рисунок 8. Распределение экспертов на группы в зависимости от стажа работы

В анонимном анкетировании приняли участие $11,14 \pm 2,79\%$ руководителей ковид-госпиталей (главные врачи и заместители главных врачей по медицинской части), в т. ч. $17,16 \pm 3,34\%$ - заведующих инфекционными отделениями ковид-госпиталей, $10,92 \pm 2,76\%$ - заведующих ОРИТ (Рисунок 9).

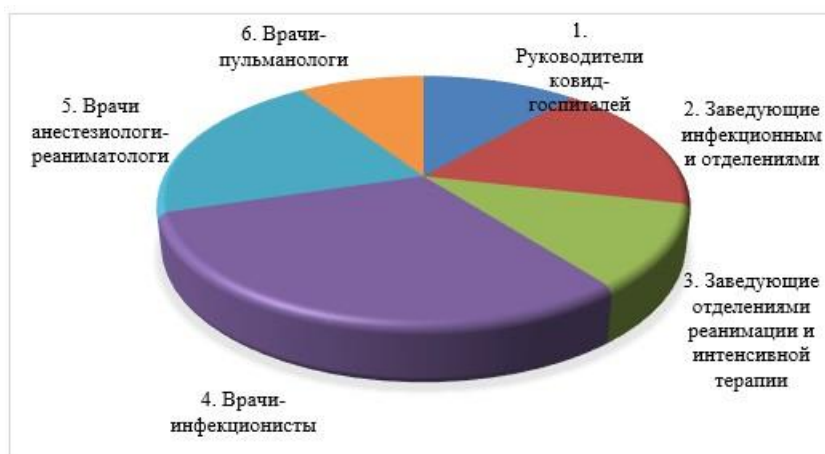


Рисунок 9. Структура экспертов, принявших участие в анкетировании

Самую значительную долю респондентов составляли врачи-инфекционисты – $30,84 \pm 4,09\%$. Это связано с тем, что изначально ковид-госпиталей создавались на базе инфекционных отделений МО. Кроме этого, в анкетировании приняли участие $20,37 \pm 3,57\%$ врачей-анестезиологов-реаниматологов, $9,57 \pm 2,61\%$ врачей-пульманологов.

Порядка $42,31 \pm 4,38\%$ опрошенных респондентов имели высшую квалификационную категорию по основной специальности, $32,20 \pm 4,14\%$ первую категорию, $14,20 \pm 3,09\%$ вторую и $11,29 \pm 2,80\%$ респондентов не имели категории.

Привлеченные для анкетирования имели научные степени: $7,20 \pm 2,29\%$ доктора медицинских наук, $28,40 \pm 4,00\%$ кандидаты медицинских наук. Также в анкетировании приняли участие 3 эксперта, являющихся профессорами кафедр ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 27 доцентов, 34 ассистента кафедр.

Среди привлеченных экспертов $57,00 \pm 4,39\%$ имели публикации, входящие в список ВАК, $35,8 \pm 4,25\%$ в журналах, индексируемых в Web of Science, $27,4 \pm 3,95\%$, в Scopus.

Порядка $28,4 \pm 4,00\%$ участников анкетирования принимали участие в международных конференциях, $39,20 \pm 4,33\%$ во всероссийских, $97,40 \pm 1,41\%$ в региональных конференциях.

На рисунке 10 представлено распределение специалистов экспертной группы по значениям коэффициентов компетентности.

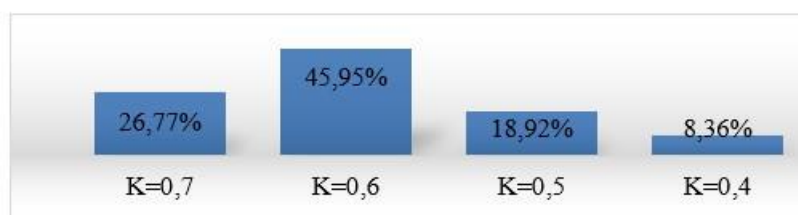


Рисунок 10. Распределение специалистов экспертной группы по коэффициентам компетентности.

Результаты исследования показали, что 14 специалистов ($11,02 \pm 2,77\%$) имеют весовой коэффициент компетентности $K=0,8$, суммовое значение их коэффициентов компетенции находится в диапазоне от 32,1 до 34,4 баллов.

34 специалиста ($26,77 \pm 3,92\%$) имеют значение коэффициента компетентности $K = 0,7$, суммовое значение их коэффициентов компетенции находится в диапазоне от 28,7 до 30,1 баллов.

Значение коэффициента компетентности $K = 0,6$ имеют 58 экспертов ($45,95 \pm 4,42\%$), суммовое значение коэффициента находится в пределах от 24,9 до 25,8 баллов.

Значение коэффициента компетентности $K = 0,5$ имеют 24 эксперта ($18,92 \pm 3,47\%$), суммовое значение коэффициента находится в пределах от 20,2 до 21,5 баллов.

Следовательно, больше половины экспертов ($74,01 \pm 3,89\%$) имеет среднюю величину коэффициента компетентности 27,21 баллов, что значительно 50% значения максимального количества баллов.

Таким образом, была сформирована высококомпетентная группа специалистов для проведения оценки влияния внешних факторов на обращение ЛП в МО.

Вопросы анкеты были сгруппированных в 5 блоков: 1 блок – вопросы, связанные с антибактериальной терапией внебольничной пневмонии; 2 блок – вопросы по антикоагулянтной и антиагрегантной терапии; 3 блок – вопросы по иммуносупрессивной

терапии; 4 блок – вопросы по глюкокортикоидной терапии; 5 блок – вопросы по муколитической терапии.

3.6.1. Анализ ответов экспертов

По результатам проведенного анкетирования получены следующие результаты.

1. Вопросы, связанные с антибактериальной терапией внебольничной пневмонии.

Согласно полученным данным 63,22±5,16% опрошенных отметили, что левофлоксацин является препаратом выбора. Основной причиной являются более дешевое применение и более удобный режим дозирования (2 раза в день для левофлоксацина и 4 раза в день для ИЗП). В то же время 20,69±3,43% экспертов отметили, что назначения левофлоксацина необходимо только для пациентов с сахарным диабетом II типа. Еще 28,74±4,85% указали цефтриаксон как препарат выбора для стартовой терапии среднетяжелой ВП, 24,14±4,58% опрошенных выбрали ИЗП.

Анализ мнений экспертов относительно антибактериальной терапии ВП в условиях ОРИТ показал схожую картину касательной ИЗП и левофлоксацина. Порядка 57,50±7,81% указали, что левофлоксацин является препаратом выбора за счет более низкой стоимости применения. Назначение ИЗП в качестве основной терапии выбрало 42,50±7,81% экспертов, 10,00±4,74% рекомендуют цефоперазон+сульбактам как препарат выбора.

Среди антибактериальных препаратов, которые эксперты указали как альтернативу, 60,00±7,74% выбрали имипенем+циластатин, в то время как 22,50±6,60% экспертов указали, что отказались от данного ЛП в пользу меропенема.

Среди антибактериальных препаратов, которые по мнению экспертов используются редко, 27,50±7,06% экспертов указали амикацин, 77,50±6,60% цефепим+сульбактам, 12,50±5,22% колистемат натрия, 82,50±6,00% линезолид.

Более подробные результаты сравнительного анализа ответов по антибактериальной терапии представлены в таблице 27.

Таблица 27. Результаты анализа ответов респондентов на вопросы, связанные с антибактериальной терапией внебольничной пневмонии

Ответы	Группа врачей отделений ковид-госпиталей (n=87)	Группа врачей ОРИТ (n=40)	Критерий Пирсона (χ^2), уровень значимости (p)
<i>Левофлоксацин, раствор для инфузий</i>			
Не назначается	0	0	
Назначается, но редко	16,09±3,93%	12,50±5,22%	$\chi^2=0,07$ p= 0.7954
Назначается, но является альтернативным препаратом.	20,69±3,43%	30,00±7,24%	$\chi^2=1,32$ p= 0.2512
Назначается, -препарат выбора	63,22±5,16%	57,50±7,81%	$\chi^2=0,38$ p= 0.5386
<i>Амоксициллин+ [Клавулановая кислота], раствор для внутривенного введения</i>			

<i>Ампициллин+[Сульбактам], раствор для внутривенного и внутримышечного введения</i>			
Не назначается	0	0	
Назначается, но редко	18,39±4,15%	0	$\chi^2=6,83$ p= 0.0090
Назначается, но является альтернативным препаратом.	57,47±5,30%	57,50±7,81%	$\chi^2=0,00$ p= 0.9976
Назначается-препарат выбора	24,14±4,58%	42,50±7,81%	$\chi^2=10,76$ p= 0.0010
<i>Цефтриаксон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения</i>			
Не назначается	0	0	
Назначается, но редко	71,26±4,85%	77,50±6,60%	$\chi^2=0,54$ p= 0.4610
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	22,50±6,60%	$\chi^2=17,79$ p= 0.0000
Назначается-препарат выбора	28,74±4,85%	0	$\chi^2=12,55$ p= 0.0004
<i>Цефоперазон+[Сульбактам], раствор для внутривенного и внутримышечного введения</i>			
Не назначается	0	72,50±7,06%	$\chi^2=77,68$ p= 0.0000
Назначается, но редко	0	0	
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	17,50±6,00%	$\chi^2=5,36$ p= 0.0236
Назначается-препарат выбора	0	10,00±4,74%	$\chi^2=6,00$ p= 0.0143
<i>Импенем+Циластатин, раствор для внутривенного введения</i>			
Не назначается	83,91±3,93%	22,50±6,60%	$\chi^2=56,91$ p= 0.0000
Назначается, но редко	16,09±3,93%	17,50±6,00%	$\chi^2=0,00$ p= 0.9532
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	60,00±7,74%	$\chi^2=60,51$ p= 0.0000
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Меропенем, раствор для внутривенного введения</i>			
Не назначается	0	17,50±6,00%	$\chi^2=12,93$ p= 0.0003
Назначается, но редко	0	60,00±7,74%	$\chi^2=60,51$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	22,50±6,60%	$\chi^2=17,79$ p= 0.0000
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Амикацин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения</i>			
Не назначается	0	57,50±7,81%	$\chi^2=57,27$ p= 0.0000
Назначается, но редко	0	27,50±7,06%	$\chi^2=25,42$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	15,00±5,64%	$\chi^2=8,26$ p= 0.0000
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Цефепим+Сульбактам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения</i>			
Не назначается	0	22,50±6,60%	$\chi^2=17,79$ p= 0.0000
Назначается, но редко	0	77,50±6,60%	$\chi^2=8,26$ p= 0.0041
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	0	
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Колистиметат натрия, раствор для ингаляций</i>			
Не назначается	0	67,50±7,40%	$\chi^2=70,60$ p= 0.0000

Назначается, но редко	0	12,50±5,22%	$\chi^2=8,26$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	20,00±6,32%	$\chi^2=15,34$ p= 0.0001
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Линезолид, раствор для инфузий</i>			
Не назначается	0	10,00±4,74%	$\chi^2=6,00$ p= 0.0027
Назначается, но редко	0	82,50±6,00%	$\chi^2=92,73$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	7,50±4,16%	$\chi^2=0,83$ p= 0.0505
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Ванкомицин, раствор для инфузий и приема внутрь</i>			
Не назначается	0	52,50±7,89%	$\chi^2=50,99$ p= 0.0000
Назначается, но редко	0	47,50±7,89%	$\chi^2=44,93$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	0	
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Цефтазидим, раствор для внутривенного введения</i>			
Не назначается	0	67,50±7,40%	$\chi^2=70,60$ p= 0.0000
Назначается, но редко	0	32,50±7,40%	$\chi^2=38,14$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	0	
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Эртапенем, раствор для внутривенного и внутримышечного введения</i>			
Не назначается	0	82,50±6,00%	$\chi^2=92,73$ p= 0.0000
Назначается, но редко	0	17,50±6,00%	$\chi^2=12,93$ p= 0.0003
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	0	
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], таблетки</i>			
Не назначается	0	77,50±6,60%	$\chi^2=92,73$ p= 0.0000
Назначается, но редко	0	15,00±5,64%	$\chi^2=10,57$ p= 0.0012
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	7,50±4,16%	$\chi^2=0,83$ p= 0.0505
Назначается-препарат выбора	0	0	$\chi^2=0,83$ p= 0.0505

2. Вопросы по антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Вторая группа вопросов затрагивала осуществление назначения антикоагулянтных ЛП.

ЛП выбора, рекомендуемым к назначению пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением, является НФГ (48,28±5,35%экспертов). Однако 16,10±3,94%экспертов указали эноксапарин натрия, надропарин кальция, 14,94±3,82%- ривароксабан, при этом НФГ

указали как препарат, который не назначается пациентам данной группы (26,44±4,72% опрошенных).

При оценке антикоагулянтов, используемых у пациентов, переведенных в ОРИТ НМГ, (надропарин кальция, эноксапарин натрия) и фондапаринукс натрия были указаны как препараты выбора у 82,50±6,00% и 47,50±7,89% экспертов соответственно, тогда как НФГ был указан как альтернативный препарат у 52,50±7,89% экспертов.

Более подробные результаты сравнительного анализа ответов по антикоагулянтной терапии представлены в таблице 28.

Таблица 28. Результаты статистического анализа ответов антикоагулянтной терапии

Ответы	Группа врачей отделений ковид-госпиталей (n=87)	Группа врачей ОРИТ (n=40)	Критерий Пирсона (χ^2), уровень значимости (p)
<i>Гепарин, раствор для внутривенного и подкожного введения</i>			
Не назначается	26,44±4,72%	0	$\chi^{2*}=11,19$ p= 0.0008
Назначается, но редко	11,49±3,41%	12,50±5,22%	$\chi^2=0,05$ p= 0.9404
Назначается, но является альтернативным препаратом.	13,79±3,69%	52,50±7,89%	$\chi^2=19,38$ p= 0.0000
Назначается, препарат выбора	48,28±5,35%	35,00±7,54%	$\chi^2=0,76$ p= 0.3845
<i>Низкомолекулярные гепарины (Надропарин кальция, раствор для инъекций, Эноксапарин натрия, раствор для инъекций)</i>			
Не назначается	0	0	
Назначается, но редко	0	0	
Назначается, но является альтернативным препаратом.	83,90±3,94%	17,50±6,00%	$\chi^{2*}=51,84$ p= 0.0000
Назначается-препарат выбора	16,10±3,94%	82,50±6,00%	$\chi^{2*}=51,84$ p= 0.0000
<i>Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой</i>			
Не назначается	29,89±4,90%	62,5±7,65%	$\chi^2=12,13$ p= 0.0015
Назначается, но редко	55,17±5,33%	30,00±7,24%	$\chi^2=6,97$ p= 0.0083
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	7,50±4,16%	$\chi^{2*}=92,73$ p= 0.0000
Назначается-препарат выбора	14,94±3,82%	0	$\chi^{2*}=0,83$ p= 0.0505
<i>Фондапаринукс натрия, раствор</i>			
Не назначается	82,76±4,04%	0	$\chi^{2*}=73,11$ p= 0.0000
Назначается, но редко	10,34±3,26%	20,00±6,32%	$\chi^{2*}=1,45$ p= 0.2287
Назначается, но является альтернативным препаратом.	6,90±2,71%	32,50±7,40%	$\chi^{2*}=12,18$ p= 0.2225
Назначается-препарат выбора	0	47,50±7,89%	$\chi^{2*}=44,93$ p= 0.0000

С целью визуализации полученных результатов анализа ответов на вопросы, затрагивающие антикоагулянтную и антиагрегантную терапию была построена диаграмма распределения, еще раз подтверждающая выявления различия (Рисунок 11).



Рисунок 11. Диаграмма распределения ответов на вопросы по антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в инфекционном отделении.

3. Вопросы по иммуносупрессивной терапии

Анализ полученных ответов касаясь ЛП, используемых для иммуносупрессивной терапии, показал, что тоцилизумаб был единственным ЛП, который некоторые эксперты отметили, как препарат выбора, назначаемый пациентам со среднетяжелым или тяжелым течением ($24,14 \pm 4,58\%$).

Среди ЛП, которые рекомендованы к назначению у пациентов со среднетяжелым течением, но являются альтернативой, олокизумаб был отмечен у $6,89 \pm 2,71\%$ экспертов, левилимаб - у $18,39 \pm 4,15\%$, анакинра – у $11,49 \pm 3,41\%$, сарилумаб - у $19,54 \pm 4,25\%$ экспертов. При оценке ответов, касаясь ингибиторов семейства янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб), $49,43 \pm 5,36\%$ опрошенных экспертов указали их как альтернативный препарат, $16,09 \pm 3,93\%$ экспертов указали назначение данных ЛП как редкое, $34,48 \pm 5,09\%$ опрошенных указали, что назначение данных ЛП не рекомендуют.

При оценке результатов экспертов из ОРИТ также единственным препаратом выбора среди опрошенных оказался тоцилизумаб ($62,50 \pm 7,65\%$).

Среди альтернативных препаратов $17,50 \pm 6,00\%$ экспертов указали олокизумаб, $50,00 \pm 7,90\%$ экспертов указали левилимаб, $10,00 \pm 4,74\%$ - анакинру. Порядка $77,50 \pm 6,60\%$ опрошенных экспертов указали, что ингибиторы семейства янус-киназ не назначаются.

Стоит отметить, что около $36\pm 7,58\%$ опрошенных экспертов указали, что, по их мнению, назначение иммунодепрессантов в ОРИТ является неоправданным или бесполезным.

Более подробные результаты сравнительного анализа ответов по иммуносупрессивной терапии представлены в таблице 29.

Таблица 29. Результаты статистического анализа ответов респондентов на вопросы по иммуносупрессивной терапии

Ответы	Группа врачей отделений ковид-госпиталей (n=87)	Группа врачей ОРИТ (n=40)	Критерий Пирсона (χ^2), уровень значимости (p)
<i>Тоцилизумаб, раствор для инфузий</i>			
Не назначается	0	27,50±7,06%	$\chi^2=22,83$ p= 0.0000
Назначается, но редко	75,86±4,58%	0	$\chi^2=60,17$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	10,00±4,74%	$\chi^2=6,00$ p= 0.01413
Назначается-препарат выбора	24,14±4,58%	62,50±7,65%	$\chi^2=36,28$ p= 0.0000
<i>Олоклизумаб, раствор для подкожного введения</i>			
Не назначается	24,14±4,58%	32,50±7,40%	$\chi^2=0,98$ p= 0.3229
Назначается, но редко	68,97±4,95%	50,00±7,90%	$\chi^2=4,23$ p= 0.0398
Назначается, но является альтернативным препаратом.	6,89±2,71%	17,50±6,00%	$\chi^2=2,30$ p= 0.1295
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Левелимаб, раствор для подкожного введения</i>			
Не назначается	21,84±4,42%	32,50±7,40%	$\chi^2=1,65$ p= 0.1987
Назначается, но редко	59,77±5,25%	17,50±6,00%	$\chi^2=18,02$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	18,39±4,15%	50,00±7,90%	$\chi^2=13,48$ p= 0.0002
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Анакинра, раствор для подкожного введения</i>			
Не назначается	66,67±5,05%	80,00±6,32%	$\chi^2=2,36$ p= 0.1245
Назначается, но редко	21,84±4,42%	10,00±4,74%	$\chi^2=1,85$ p= 0.1734
Назначается, но является альтернативным препаратом.	11,49±3,41%	10,00±4,74%	$\chi^2=0,001$ p= 0.9560
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Сарилумаб, раствор для подкожного введения</i>			
Не назначается	72,41±4,79%	82,50±6,00%	$\chi^2=11,51$ p= 0.2190
Назначается, но редко	8,05±2,91%	17,50±6,00%	$\chi^2=1,63$ p= 0.2023
Назначается, но является альтернативным препаратом.	19,54±4,25%	0	$\chi^2=7,42$ p= 0.0065
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Тофацитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой</i> <i>Барцицитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой</i>			
Не назначается	34,48±5,09%	77,50±6,60%	$\chi^2=20,31$

			p= 0.0000
Назначается, но редко	16,09±3,93%	22,50±6,60%	$\chi^2=0,39$ p= 0.5333
Назначается, но является альтернативным препаратом.	49,43±5,36%	0	$\chi^2=7,42$ p= 0.0065
Назначается-препарат выбора	0	0	

С целью визуализации полученных результатов анализа ответов на вопросы по иммуносупрессивной терапии построены диаграммы распределения (Рисунок 12 и 13).

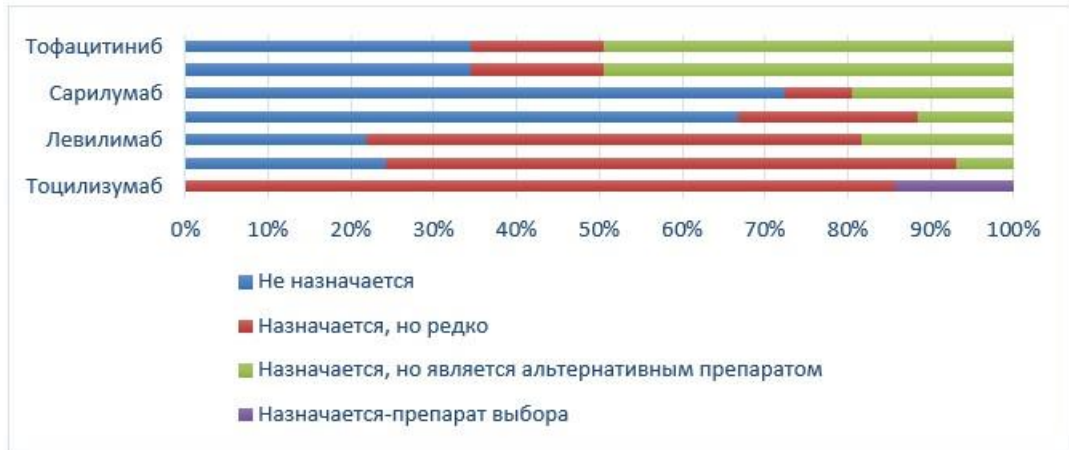


Рисунок 12. Диаграмма распределения ответов на вопросы иммуносупрессивной терапии экспертов из инфекционного отделения.



Рисунок 13. Диаграмма распределения ответов на вопросы по иммуносупрессивной терапии экспертов из ОРИИТ.

4. Вопросы по глюкокортикоидной терапии

При анализе полученных ответов относительно назначения ГКС пациентам со среднетяжелым течением обнаружено, что 60,92±5,23% и 65,52±5,09% опрошенных экспертов указали назначение метилпреднизолона и дексаметазон как редкое, однако 22,99±4,51% опрошенных указали метилпреднизолон, а 18,38±4,15% дексаметазон как препараты выбора для таких пациентов, но в меньших дозах, чем пациентам с тяжелым течением и переведенным в ОРИИТ. Назначение таблетированных форм преднизолона и

метилпреднизолона $13,79 \pm 3,69\%$ и $20,69 \pm 4,34\%$ опрошенных экспертов отметили, как альтернативу.

В условиях ОРиИТ 100% экспертов указали метилпреднизолон как препарат выбора, а дексаметазон как альтернативный препарат. Назначение таблетированных форм преднизолона и метилпреднизолона $92,50 \pm 4,16\%$ и $45,00 \pm 7,86\%$ опрошенных экспертов отметили, как редкое.

Более подробные результаты сравнительного анализа ответов по назначению ГКС представлены в таблице 30.

Таблица 30. Результаты статистического анализа ответов респондентов на вопросы по назначению глюкокортикостероидов

Ответы	Группа врачей отделений ковид-госпиталей (n=87)	Группа врачей ОРиИТ (n=40)	Критерий Пирсона (χ^2), уровень значимости (p)
<i>Метилпреднизолон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения</i>			
Не назначается	16,09±3,93%	0	$\chi^2=5,69$ p= 0.0171
Назначается, но редко	60,92±5,23%	0	$\chi^2=47,59$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	0	
Назначается-препарат выбора	22,99±4,51%	100%	$\chi^2=65,20$ p= 0.0000
<i>Дексаметазон, раствор для инъекций</i>			
Не назначается	9,20±3,09%	0	$\chi^2=2,52$ p= 0.1123
Назначается, но редко	65,52±5,09%	0	$\chi^2=44,94$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	6,90±2,71%	100%	$\chi^2=98,83$ p= 0.0000
Назначается-препарат выбора	18,38±4,15%	0	$\chi^2=6,83$ p= 0.0090
<i>Метилпреднизолон, таблетки, 4 мг</i>			
Не назначается	59,77±5,25%	55,00±7,86%	$\chi^2=0,26$ p= 0.6126
Назначается, но редко	26,44±4,72%	45,00±7,86%	$\chi^2=4,32$ p= 0.0377
Назначается, но является альтернативным препаратом.	13,79±3,69%	0	$\chi^2=4,59$ p= 0.0322
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Преднизолон, таблетки, 5 мг</i>			
Не назначается	27,59±4,79%	7,50±4,16%	$\chi^2=5,46$ p= 0.0195
Назначается, но редко	51,72±5,35%	92,50±4,16%	$\chi^2=18,17$ p= 0.0000
Назначается, но является альтернативным препаратом.	20,69±4,34%	0	$\chi^2=8,02$ p= 0.0046
Назначается-препарат выбора	0	0	

С целью визуализации полученных результатов анализа ответов на вопросы по глюкокортикостероидной терапии построена диаграммы распределения (Рисунок 14 и 15).

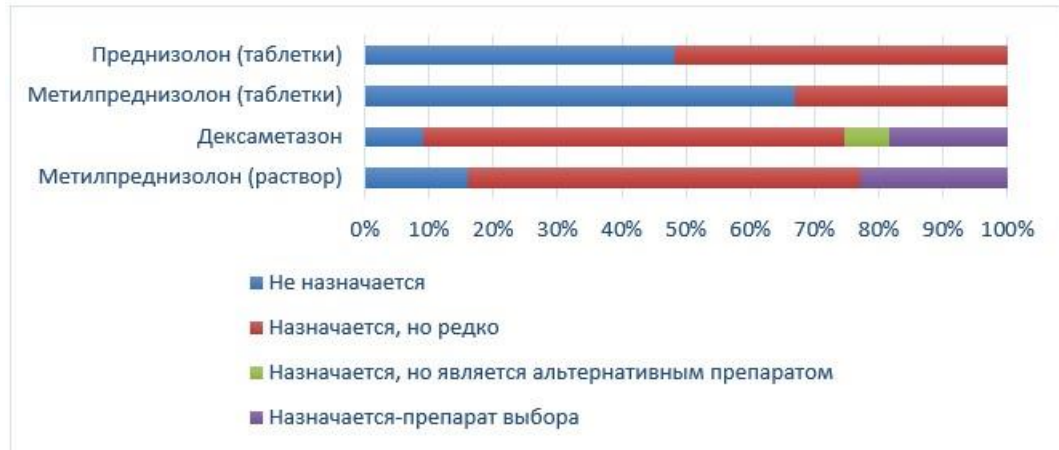


Рисунок 14. Диаграмма распределения ответов на вопросы глюкокортикостероидной терапии экспертов из инфекционного отделения.

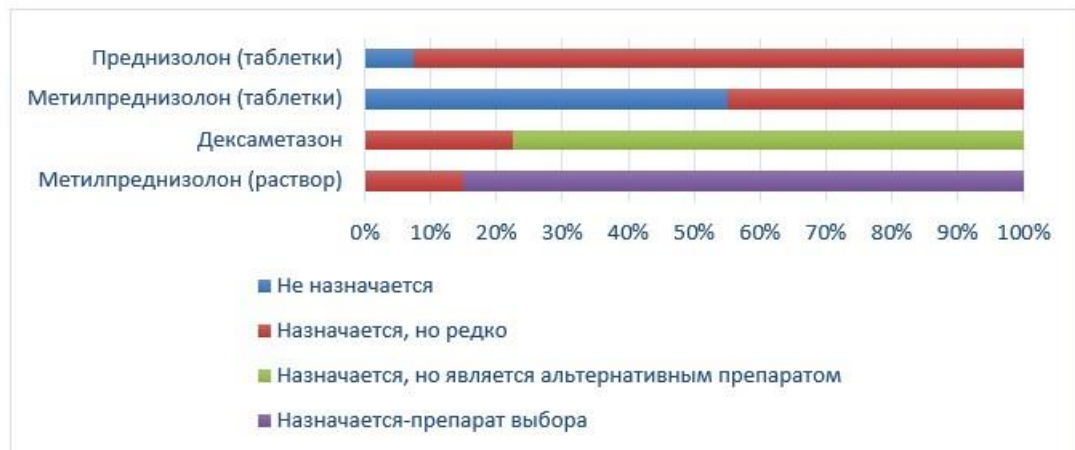


Рисунок 15. Диаграмма распределения ответов на вопросы глюкокортикостероидной терапии экспертов из ОРИИТ

5. Вопросы по муколитической терапии

При анализе полученных ответов относительно назначения ЛП для муколитической и отхаркивающей терапии в отделении обнаружено, что большинство экспертов ($72,41 \pm 4,79\%$) назначают амброксол с целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле, тогда как ацетилцистеин рекомендуется в качестве альтернативного препарата. При этом $37,93 \pm 5,20\%$ и $26,44 \pm 4,72\%$ экспертов указали назначение ацетилцистеина в форме раствора для инъекций и бромгексина как редкое.

В ОРИИТ в качестве ЛП выбора $95,00 \pm 3,44\%$ экспертов выбрали амброксол в форме раствора для приема внутрь и ингаляций. Ацетилцистеин в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь и бромгексин был отмечен у $65,00 \pm 7,54\%$ и $60,00 \pm 7,74\%$ экспертов как препараты, которые не назначаются в условиях ОРИИТ, при этом

17,50±6,00%экспертов указали, что назначение ацетилцистеина в форме раствора для инъекций и ингаляций является альтернативой.

Более подробные результаты сравнительного анализа ответов по назначению препаратов для муколитической терапии представлены в таблице 31.

Таблица 31. Результаты статистического анализа ответов респондентов на вопросы по назначению препаратов для муколитической терапии

Ответы	Группа врачей отделений ковид-госпиталей (n=87)	Группа врачей ОРиИТ (n=40)	Критерий Пирсона (χ^2),уровень значимости (p)
<i>Ацетилцистеин, порошок для приготовления раствора для приема внутрь</i>			
Не назначается	0	65,00±7,54%	$\chi^2=67,17$ p= 0.0000
Назначается, но редко	0	0	
Назначается, но является альтернативным препаратом.	72,41±4,79%	22,50±6,60%	$\chi^2=25,81$ p= 0.0000
Назначается-препарат выбора	27,59±4,79%	12,50±5,22%	$\chi^2=2,73$ p= 0.0982
<i>Ацетилцистеин, раствор для инъекций и ингаляций</i>			
Не назначается	62,07±5,20%	70,00±7,24%	$\chi^2=0,75$ p= 0.3854
Назначается, но редко	37,93±5,20%	12,50±5,22%	$\chi^2=7,28$ p= 0.0070
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	17,50±6,00%	$\chi^2=12,93$ p= 0.0003
Назначается-препарат выбора	0	0	
<i>Амброксол, таблетки</i>			
Не назначается	0	0	
Назначается, но редко	0	0	
Назначается, но является альтернативным препаратом.	27,59±4,79%	65,00±7,54%	$\chi^2=16,07$ p= 0.0001
Назначается-препарат выбора	72,41±4,79%	35,00±7,54%	$\chi^2=25,45$ p= 0.0000
<i>Амброксол, раствор для приема внутрь и ингаляций</i>			
Не назначается	93,10±2,71%	0	$\chi^2=98,93$ p= 0.0000
Назначается, но редко	6,90±2,71%	0	$\chi^2=1,57$ p= 0.2108
Назначается, но является альтернативным препаратом.	0	5,00±3,44%	$\chi^2=1,78$ p= 0.1819
Назначается-препарат выбора	0	95,00±3,44%	$\chi^2=113,45$ p= 0.0000
<i>Бромгексин, таблетки</i>			
Не назначается	62,07±5,20%	60,00±7,74%	$\chi^2=0,05$ p= 0.8239
Назначается, но редко	26,44±4,72%	40,00±7,74%	$\chi^2=2,37$ p= 0.1238
Назначается, но является альтернативным препаратом.	11,49±3,41%	0	$\chi^2=3,53$ p= 0.0602
Назначается-препарат выбора	0	0	

Анализ согласованности мнений экспертов был проведен путем расчёта непараметрического критерия Кендела (τ). Примеры расчета, оценка согласованности представлены в таблице 32.

Результаты анализа показали высокую степень согласованности мнений экспертов при $p \geq 0.05$.

Результаты проведенного исследования ассортимента ЛП используемых в ковид госпиталях на примере Самарской области; ЛП, указанных во ВМР; результаты проведения экспертной оценки убедительно показали необходимость разработки современной системы организации ЛО пациентов с COVID-19.

Предлагаемая системы ЛО должна строиться на основе оперативного и динамического анализа назначений ЛП пациентам на всех этапах оказания лекарственной помощи, особенно на госпитальном этапе; обеспечения преемственности оказания медицинской и лекарственной помощи на всех этапах ее оказания; мониторинга наличия необходимого ассортимента и резервных запасов ЛП в медицинских организация с целью оперативного их перераспределения; формирование единых подходов к оказанию лекарственной помощи на основе современных подходов к лечению коронавирусной инфекции, на основе анализа научных исследований, клинических рекомендаций, результатов мета-анализа,; разработки единых клинических рекомендаций с учетом накопленного передового опыта лечения COVID-19.

Оказание эффективной лекарственной помощи пациентам с COVID-19, невозможно без дополнительной профессиональной подготовки специалистов на основе современных образовательных технологий, обеспечивающих возможность социального дистанцирования и оперативного обучения значительного количества медицинских и фармацевтических специалистов; на основе разработки новых образовательных программ; формирования резерва медицинских и фармацевтических кадров, обладающих необходимыми компетенциями и имеющих возможность непрерывно совершенствовать свои знания в области профилактики, диагностики и лечения пациентов с COVID-19.

Таблица 32. Оценка согласованности мнений экспертов по величине коэффициента корреляции Кендела (τ)

	Э1	Э2	Э3	Э4	Э5	Э6	Э7	Э8	Э9	Э10	Э11	Э12	Э13	Э14	Э15	Э16	Э17	Э18	Э19
Э1	1,000	0,736	0,699	0,699	0,762	0,659	0,832	0,598	0,709	0,607	0,632	0,675	0,660	0,663	0,703	0,668	0,643	0,583	0,775
Э2	0,736	1,000	0,707	0,663	0,671	0,687	0,787	0,654	0,569	0,691	0,629	0,605	0,621	0,592	0,695	0,682	0,741	0,491	0,738
Э3	0,699	0,707	1,000	0,649	0,748	0,730	0,815	0,740	0,669	0,644	0,585	0,650	0,700	0,516	0,674	0,638	0,731	0,470	0,786
Э4	0,699	0,663	0,649	1,000	0,696	0,729	0,744	0,613	0,647	0,640	0,656	0,584	0,772	0,597	0,763	0,777	0,561	0,530	0,756
Э5	0,762	0,671	0,748	0,696	1,000	0,627	0,774	0,641	0,716	0,645	0,586	0,712	0,662	0,614	0,719	0,694	0,588	0,486	0,827
Э6	0,659	0,687	0,730	0,729	0,627	1,000	0,806	0,776	0,518	0,673	0,671	0,556	0,779	0,585	0,664	0,648	0,642	0,479	0,799
Э7	0,832	0,787	0,815	0,744	0,774	0,806	1,000	0,727	0,664	0,737	0,719	0,624	0,712	0,645	0,841	0,810	0,697	0,553	0,854
Э8	0,598	0,654	0,740	0,613	0,641	0,776	0,727	1,000	0,492	0,665	0,506	0,507	0,614	0,490	0,635	0,637	0,606	0,479	0,650
Э9	0,709	0,569	0,669	0,647	0,716	0,518	0,664	0,492	1,000	0,573	0,616	0,832	0,642	0,625	0,674	0,667	0,665	0,479	0,678
Э10	0,607	0,691	0,644	0,640	0,645	0,673	0,737	0,665	0,573	1,000	0,701	0,458	0,654	0,668	0,747	0,720	0,700	0,371	0,708
Э11	0,632	0,629	0,585	0,656	0,586	0,671	0,719	0,506	0,616	0,701	1,000	0,505	0,623	0,678	0,694	0,704	0,601	0,443	0,769
Э12	0,675	0,605	0,650	0,584	0,712	0,556	0,624	0,507	0,832	0,458	0,505	1,000	0,676	0,570	0,595	0,585	0,641	0,463	0,733
Э13	0,660	0,621	0,700	0,772	0,662	0,779	0,712	0,614	0,642	0,654	0,623	0,676	1,000	0,700	0,754	0,737	0,617	0,565	0,774
Э14	0,663	0,592	0,516	0,597	0,614	0,585	0,645	0,490	0,625	0,668	0,678	0,570	0,700	1,000	0,750	0,742	0,528	0,496	0,719
Э15	0,703	0,695	0,674	0,763	0,719	0,664	0,841	0,635	0,674	0,747	0,694	0,595	0,754	0,750	1,000	0,981	0,739	0,379	0,808
Э16	0,668	0,682	0,638	0,777	0,694	0,648	0,810	0,637	0,667	0,720	0,704	0,585	0,737	0,742	0,981	1,000	0,706	0,363	0,776
Э17	0,643	0,741	0,731	0,561	0,588	0,642	0,697	0,606	0,665	0,700	0,601	0,641	0,617	0,528	0,739	0,706	1,000	0,249	0,673
Э18	0,583	0,491	0,470	0,530	0,486	0,479	0,553	0,479	0,479	0,371	0,443	0,463	0,565	0,496	0,379	0,363	0,249	1,000	0,497
Э19	0,775	0,738	0,786	0,756	0,827	0,799	0,854	0,650	0,678	0,708	0,769	0,733	0,774	0,719	0,808	0,776	0,673	0,497	1,000
Э20	0,806	0,827	0,867	0,721	0,900	0,764	0,865	0,812	0,763	0,709	0,625	0,782	0,790	0,652	0,809	0,792	0,852	0,663	0,867
Э21	0,703	0,671	0,676	0,697	0,675	0,738	0,799	0,697	0,644	0,731	0,775	0,577	0,703	0,686	0,797	0,784	0,687	0,394	0,797
Э22	0,713	0,658	0,673	0,728	0,750	0,661	0,760	0,613	0,740	0,630	0,653	0,703	0,751	0,718	0,798	0,787	0,625	0,566	0,855
Э23	0,764	0,775	0,727	0,726	0,760	0,784	0,824	0,757	0,673	0,758	0,745	0,691	0,694	0,697	0,816	0,793	0,664	0,382	0,888
Э24	0,762	0,730	0,687	0,736	0,707	0,740	0,687	0,736	0,740	0,762	0,730	0,687	0,736	0,707	0,740	0,736	0,740	0,762	0,730
Э25	0,659	0,815	0,787	0,699	0,663	0,669	0,787	0,699	0,669	0,659	0,815	0,787	0,699	0,663	0,669	0,699	0,669	0,659	0,815

Э26	0,832	0,740	0,654	0,699	0,671	0,644	0,654	0,699	0,644	0,832	0,740	0,654	0,699	0,671	0,644	0,699	0,644	0,832	0,740
Э27	0,598	0,669	0,569	0,762	0,687	0,585	0,569	0,762	0,585	0,598	0,669	0,569	0,762	0,687	0,585	0,762	0,585	0,598	0,669
Э28	0,709	0,644	0,691	0,659	0,787	0,650	0,691	0,659	0,650	0,709	0,644	0,691	0,659	0,787	0,650	0,659	0,650	0,709	0,644
Э29	0,607	0,585	0,629	0,832	0,654	0,700	0,629	0,832	0,700	0,607	0,585	0,629	0,832	0,654	0,700	0,832	0,700	0,607	0,585
Э30	0,632	0,650	0,605	0,598	0,569	0,516	0,605	0,598	0,516	0,632	0,650	0,605	0,598	0,569	0,516	0,598	0,516	0,632	0,650
Э31	0,675	0,700	0,621	0,709	0,691	0,674	0,621	0,709	0,674	0,675	0,700	0,621	0,709	0,691	0,674	0,709	0,674	0,675	0,700
Э32	0,660	0,516	0,592	0,607	0,629	0,638	0,592	0,607	0,638	0,660	0,516	0,592	0,607	0,629	0,638	0,607	0,638	0,660	0,516
Э33	0,663	0,674	0,695	0,632	0,605	0,731	0,695	0,632	0,731	0,663	0,674	0,695	0,632	0,605	0,731	0,632	0,731	0,663	0,674
Э34	0,703	0,638	0,682	0,675	0,621	0,470	0,682	0,675	0,470	0,703	0,638	0,682	0,675	0,621	0,470	0,675	0,470	0,703	0,638
Э35	0,668	0,731	0,741	0,660	0,592	0,786	0,741	0,660	0,786	0,668	0,731	0,741	0,660	0,592	0,786	0,660	0,786	0,668	0,731
Э36	0,643	0,470	0,491	0,663	0,695	0,867	0,491	0,663	0,867	0,643	0,470	0,491	0,663	0,695	0,867	0,663	0,867	0,643	0,470
Э37	0,583	0,786	0,738	0,703	0,682	0,676	0,738	0,703	0,676	0,583	0,786	0,738	0,703	0,682	0,676	0,703	0,676	0,583	0,786

3.7. Выводы по главе 3

1. Определен среднестатистический портрет пациента по показателям: возраст ($56,93 \pm 14,85$), пол (женщины – $64 \pm 3,58\%$ мужчины – $36 \pm 4,45\%$), сопутствующие заболевания ($52,53 \pm 1,43\%$ пациентов имели артериальную гипертензию, $11,00 \pm 0,89\%$ – ишемическую болезнь сердца, $15,60 \pm 1,04\%$ – сахарный диабет II типа; $5,50 \pm 1,43\%$ – ожирение; $10,09 \pm 0,86\%$ – хронические заболевания почек, $16,51 \pm 1,06\%$ – заболевания желудочно-кишечного тракта), лабораторные показатели (средний уровень С-реактивного белка - $62,20 \pm 7,19$; средний уровень лейкоцитов - $5,69 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$; средний уровень лимфоцитов - $1,33 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$; средний уровень лактатдегидрогеназы - $266,44 \pm 10,57$ Ед/л; средний уровень эритроцитов - $4,78 \pm 0,06$; средний уровень тромбоцитов - $195,11 \pm 6,36$), процент поражения легких ($66,5 \pm 1,35\%$ - выраженность патологических изменений менее 25%, $20,6 \pm 1,16\%$ пациентов поражено 25-50% легких, у $8,3 \pm 1,08\%$ пациентов поражено 50-75% легких, у $4,6 \pm 1,43\%$ пациентов поражено более 75% легких) и средняя длительность госпитализации ($15,88 \pm 5,42$ дней; длительность госпитализации у пациентов, переведенных в ОРИТ - $21,33 \pm 8,24$ дней, средняя длительность нахождения в ОРИТ – $8,4 \pm 5,89$ дней).

2. Проведен сравнительный детальный анализ 15 версий ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», разработанных с учетом накопленных новых клинических данных и обобщения тактики лечения, а также с учетом мирового опыта.

3. Результаты анализа назначений ЛП в медицинских организациях позволили выявить существенные расхождения в ассортименте используемых ЛП. Различия были выявлены в тактиках фармакотерапии пациентов с COVID-19 в анализируемых ковид-госпиталях, а также различия в ассортименте фактически используемых ЛП и ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», что требует более детального изучения причин их возникновения и анализа эффективности используемых схем фармакотерапии.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ УПРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ОБЕСПЕЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

4.1. Целесообразность использования генно-инженерных биологических препаратов

ГИБП многими экспертами указывались как основные для лечения пациентов с признаками ЦШ. На сегодняшний день доступны ЛП с разными мишенями воздействия. Данные ЛП входят во ВМР, при этом характеризуются высокой стоимостью, поэтому на следующем этапе исследования была проведена оценка клинико-экономической эффективности использования ГИБП у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, находящихся на аппарате ИВЛ. В ходе ранее проведенных исследований было обнаружено, что применение данного режима терапии ассоциировано с увеличением затрат в общей популяции [73].

На первом этапе было рассчитано количество пациентов, которым, согласно ВМР, требуется назначение данных ЛП. За исследуемый период времени $9,11 \pm 0,82\%$ пациентов получили ГИБП.

Общую популяцию пациентов с КТ 3-4 и признаками ЦШ, переведенных в ОРИТ, составили преимущественно женщины (47,24%). Возраст пациентов был в диапазоне от 21 до 90 лет. Средний возраст пациентов составил $56,93 \pm 14,85$ ДИ [56,04–59,26]. У 67,22±3,17% регистрировали степень поражения легких КТ-3, а у 32,79±3,17% КТ-4. Основными симптомами, которые регистрировали у пациентов, были сухой кашель (60,01%), кашель с трудноотделяемой мокротой (36,54%), одышка (86,53%), сдавленность в грудной клетке (18,14%), потеря обоняния и вкуса (4,54%).

Среди сопутствующих заболеваний регистрировали артериальную гипертензию у 29,81% пациентов, ишемическую болезнь сердца у 7,58% пациентов, сахарный диабет II типа у 19,20% пациентов, ожирение у 6,57% пациентов, хронические заболевания почек у 22,74%.

У всех пациентов проводили лабораторный анализ крови, оценивали уровень СРБ и сатурации. Средний уровень числа лейкоцитов составил $2,57 \pm 1,07$, средний уровень СРБ – $81,29 \pm 2,64$ мг/л, а средний уровень сатурации – $88,00 \pm 2,20\%$.

Пациенты были разделены на 2 группы: пациенты в первой группе получали стандартную терапию без применения ГИБП (n=104), в то время как пациенты во второй группе к стандартной терапии дополнительно получали ГИБП (n=111) (Рисунок 16).

Пациентам во второй группе назначение ГИБП было впервые осуществлено в ОРИТ.

При анализе результатов между двумя группами пациентов не было отмечено статистически значимых различий по показателю «пол» ($\chi^2=0,00$ $p=0,9495$). Согласно полученным данным в первой и второй группах, доля женщин составила $47,47\pm 4,89\%$, $47,00\pm 4,67\%$ соответственно. Доля мужчин составила $52,53\pm 4,89\%$ в первой группе и $53\pm 4,67\%$ во второй.

Кроме того, средний возраст пациентов в двух группах существенно не отличался. Средний возраст пациентов в первой группе составил $59,61 \pm 1,38$ года и $57,60 \pm 1,24$ года во второй группе. Критерий Манна-Уитни $U=4,251$ при $p=0,495$, что подтверждает отсутствие статистически значимых различий по показателю "возраст".

Основными симптомами при поступлении у пациентов двух групп были: сухой кашель ($63,01\pm 4,73\%$ и $57,00\pm 4,63\%$ соответственно, $\chi^2=0,49$ $p=0,4817$), кашель с трудноотделяемой мокротой ($35,00\pm 4,67\%$ и $38,07\pm 4,54\%$, $\chi^2=3,31$, $p=0,0689$), одышка ($87,06\pm 3,29\%$ и $86,00\pm 3,24\%$, $\chi^2=0,00$ $p=0,9850$), сдавленность в грудной клетке ($17,00\pm 3,68\%$ и $19,27\pm 3,69\%$, $\chi^2=0,08$ $p=0,7829$), потеря обоняния и вкуса ($6,00\pm 2,32\%$ и $3,07\pm 1,61\%$, $\chi^2=0,98$ $p=0,3223$).

У пациентов двух групп регистрировали сопутствующие заболевания. Так $28,29\pm 4,41\%$ пациентов первой группы и $31,32\pm 4,34\%$ пациентов второй группы имели артериальную гипертензию ($\chi^2=0,18$ $p=0,6748$), $7,07\pm 2,51\%$ и $8,08\pm 2,55\%$ пациентов – ишемическую болезнь сердца ($\chi^2=0,00$ $p=0,9839$), $20,21\pm 3,93\%$ и $18,19\pm 3,61\%$ – сахарный диабет II типа ($\chi^2=0,16$ $p=0,6927$); $9,09\pm 2,81\%$ и $4,04\pm 1,84\%$ пациентов имели ожирение ($\chi^2=1,36$ $p=0,2436$); $22,23\pm 3,93\%$ и $23,24\pm 3,95\%$ – пациентов имели в анамнезе хронические заболевания почек ($\chi^2=0,02$ $p=0,8947$).

Анализ результатов КТ у пациентов со степенью поражения легких более 50% выявил следующие результаты: у $79,65\pm 3,94\%$ пациентов первой группы при переводе в ОРИТ регистрировали степень поражения легких КТ-3, а у $20,35\pm 3,82\%$ КТ-4. Во второй группе у $54,78\pm 4,66\%$ была зарегистрирована КТ-3, а у $45,22\pm 4,66\%$ – КТ-4 на момент назначения ГИБП.

У всех пациентов регистрировали лейкопению, повышение уровня СРБ и падение сатурации при переводе в ОРИТ. В первой группе уровень числа лейкоцитов составил $2,69\pm 0,31$, во второй группе – $2,44\pm 0,36$ ($U=5,231$ $p=0,384$), средний уровень СРБ у пациентов в первой и второй группах составил $83,39$ и $79,19$ мг/л соответственно ($U=3,892$ $p=0,513$), средний уровень сатурации 86 и 89% соответственно. Полученные результаты позволили сделать вывод, что у пациентов двух групп были признаки развития ЦШ.

Далее на основании полученных данных было построено дерево решений, предполагавшее, что поступивший в ОРИТ пациент с тяжелой формой COVID-19, КТ 3–4–

й степени и ЦШ, распределялся в различные группы респираторной поддержки. Среди пациентов первой группы $13,59 \pm 3,36\%$ были на ИВЛ, во второй группе $15,31 \pm 3,41\%$ находились на ИВЛ.



Рисунок 16. Древо решений возможного течения COVID-19 у пациентов без и после применения ГИБП

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОРИИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

Медицинские затраты на проведение ИВЛ рассчитывали согласно технологической карте (Таблица 33).

Таблица 33. Расходы на проведение искусственной вентиляции легких

Наименование услуги:	Ингаляция с ИВЛ до 5 часа						5/24 ч	
	Средняя длительность услуги:							Время работы (мин.)
1. Расходы на оплату труда основного персонала	оклад	Вредность	стаж	напряженность и эффективность	прочие выплаты	ИТОГО :		
Мед. персонал, принимающий непосредственное участие в лечении								
Врач-анестезиолог-реаниматолог	15 699,00						300,00	2 435,00
Медицинская сестра-анестезист	7 653,00						300,00	1 300,00
Санитар отделения ОРИТ	5 712,00						15,00	15,00
Итого								3 750,00
2. Начисления на з/плату (%) 30,2								
3. Расходы на приобретение материальных запасов	ед. изм.	частота назначения/применения	цена	количество	сумма			
Медикаменты:								
Севофлоран 250 мл	фл	1	9 475,93	0,55	5 211,76			
Мидазолам 5 мг/мл - 1 мл	амп	1	72,26	1	72,26			
Промедол 20 мг/мл - 1 мл	амп	1	53,40	1	53,40			
Фентанил 50 мкг/мл - 2 мл	амп	1	24,70	6	148,20			
Рокуроний 10 мг/мл - 5 мл	фл	1	211,24	3	633,72			
Стерофундин 500 мл	фл	1	93,95	1	93,95			
Гелофузин 500 мл	фл	0,2	224,70	1	44,94			
Натрия хлорид р-р д/инф. 0.9% 500 мл	фл	1	18,81	2	37,62			
Адреналин р-р д/ин. 1 мг/мл - 1 мл	амп	0,1	14,20	5	7,10			
Атропина сульфат р-р д/ин. 1 мг/мл - 1 мл	амп	0,5	2,79	3	4,19			
Кордарон р-р для в/в введ. 50 мг/мл 3 мл	амп	0,1	53,63	6	32,18			
Дофамин конц. д/р-ра д/инф. 40 мг/мл 5 мл	амп	0,1	18,72	1	1,87			
Брайдан 100 мг/мл - 2 мл	фл	0,01	7260,82	1	72,61			
Анексат 0,5 мг 5 мл	амп	0,01	1371,33	1	13,71			
Налоксон 0,4 мг/мл - 1 мл	амп	0,01	20,56	1	0,21			
Расходные материалы:								
Перчатки смотровые «Sempercare» НИТРИЛ АЛОЭ, «Semperil Technische Produkte Gesellschaftm. b.H», Австрия размер М	пар	1	27,20	3	81,60			
Трубка эндотрахеальная с манжетой "Софт сеал", с глазком мерфи, прозрачная, ПВХ 8,0	шт	1	208,37	1	208,37			
Бактериально-вирусный фильтр «БАРЬЕРБАК-С	шт	1	87,44	2	174,88			

MALLINCKRODT-DAR»							
Контур дыхательный для взрослых	шт	1	407,98	1	407,98		
Коннектор - гофрированный переходник 15/22 мм	шт	0,2	298,00	1	59,60		
Абсорбент углекислоты в дыхательной смеси DraegerSorb 800 plus	шт	0,25	571,60	1	142,90		
в/в периферический Катетерс доп портом Venflon Pro 20G, 45 мм	шт	1	112,40	1	112,40		
Фиксирующая повязка для в/в катетеров BD	шт	1	33,14	1	33,14		
Стопорный кран BD Connecta 360°	шт	0,5	80,64	1	40,32		
Удлинитель «Перфузор»,150 см, диаметр 2,7, стандарт, в уп 100 шт,В.Braun	шт	0,5	75,70	1	37,85		
Система инфузионная однократного применения, VogtMedical, 150 см, Луер, 21G (0,8*40мм), Германия	шт	1	14,46	1	14,46		
Шприц 5 см3 трехкомпонентный Россия	шт	1	3,80	2	7,60		
Шприц 10 см3 трехкомпонентный Россия	шт	1	5,83	1	5,83		
Шприц Перфузор 20 мл трехкомпонентный, с иглой,В.Braun	шт	1	81,00	1	81,00		
Электроды медицинские ЭКГ для длительного мониторинга, Covidien Inc , США	шт	1	9,65	5	48,25		
				Итого	7883,89		
4. Расходы на питание							
5. Расходы на мягкий инвентарь							
6. Амортизация оборудования							
					кофф.у = 0,0005		
Наркозно-дыхательный аппарат	шт	1	800 000,00	1	400,00		
Контрольно-следящая аппаратура	шт	1	550 000,00	1	275,00		
Ларингоскоп с клинками	шт	1	14 500,00	1	7,25		
Шприцевой дозатор	шт	1	200 000,00	1	100,00		
Дефибриллятор	шт	0,1	450 000,00	1	22,50		
				Итого	804,75		
7. Накладные расходы							
8. Себестоимость							
				Итого	12438,64		

Стоимость ЛП сравнения определялась по данным государственного реестра предельных отпускных цен. При расчете стоимости терапии дополнительно учитывался налог на добавленную стоимость (10%) и 12% оптовая надбавка по данным федеральной антимонопольной службы о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (Таблица 34).

Таблица 34. Стоимость одного введения.

Лекарственный препарат	Предельная цена, руб. (без НДС)	Стоимость ГРЛС+10% НДС+12% оптовой надбавки, руб
Метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 500 мг	400 руб	492,8 руб
Тоцилизумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 20 мл, № 1	35 174,98 руб	43 335,6 руб
Олокизумаб, раствор для подкожного введения, 160 мг/мл, 0,4 мл – шприцы, № 1	39 000 руб	48 048 руб
Левелимаб, раствор для п/к введения, 180 мг/мл, 0,9 мл, шприцы, № 2	47531,10 руб	58 558,3 руб

Оценка эффективности применения ГИБП осуществлялась по следующей формуле:

$$ICER = \frac{C1-C2}{Ef1-Ef2} \quad (24)$$

где ICER – соотношение «затраты-эффективность», С1 – прямые затраты при применении ГИБП; С2 – прямые затраты без применения ГИБП Ef1 – эффективность терапии с применением ГИБП; Ef1 – эффективность терапии без применения ГИБП

В качестве критерия эффективности использовали снижение летальности пациентов, т.е. количество предотвращенных летальных исходов.

Согласно полученным данным, использование ГИБП привело к сокращению длительности нахождения в ОРИТ на 25,85%, использования ИВЛ на 53,27%. (Таблица 35).

Таблица 35. Разница в средней длительности нахождения в ОРИТ и использования ИВЛ

Длительность	Без применения ГИБП	С применением ингибиторов ГИБП	Разница
Длительность нахождения в ОРИТ	10,02±2,61 дней	7,43±2,45 дней	2,59±1,24 дней
Длительность ИВЛ	3,21±1,62 дней	1,5±1,89 дней	1,71±1,36 дней

За счет этого снизилась стоимость применения других групп ЛП. Так средние затраты на антибиотики, антикоагулянты, муколитики и отхаркивающие ЛП снизились на 20%. Средние затраты на проведение ИВЛ снизились на 53,27%. (Таблица 36).

В группе пациентов, получающих ГИБП, число летальных исходов сократилось с $29,12 \pm 4,45\%$ до $17,54 \pm 3,56\%$ у пациентов, находящихся на аппарате ИВЛ ($\chi^2=21,87$, $p=0,0011$), с $8,42 \pm 1,82\%$ до $2,41 \pm 2,16\%$ ($\chi^2=18,32$, $p=0,0026$).

Таблица 36. Разница в средней стоимости терапии

Объект затрат	Средняя стоимость без применения ГИБП на 1 пациента	Средняя стоимость с применением ГИБП на 1 пациента	Разница
ИВЛ	191 653,05 руб	89 557,5 руб	102 095,55 руб
ГИБП	0	68 545 руб	- 68 545 руб
Антибиотики	9 454,8 руб	7 563,84 руб	1 890,96 руб
Антикоагулянты	4 675,3 руб	3 740,6 руб	934,7 руб
Муколитики	2 509,71 руб	2 007,77 руб	501,94 руб

Все это повлекло за собой снижение прямых медицинских затрат у пациентов, находящихся на аппарате ИВЛ, несмотря на высокую цену ГИБП. Так, средняя стоимость лечения 1 пациента снизилась на $17,7 \pm 4,27\%$. Тогда как у пациентов, не находящихся на аппарате ИВЛ, произошло увеличение прямых медицинских затрат на $20,32 \pm 3,19\%$. (Таблица 37).

Таблица 37. Сравнение прямых медицинских затрат и исходов у пациентов двух групп

Группа пациентов	Без применения ГИБП (n=104)			С применением ингибиторов ГИБП (n=111)		
	Прямые медицинские затраты на 1 пациента	Летальные исходы	Перевод обратно в отделение ковид-госпиталя	Прямые медицинские затраты на 1 пациента	Летальные исходы	Перевод обратно в отделение ковид-госпиталя
Пациенты в ОРИТ на аппарате ИВЛ (n=31)	208 292,86 руб	$29,12 \pm 7,79\%$	$70,88 \pm 7,79\%$	171 414,71 руб	$17,54 \pm 6,52\%$	$82,46 \pm 6,52\%$
Пациенты в ОРИТ без ИВЛ (n=184)	16 639,81 руб	$8,42 \pm 2,68\%$	$91,58 \pm 2,04\%$	81 857,21 руб	$4,41 \pm 3,15\%$	$97,59 \pm 1,13\%$
Общая популяция пациентов в ОРИТ	42 685,46 руб	$11,54 \pm 3,13\%$	$88,46 \pm 3,13\%$	95 568,46 руб	$4,50 \pm 1,97\%$	$95,50 \pm 1,96\%$
Затраты/эффективность, руб./выжившего пациента ОРИТ	48 253,97			100 071,7		

Поскольку затраты на терапию, включающую ГИБП, превышают затраты на стандартную терапию без ГИБП, был рассчитан коэффициент эффективности инкрементальных затрат (ICER):

$$ICER = \frac{95\,568,46 - 42\,685,46}{0,9550 - 0,8846}$$

= 751 179,03 руб. дополнительно предотвращенный летальный исход

Таким образом, инкрементальные затраты в расчете на 1 дополнительно спасенную жизнь у пациентов в ОРИТ при применении ГИБП составили 751 179,03 руб

Существует понятие «порога готовности платить», которое применимо для такого показателя, как «затраты на дополнительный год жизни с учетом качества – QALY». Как правило, в качестве экономически эффективных используются медицинские технологии, обеспечивающие 1 QALY при затратах, не превышающих ВВП*3, хотя в РФ этот порог официально не утвержден. ВВП России за 2021 год составил 131 015 млрд. рублей, а численность населения 145,5 млн. человек. Таким образом, ориентировочная готовность платить за 1 дополнительный год качественной жизни в РФ - 2 710 344, 81 руб. Очевидно, что с учетом значительной ожидаемой продолжительности жизни пациентов анализируемой возрастной группы, терапия ГИБП пациентов с КТ 3-4 в ОРИТ может рассматриваться в качестве экономически эффективной медицинской технологии.

Чтобы убедиться в стабильности результатов к изменению объема прямых медицинских затрат и летальности, был проведен вероятностный анализ чувствительности, который выполняли путем многократного одновременного изменения показателей. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии (Рисунок 17)

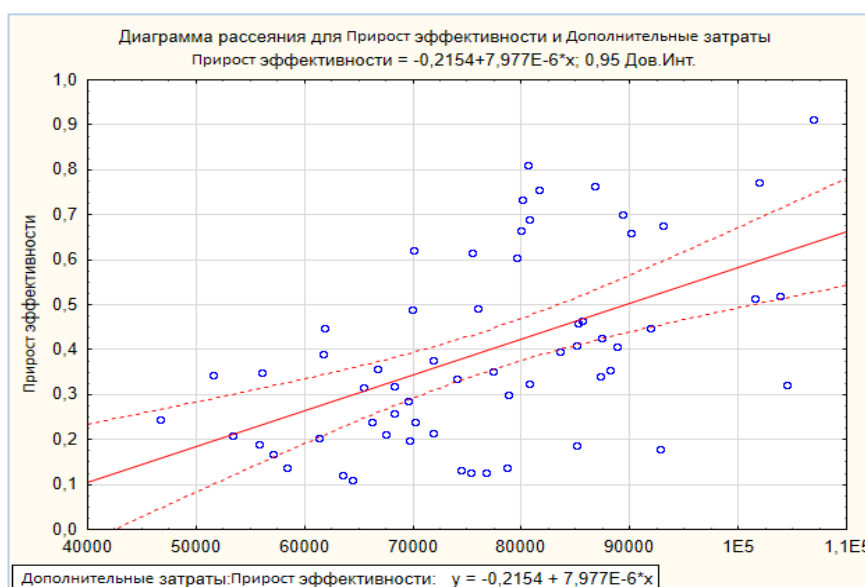


Рисунок 17. Отображение результатов, полученных при проведении вероятностного анализа чувствительности

Коэффициент корреляции, оценивающий зависимость между параметрами «дополнительные затраты» и «прирост эффективности» составляет $r=0,5287$ при уровне

значимости $p=0,00001$, что свидетельствует о наличии зависимости между анализируемыми показателями.

4.2. Разработка подходов к совершенствованию прогнозирования потребности в лекарственных препаратах для лечения COVID-19

Разработка современных методик прогнозирования потребности в ЛП не может строиться на результатах анализа только фактического расхода ЛП за определенный временной период в конкретных отделениях МО. Для разработки адекватных прогностических моделей необходимо использование информации об индивидуальных особенностях пациентов.

С этой целью в ходе диссертационного исследования был построен портрет пациентов, находившихся на лечении в ковид-госпиталях, проведено анкетирование специалистов по вопросам особенностей фармакотерапии.

Проведенные исследования позволили разработать логистические модели прогнозирования использования ЛП для лечения пациентов с поражением легких на фоне COVID-19.

4.2.1. Разработка логистических моделей прогнозирования использования ЛП для лечения пациентов с COVID-19

Логистическая регрессия (логит-регрессия) позволяет предсказать необходимость использования конкретного ЛП в зависимости от особенностей конкретного пациента. С этой целью был введен *зависимый показатель* Y , который принимает конкретные значения («необходимо использовать ЛП» или «ЛП не рекомендован для использования») и *независимые регрессоры* X (факторы $X_1, X_2, X_3 \dots X_n$).

Оценка вероятности отнесения результата прогнозирования к показателям: «необходимо использовать ЛП» или «ЛП не рекомендован для использования», оценивалась по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (25)$$

где P – оцениваемая вероятность;

e - основание натурального логарифма ($e=2,718281828$);

Z – факторная функция логит-регрессии.

В общем виде факторная функция логит-регрессии, которая была использована в ходе прогнозирования, имеет вид:

$$Z = \alpha + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \dots + \beta_n * X_n \quad (26)$$

Логистические регрессии были построены для всех наименований ЛП, которые использовались для лечения пациентов в ковид госпиталях Самарской области (Приложение В).

Особенности построения логит-регрессии представлены на примере ГИБП (*тоцилизумаба, сарилумаба*). В ходе ранее проведенных исследований установлено, что назначение ГИБП осуществляется при наличии следующие факторов:

- объем поражения легочной паренхимы – более 50% (КТ 3–4) (+);
- снижение SpO₂ ниже 93% (+);
- СРБ выше 60 мг/л (+)
- лихорадка выше 38°С в течение 5 дней(+);
- число лейкоцитов ниже 3,0×10⁹/л(+);
- абсолютное число лимфоцитов ниже 1×10⁹/л(+);
- уровень ферритина крови выше 500 нг/мл(+);
- уровень ИЛ-6 выше 40 пк/мл(+);
- число нейтрофилов < 0,5×10⁹/л(-);
- уровень АСТ или АЛТ выше 205 ЕД/л(-);
- число тромбоцитов < 50×10⁹/л (-);
- сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19 (-);
- гиперчувствительность к любому компоненту препарата(-);
- вирусный гепатит В(-);
- иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов(-).

Таким образом, Z(x) приобретает следующий вид:

$$Z = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7 + \beta_8 X_8 + \beta_9 X_9 + \beta_{10} X_{10} + \beta_{11} X_{11} + \beta_{12} X_{12} + \beta_{13} X_{13} + \beta_{14} X_{14} + \beta_{15} X_{15}$$

Где α – свободный член логит-регрессии;

X₁ - объем поражения легочной паренхимы – более 50% (КТ 3–4) (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₂ - снижение SpO₂ ниже 93% (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₃ - СРБ выше 60 мг/л (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₄ - лихорадка выше 38°С в течение 5 дней (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₅ - число лейкоцитов ниже 3,0×10⁹/л(фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₆ - абсолютное число лимфоцитов ниже 1×10⁹/л (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₇ - уровень ферритина крови выше 500 нг/мл (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₈ - уровень ИЛ-6 выше 40 пк/мл (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₉ - число нейтрофилов < 0,5×10⁹/л (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₁₀ - уровень АСТ или АЛТ выше 205 ЕД/л (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₁₁ - число тромбоцитов < 50×10⁹/л (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₁₂ - сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19 (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₁₃ - гиперчувствительность к любому компоненту препарата (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₁₄ - вирусный гепатит В (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

X₁₅ - иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов (фактор присутствует-2; фактор отсутствует-1);

Результаты расчетов коэффициентов логистической регрессии представлены в таблице 38.

Таблица 38. Результаты построения логит-регрессии для генно-инженерных биологических препаратов (*тоцилизумаба, сарилумаба*).

Факторы	Козф. регрессии	Стандартная ошибка коэф. регрессии	χ^2 Вальда	Уровень значимости
объем поражения легочной паренхимы – более 50% (КТ 3–4)	3,502	1,005	28,871	0,0021
снижение SpO ₂ ниже 93%	-3,783	1,112	11,871	0,0011
СРБ выше 60 мг/л	1,987	0,984	29,943	0,0032
лихорадка выше 38°С в течение 5 дней	-4,264	0,823	11,549	0,0017
число лейкоцитов ниже 3,0×10 ⁹ /л	5,894	1,256	26,572	0,0021
абсолютное число лимфоцитов ниже 1×10 ⁹ /л	-3,457	0,895	5,985	0,0033
уровень ферритина крови выше 500 нг/мл	2,994	1,002	14,119	0,0041
уровень ИЛ-6 выше 40 пк/мл	-2,284	0,921	5,791	0,0039
число нейтрофилов < 0,5×10 ⁹ /л;	-3,964	0,891	10,586	0,0016
уровень АСТ или АЛТ выше 205 ЕД/л;	4,612	1,021	19,456	0,0019
число тромбоцитов < 50×10 ⁹ /л;	-3,241	0,986	8,641	0,0021
сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;	4,984	0,897	17,254	0,0036
гиперчувствительность к любому компоненту препарата	3,946	1,111	14,654	0,0017
вирусный гепатит В	-4,657	1,092	9,341	0,0034
иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов.	4,365	0,912	14,691	0,0027

Примечание: показатель правильной классификации – 94,7; показатель теста согласия -2,312

Следовательно, Z(x) функция логистической регрессии имеет следующий вид

$$Z(x) = 19,241 + 3,502X_1 + (-3,783)X_2 + 1,987X_3 + (-4,264)X_4 + 5,894X_5 + (-3,457)X_6 + 2,994X_7 + (-2,284)X_8 + (-3,964)X_9 + (4,612)X_{10} - (3,241)X_{11} + (4,984)X_{12} + (3,946)X_{13} - 4,657X_{14} + (4,365)X_{15}$$

Для оценки качества логистической регрессии были рассчитан критерий Вальда и проведена оценка уровня значимости ($p < 0,05$). Показатель правильной классификации составил 94,7, показатель теста согласия 2,312.

Чувствительность построенной модели была оценена на конкретном клиническом случае – пациент X, 54 года (Таблица 39).

Таблица 39. Результаты оценки модели для генно-инженерных биологических препаратов (*тоцилизумаба, сарилумаба*).

Показатели пациента	Наличие показателя
Объем поражения легочной паренхимы – более 50% (КТ 3–4)	72% (КТ 4)
Снижение SpO ₂ ниже 93%	91%
СРБ выше 60 мг/л	112 мг/л
Лихорадка выше 38°C в течение 5 дней	6 дней
Число лейкоцитов ниже 3,0×10 ⁹ /л	2,36×10 ⁹ /л
Абсолютное число лимфоцитов ниже 1×10 ⁹ /л	1,2×10 ⁹ /л
Уровень ферритина крови выше 500 нг/мл	900 мкг/л
Уровень ИЛ-6 выше 40 пк/мл	42 пк/мл
Число нейтрофилов < 0,5×10 ⁹ /л;	1,7×10 ⁹ /л
Уровень АСТ или АЛТ выше 205 ЕД/л;	82 ЕД/л
Число тромбоцитов < 50×10 ⁹ /л;	Отсутствует
Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;	Отсутствует
Гиперчувствительность к любому компоненту препарата	отсутствует
Вирусный гепатит В	отсутствует
Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов.	Не проводится

По результатам расчетов было получено значение $Z(x)$ функции 7,263

Следовательно, вероятность использования у данного конкретного пациента

ГИБП (*тоцилизумаба, сарилумаба*):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (27)$$

e - основание натурального логарифма; $e = 2,7183$

$$P = \frac{1}{1 + 2,7183^{-7,263}} = \frac{1}{1 + 0,0007} = 0,9993$$

$P = 0,9993$ - высокая вероятность использования

$P = 0,9993$ - высокая вероятность использования

Использование логистической регрессии для прогнозирования потребности в ЛП в зависимости от особенностей конкретного пациента было связано со следующими причинами:

1. присутствие различий в тактиках лечения пациентов с COVID-19;
2. отсутствие утвержденных нормативных документов (стандартов лечения, клинических рекомендаций), определяющих тактику ведения пациентов с COVID-19;
3. различные размеры финансирования МО для приобретения ЛП;
4. отсутствие в МО единого унифицированного перечня ЛП для лечения COVID-19 с поражением легких;
5. излишние административные барьеры для назначения пациентам дорогостоящих ЛП.

Кроме этого, предлагаемые модели позволяют оперативно вносить коррективы в зависимости из изменения эпидемической обстановки в условиях мутирования штаммов вируса SARA-CoV-2.

4.2.2. Обоснование возможности использования методики «Искусственных нейронных сетей» для прогнозирования потребности в ЛП для лечения пациентов с COVID-19.

Выявленные преимущества стали основанием для выбора ИНС для прогнозирования потребности в ЛП для лечения пациентов с COVID-19.

В ходе исследования процесс построения нейросетевой модели проводился в 5 этапов, 1 – сбор исходных данных; 2 – статистическая обработка и подготовка данных; 3 – выбор типа и архитектуры ИНС; 4 – построение и обучение ИНС; 5 – проверка ИНС на тестовой выборке (Рисунок 18)

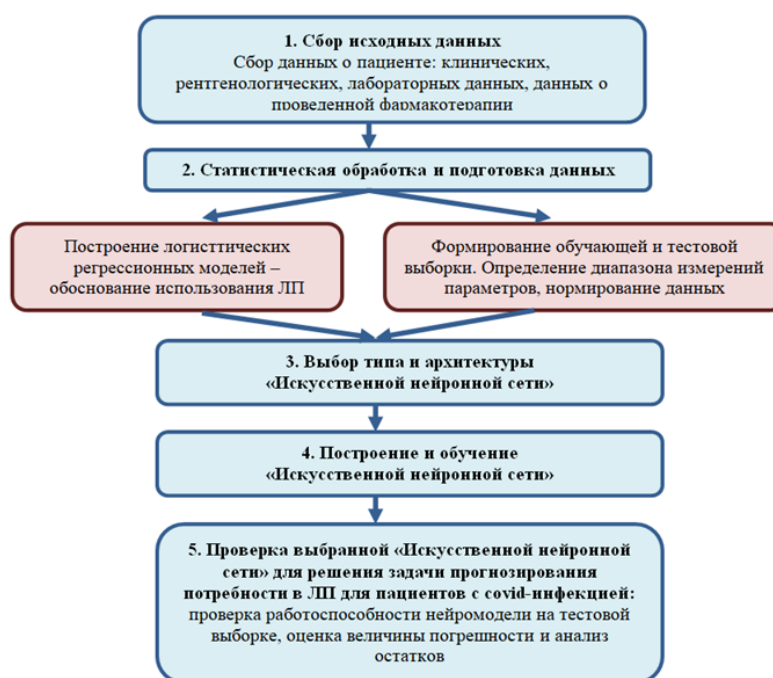


Рисунок 18. Этапы построения искусственной нейросетевой модели для прогнозирования потребности в ЛП для лечения пациентов с COVID-19.

На первом этапе исследования были собраны исходные данные о пациентах, необходимые для построения логистических регрессий, и данные о фармакотерапии (ЛП, их дозировки, длительность назначения, форма выпуска ЛП для перевода в упаковки).

На втором этапе проводилось формирование «теоретической» выборки расхода ЛП с учетом построенных ранее регрессионных моделей и статистических показателей расхода ЛП. Построенная «теоретическая» выборка расхода ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба) представлена в таблице 40.

Таблица 40. Теоретическая выборка расхода генно-инженерных биологических препаратов (тоцилизумаба, сарилумаба) за период 2020–2021 гг.

Период	Расход	Период	Расход
1-01-20	308	1-01-21	309
2-01-20	294	2-01-21	307
3-01-20	287	3-01-21	306
4-01-20	301	4-01-21	311
1-02-20	312	1-02-21	298
2-02-20	297	2-02-21	278
3-02-20	283	3-02-21	306
4-02-20	281	4-02-21	345
1-03-20	297	1-03-21	312
2-03-20	302	2-03-21	289
3-03-20	401	3-03-21	287
4-03-20	403	4-03-21	401
1-04-20	400	1-04-21	402
2-04-20	398	2-04-21	392
3-04-20	346	3-04-21	352
4-04-20	325	4-04-21	398
1-05-20	312	1-05-21	378
2-05-20	256	2-05-21	401
3-05-20	246	3-05-21	402
4-05-20	258	4-05-21	411
1-06-20	269	1-06-21	358
2-06-20	258	2-06-21	387
3-06-20	297	3-06-21	364
4-06-20	258	4-06-21	298
1-07-20	267	1-07-21	287
2-07-20	249	2-07-21	298
3-07-20	258	3-07-21	274
4-07-20	246	4-07-21	291
1-08-20	267	1-08-21	293
2-08-20	258	2-08-21	301
3-08-20	291	3-08-21	311
4-08-20	285	4-08-21	308
1-09-20	267	1-09-21	298
2-09-20	249	2-09-21	299
3-09-20	287	3-09-21	305
4-09-20	278	4-09-21	341
1-10-20	287	1-10-21	352
2-10-20	281	2-10-21	349
3-10-20	293	3-10-21	379
4-10-20	301	4-10-21	389
1-11-20	315	1-11-21	402
2-11-20	312	2-11-21	401
3-11-20	348	3-11-21	452

4-11-20	359	4-11-21	412
1-12-20	348	1-12-21	465
2-12-20	345	2-12-21	402
3-12-20	312	3-12-21	411
4-12-20	312	4-12-21	387
ВСЕГО	14 404	ВСЕГО	16 699

Для исходного анализа данных был построен график расхода ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба) (Рисунок 19).

Внешний вид графика свидетельствует о невозможности использования регрессионного метода для построения описательных моделей в виде линейной, степенной, гиперболической, обратной, логарифмической, логистической и полиномиальной функции в силу возникновения значительной погрешности. В подобных ситуациях использование метода «Искусственных нейронных сетей» является самым оптимальным.

Максимальный пик соответствует периоду цикличности.



Рисунок 19. Линейный график расхода генно-инженерных биологических препаратов (тоцилизумаба, сарилумаба) за период 2020–2021 гг.

На графике прослеживается некоторая периодичность расхода ЛП, что является важной характеристикой, позволяющей в дальнейшем упростить поиск оптимальной модели для прогнозирования потребности.

Метод спектрального анализа Фурье позволил установить максимальные пики расхода ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба), соответствующие периодам всплеска распространения COVID-19 в Самарской области (Рисунок 20).

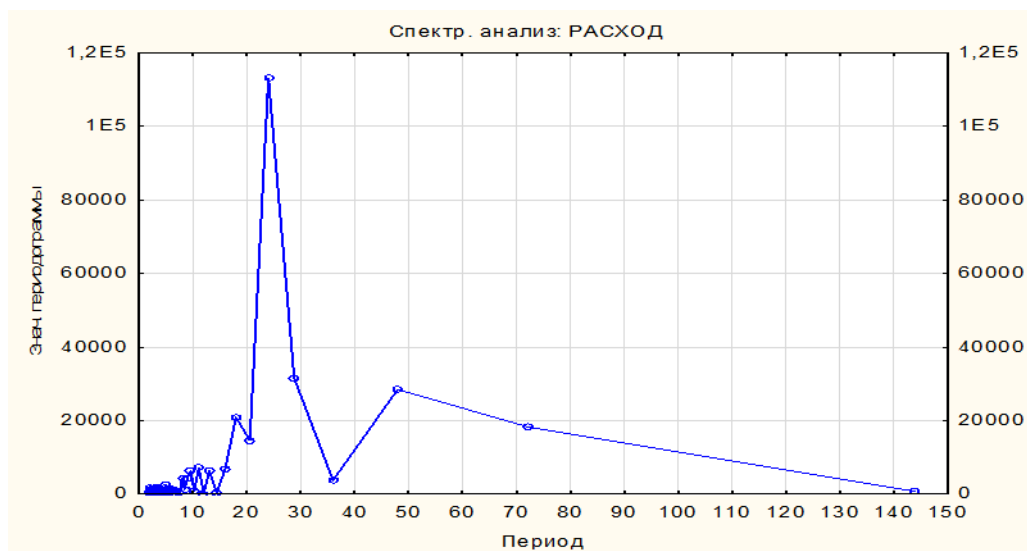


Рисунок 20. Результаты спектрального анализа Фурье расхода генно-инженерных биологических препаратов (тоцилизумаба, сарилумаба)

Для построения нейросетевой модели были использованы 132 показателя их исходной базы данных. 12 показателей были оставлены для проведения кросс-проверки качества построенной модели.

На втором этапе исследования были сформированы обучающие, контрольные и тестовые выборки. В обучающую выборку вошло 70% исходных данных, в контрольную выборку – 30% данных. Было принято решение не формировать тестовую выборку ввиду того, что 12 свободных показателей были оставлены для контроля погрешности, точности и надежности нейромодели.

На третьем этапе был выбран тип ИНС. Для проведения прогнозирования потребности в ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба) нами была выбрана автоматизированная нейронная сеть, установлен случайный размер выборок (70% - обучающая выборка и 30% - контрольная выборка). Контрольная подвыборка была использована для остановки процесса обучения нейросети, то есть, когда ошибка на контрольной выборке начинает возрастать, что служит подтверждением того, что наша модель уже переобучается и в этот момент необходимо прекращать переобучение.

Для автоматизированной нейронной сети был установлен тип сети. Так как по результатам предварительно анализа исходных данных было установлено присутствие незначительной цикличности и небольшой восходящий тренд, была использована нейронная сеть типа «многослойного персептрона».

Так как нейронная сеть, по сути, это задача на построение регрессии, поэтому функция ошибки оценивалась, как и для регрессии, по сумме квадратов отклонений.

Функциями активации многослойного персептрона для:

- скрытых нейронов являлись тождественная, логистическая и гиперболическая функции;

- выходных нейронов, как и для регрессии, являлась тождественная функция.

В результате проведения построения и обучения были получены пять основных нейросетевых моделей, описывающих закономерности, присущие исследуемой выборке (Таблица 41).

Таблица 41. Результаты построения и обучения нейросети

№	Архитектура модели	Производительность	Контрольная производительность	Ошибка обучения	Контрольная ошибка	Акт.скрытые нейроны	Акт.выходные нейроны
1	MLP 12-2-1	0,955466	0,941951	18,36006	28,51396	Гиперболическая	Тождественная
2	MLP 12-5-1	0,905016	0,831023	12,6,936 4	45,93625	Экспонента	Тождественная
3	MLP 12-2-1	0,916113	0,837409	19,03515	40,28000	Экспонента	Тождественная
4	MLP 12-3-1	0,851439	0,806417	32,86169	43,81091	Гиперболическая	Тождественная
5	MLP 12-2-1	0,919211	0,805302	19,17268	37,96670	экспонента	Тождественная

Как показали результаты проведенного исследования, нами была построены нейросетевые модели в виде многослойного персептрона, имеющие 12 входных нейронов; 5, 2 или 3 – скрытых нейронов (скрытые слои) и 1 – выходной линейный нейрон (MLP 12-2-1; MLP 12-5-1; MLP 12-2-1 и MLP 12-3-1). При этом первая, третья и пятая модели имели одинаковую структуру, что уже подтверждает качество построения нейросетевых моделей для прогнозирования.

Оценка качества моделей проводилась по показателю «производительность». Производительность характеризуется величиной корреляции между исходным рядом данных и предсказанными значениями на каждой подвыборке. Чем значение производительности ближе к единице, тем качественнее модель. Самое высокое значение производительности было отмечено у пятой модели.

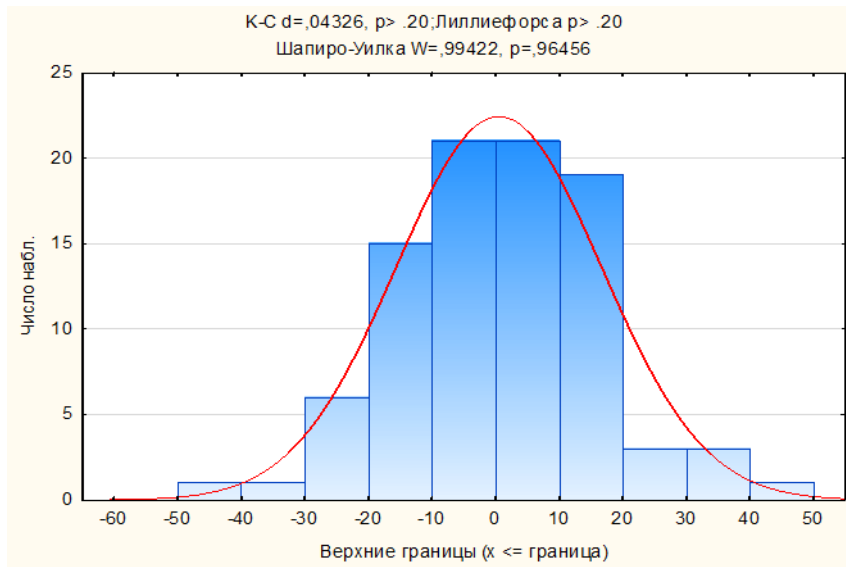
Таблица 42. Результаты расчетов и анализа остатков нейросетевых моделей

№	Расход - Остатки	Расход - Остатки	Расход - Остатки	Расход - Остатки	Расход - Остатки	№	Расход - Остатки	Расход - Остатки	Расход - Остатки	Расход - Остатки	Расход - Остатки
	MLP 12-2- 1	MLP 12-5-1	MLP 12-2-1	MLP 12-3-1	MLP 12-2-1		MLP 12-2-1	MLP 12-5-1	MLP 12-2-1	MLP 12-3-1	MLP 12-2-1
14	-17,6817	-18,8711	-11,3480	-22,5349	5,9046	73	-21,9025	-17,0067	-32,1052	-20,3357	-4,9070
18	-49,7416	-49,2660	-60,5493	-48,2916	-28,4122	74	14,1446	14,8918	6,2410	12,5012	-26,9913
20	7,4689	7,6662	8,3372	3,8138	-2,9915	75	-11,3483	-11,6719	-9,7822	-13,3582	-1,9345
21	10,1949	9,2503	23,0050	9,4737	3,5352	76	16,1391	19,3695	19,2793	16,9196	14,0064
24	-40,5369	-39,4328	-29,4951	-40,8530	-12,1029	77	10,8961	12,4315	16,5867	10,2102	16,8592
25	-24,0322	-17,5721	-19,8572	-20,5367	5,0291	78	5,4516	4,8737	14,1362	3,7500	-12,5977
26	-38,4130	-32,2644	-38,4086	-35,1962	10,7304	80	-7,9142	-4,6941	-3,4224	-7,4807	-10,9373
27	-18,0092	-12,8828	-20,3675	-14,4461	-12,6258	82	-14,2853	-9,9460	-16,9700	-13,7212	-22,8862
28	-29,1093	-26,7312	-29,7886	-27,1070	-1,5938	83	-4,3368	-2,5048	-6,7160	-4,3576	-14,1305
30	-21,8566	-25,7848	-17,0469	-21,6882	1,3602	84	26,6884	26,1599	27,3296	27,0344	17,9294
31	7,5795	4,6136	12,4530	9,1650	8,9607	85	15,9533	15,5072	21,8049	15,2716	16,6859
33	-41,6595	-43,7224	-36,2711	-40,1693	-9,4037	86	-5,7754	-6,3243	3,1287	-6,9215	-18,8657
35	5,9794	7,1697	2,3956	8,0940	7,3978	87	14,8732	15,9482	23,0864	14,0889	17,4801
37	-7,2665	-9,4032	-6,1004	-5,6033	-7,8118	88	6,6805	8,7414	15,6191	5,0573	1,8930
39	-10,2798	-14,2892	-6,8733	-10,8529	-3,5682	89	8,6362	11,3048	15,6755	7,4740	0,2800
40	-11,3098	-13,2992	-5,8909	-11,1529	-10,3140	90	1,0773	3,3524	3,8174	-0,5264	0,9511
43	19,8160	19,7514	22,1823	19,9309	21,5040	91	52,8823	54,3603	52,8264	50,5701	36,4557
44	8,3481	8,6526	15,8869	7,0989	-6,4758	92	-9,8623	-18,4436	-10,8679	-18,4959	5,0641
45	-20,6882	-20,1177	-11,1519	-20,9458	-33,3331	94	-25,0496	-37,3469	-32,0878	-35,1175	-6,0717
50	-2,0029	-2,9480	-4,5635	-1,6308	26,5120	95	3,6785	3,3382	-2,3931	2,6301	4,8642
51	-1,0913	-4,4659	-0,3105	-2,3547	19,4744	96	-10,9281	-8,9096	-14,4992	-11,2414	-18,2208
53	-17,1427	-19,7137	-11,1728	-18,8568	-4,1219	97	-78,9483	-73,6893	-82,3977	-74,0000	-9,1247
54	-34,1790	-33,7850	-30,6268	-33,8934	-26,6049	98	-3,5442	0,3616	-14,1884	0,1839	-11,3941
55	10,5500	13,4664	9,1767	11,3506	7,7218	100	-2,9472	-5,3258	2,5589	-5,2455	11,0440
56	40,6029	41,3843	41,8463	40,1211	4,9853	101	1,5082	0,0387	6,2331	1,5029	-14,2603

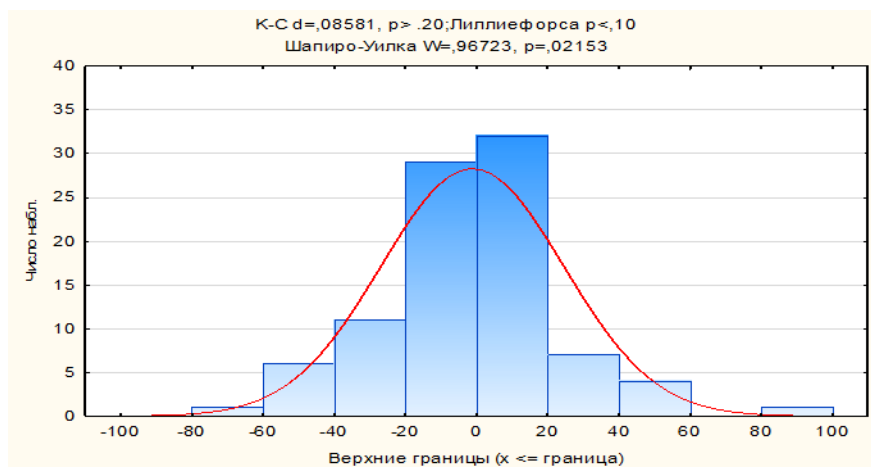
57	-21,3142	-20,9010	-14,0188	-22,6202	-22,9526	104	-19,6631	-11,9466	-17,3717	-17,2355	11,6248
59	-27,2939	-26,5011	-28,8255	-27,5940	-12,0385	105	4,8297	12,4611	-0,6571	6,2973	-3,8298
60	95,8006	96,6100	94,5391	95,6619	30,1838	107	5,2342	7,9565	4,3220	4,4750	-4,1426
61	35,1075	35,8610	49,2985	33,5985	6,1787	108	20,0020	20,8865	19,2636	19,6815	17,0756
64	12,5533	16,6132	13,6714	10,8603	4,0815	109	28,4501	25,6406	35,8584	26,3900	-1,3905
65	-18,2806	-15,2011	-14,2336	-19,9387	-2,1934	110	-9,0263	-7,8465	1,6712	-10,5337	-3,1611
67	20,8443	23,5091	19,4497	20,9541	13,6926	111	-0,0502	4,1555	6,3257	-0,0707	-9,9820
68	23,2108	21,5494	25,6220	20,5487	16,1832	113	-12,7022	-8,6143	-5,6780	-14,3153	-9,8218
70	10,4579	13,7956	13,1355	14,4007	29,2871	114	19,3903	23,9267	22,2650	19,2756	-11,0337
71	-12,1681	-7,2259	-8,7794	-10,3691	0,9781	115	10,7659	11,7960	13,0234	8,6254	13,6330
72	-59,5971	-53,5471	-60,6049	-56,4327	-16,5150	116	10,1436	9,6498	12,0485	6,9573	-6,1626

Еще одним показателем, характеризующим качество моделей, является разница между величинами производительности основной и контрольной подвыборками. Чем меньше величина абсолютной разницы, тем равномернее и точнее модель работает на основной и контрольной подвыборках. Для 1-й модели разница производительностей (Δ) составляет 0,003515, для 2-й $\Delta = 0,073993$; для 3-й $\Delta = 0,07804$; для 4-й $\Delta = 0,045022$; для 5-й $\Delta = 0,113909$. Таким образом, самое меньшее значение было отмечено у первой модели.

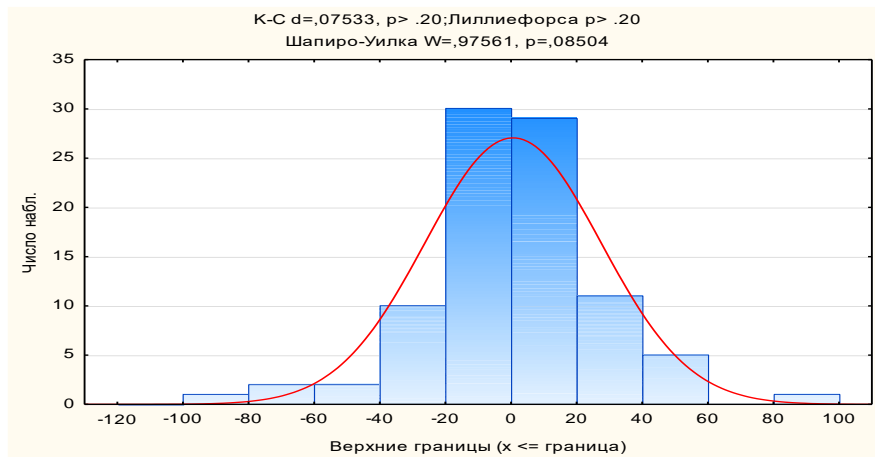
Для выбора оптимальной модели был также проведен анализ остатков. У качественных моделей распределение остатков подчиняется нормальному закону распределения. С этой целью были рассчитаны значения остатков (Таблица 42), построены гистограммы распределения выборок и рассчитаны критерии Шапиро-Уилка (W) (Рисунок 21).



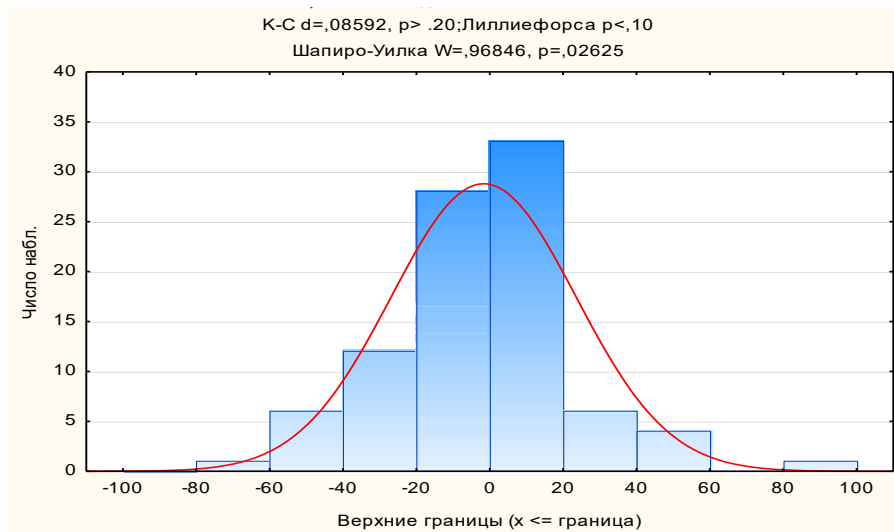
Гистограмма распределения нейросетевой 1-й модели MLP 12-2-1



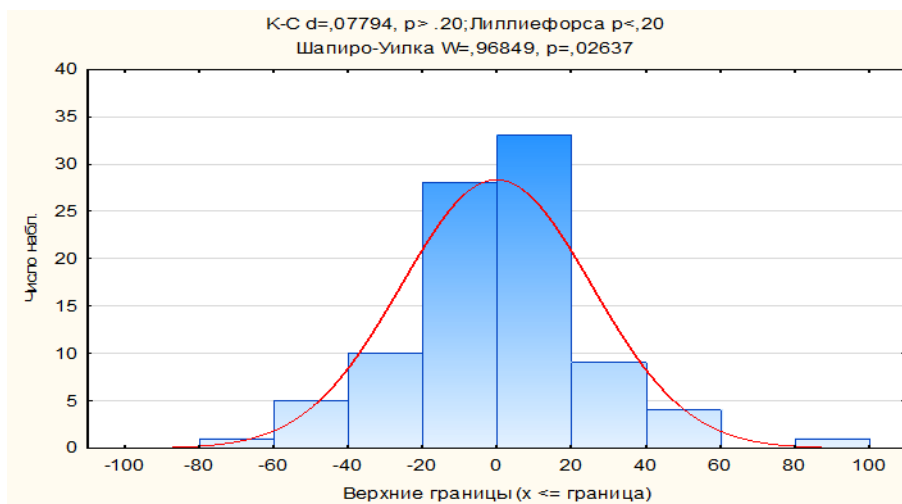
Гистограмма распределения нейросетевой 2-й модели MLP 12-5-1



Гистограмма распределения нейросетевой 3-й модели MLP 12-2-1



Гистограмма распределения нейросетевой 4-й модели MLP 12-3-1



Гистограмма распределения нейросетевой 5-й модели MLP 12-2-1

Рисунок 21. Гистограммы распределения остатков для обучающей и контрольной выборок для нейросетевых моделей прогнозирования.

Как показали расчеты, максимальное значение критерия W было отмечено у первой

модели и составило $W = 0,99422$. Это дало основание принять нулевую гипотезу H_0 о нормальности распределения остатков и отвергнуть альтернативную гипотезу (H_1 : распределение отличается от нормального).

Если значение теста Шапиро-Уилка (W) стремится к 1 при любом значении p , то это говорит, что распределение случайной величины (остатков) подчиняется нормальному закону распределения.

Оценка качества моделей проводилась и на основе анализа на диаграмме рассеивания целевых (Ось X) и выходных (Ось Y) переменных (Рисунок 22 и 23).

Идеальное качество модели было бы в том случае, если бы все точки ложились на центральную диагональную линию. В наших моделях наблюдаются выбросы, которые оцениваются значениями остатков. При этом ранее уже было установлено, что оптимальные значения остатков характерны для первой нейросетевой модели.

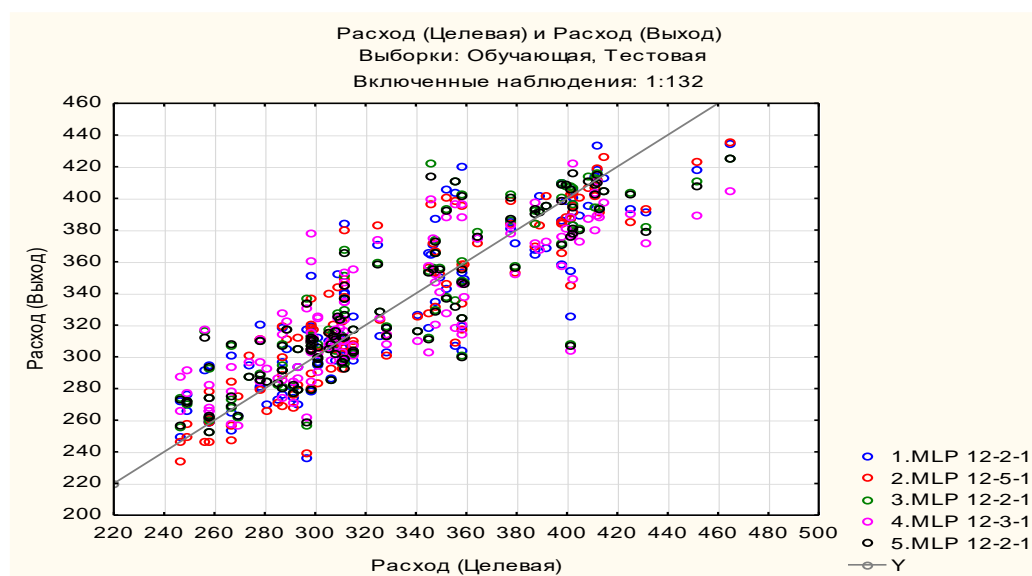
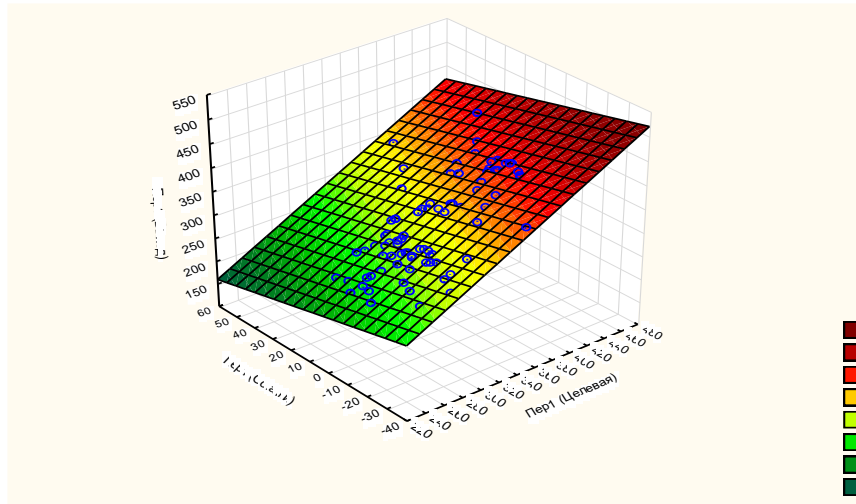
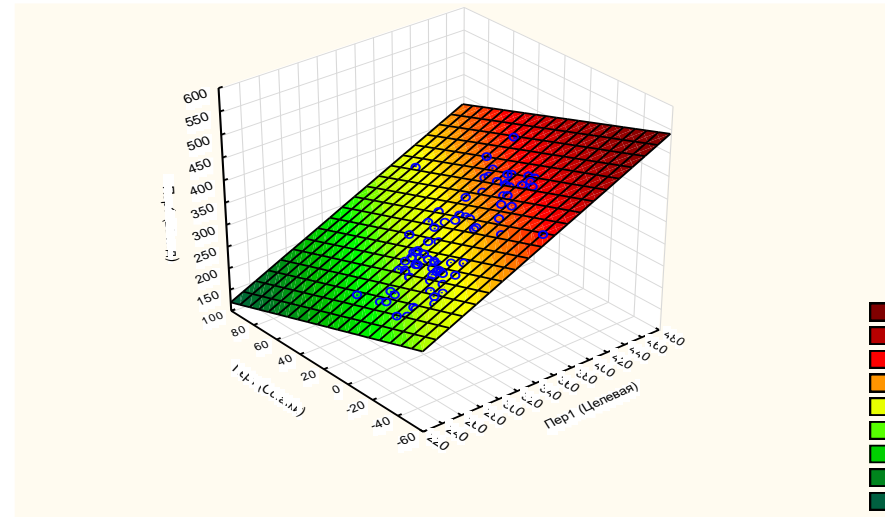
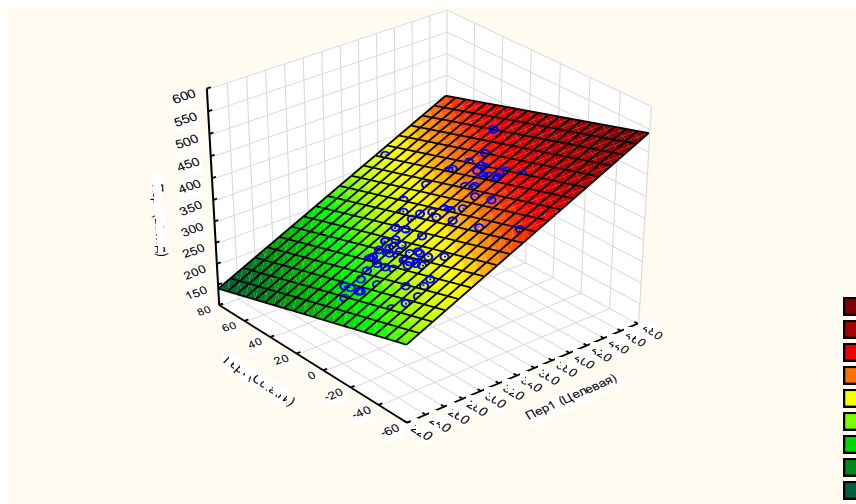
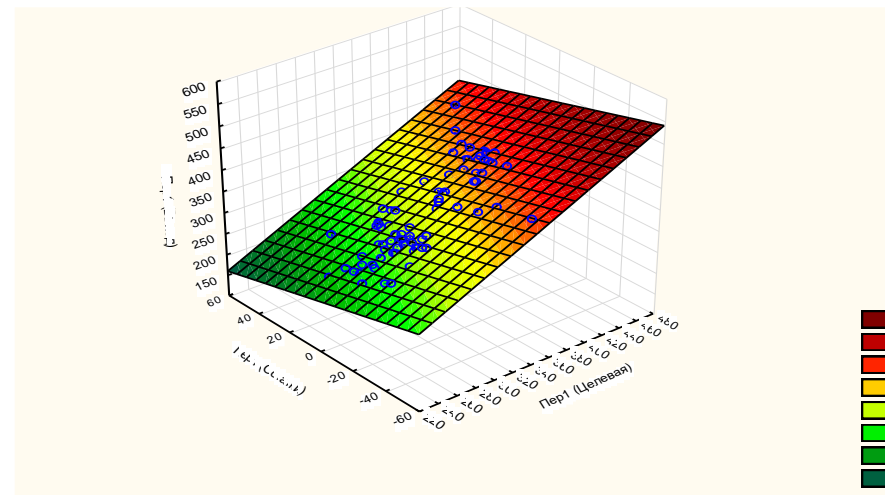
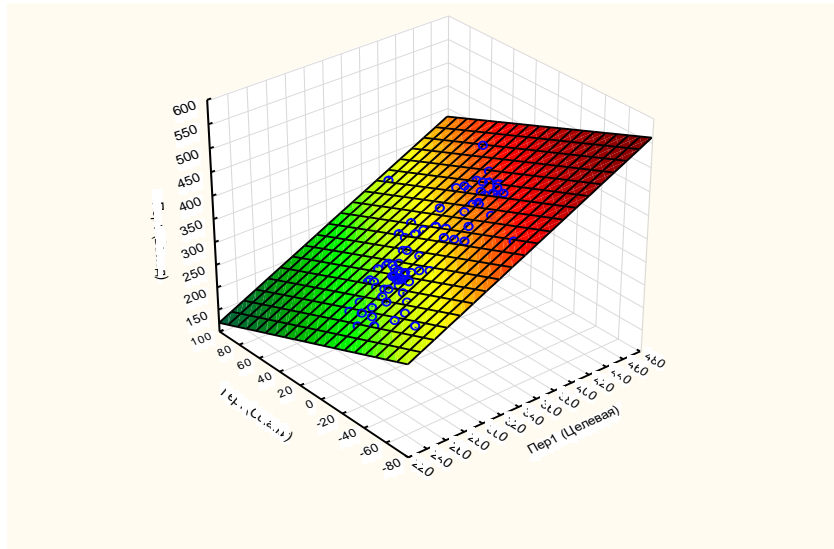


Рисунок 22. Диаграмма рассеивания целевых и выходных переменных

На основе полученных моделей были получены прогнозные значения расхода ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба) за период 2020–2021 гг.

Результаты расчетов представлены в Приложении С.

*MLP 12-2-1**MLP 12-5-1**MLP 12-2-1**MLP 12-3-1*



MLP 12-2-1

Рисунок 23. Результаты визуального анализа выбросов нейросетевых моделей прогнозирования

С целью визуализации результатов прогнозирования показателей расхода ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба) были построены графики временных рядов по моделям ИНС (Рисунок 24).

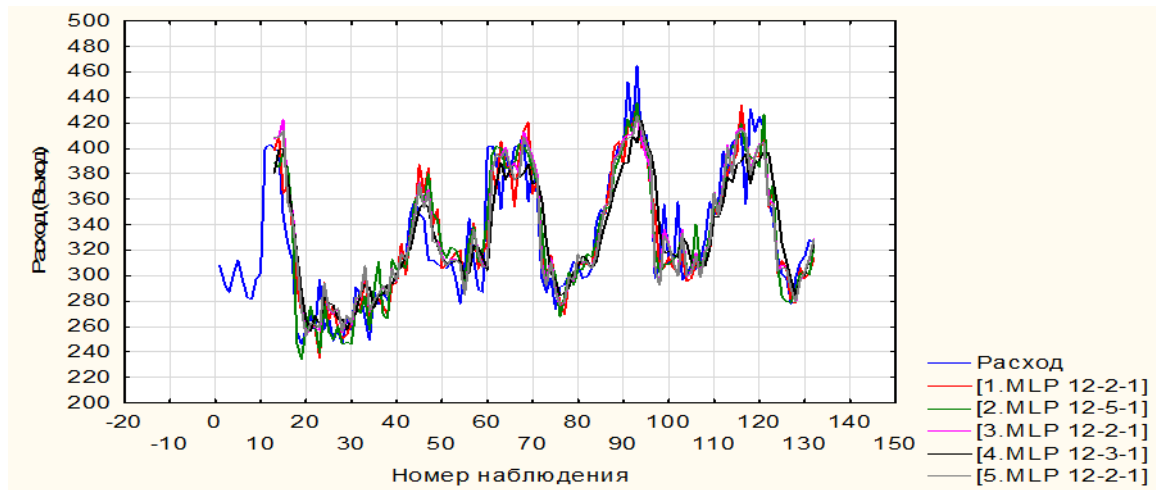


Рисунок 24. Графики временных рядов по пяти нейросетевым моделям прогнозирования

Для проведения кросс-проверки нами были оставлены 12 последних показателей, представляющих интерес для прогнозирования по предложенным моделям и сравнение с фактическими данными. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 24.

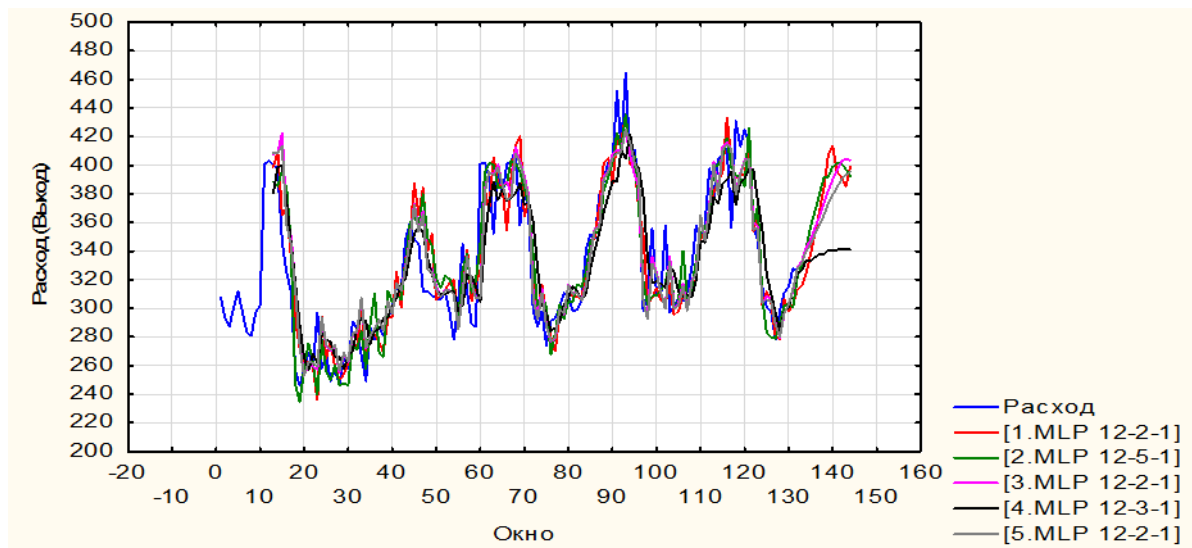


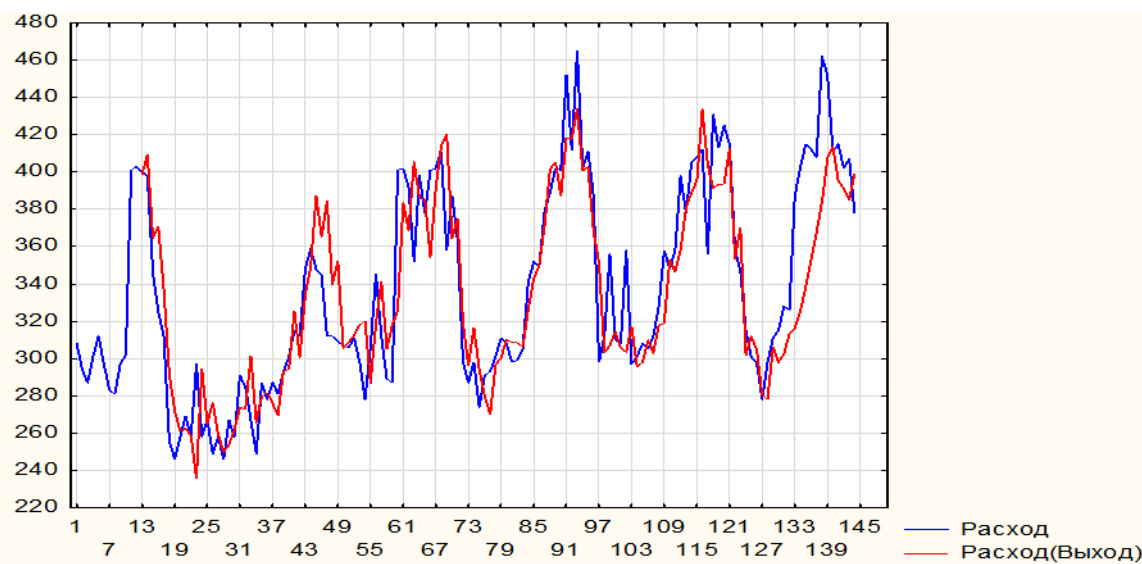
Рисунок 25. Результаты проведения кросс-проверки нейросетевых моделей.

Таким образом, лучшие прогнозные значения были получены при использовании первой модели. Результаты прогнозирования расхода ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба) за период 2020–2021гг. представлены в таблице 43.

Таблица 43. Результаты прогнозирования расхода ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба) за период 2020–2021гг.

№ наблюдения	Расход-целевая	Расход – выход MLP 12-2-1	№ наблюдения	Расход-целевая	Расход – выход MLP 12-2-1
1	308,0000		73	287,0000	296,3773
2	294,0000		74	298,0000	316,4047
3	287,0000		75	274,0000	294,2924
4	301,0000		76	291,0000	279,8762
5	312,0000		77	293,0000	269,9487
6	297,0000		78	301,0000	296,6596
7	283,0000		79	311,0000	300,5641
8	281,0000		80	308,0000	310,3242
9	297,0000		81	298,0000	308,7143
10	302,0000		82	299,0000	308,4050
11	401,0000		83	305,0000	306,3421
12	403,0000		84	341,0000	326,1902
13	400,0000	398,6876	85	352,0000	342,8456
14	398,0000	409,5186	86	349,0000	349,8229
15	346,0000	364,7374	87	379,0000	371,2701
16	325,0000	370,6948	88	389,0000	401,6701
17	312,0000	337,0987	89	402,0000	405,2198
18	256,0000	291,8616	90	401,0000	387,3728
19	246,0000	271,8660	91	452,0000	418,2624
20	258,0000	260,9707	92	412,0000	417,6619
21	269,0000	262,6659	93	465,0000	434,1297
22	258,0000	258,7509	94	402,0000	400,6141
23	297,0000	235,6931	95	411,0000	402,8935
24	258,0000	294,6281	96	387,0000	368,0252

Таким образом, по результатам исследования была выбрана лучшая нейросетевая модель, которая дала возможность прогнозировать расход ГИБП (тоцилизумаба, сарилумаба) на любой по длительности временной период в зависимости от поставленной задачи. На рисунке 25 представлены результаты прогнозирования расхода с использованием первой модели ИНС.



Прогнозирование значений расхода генно-инженерных биологических препаратов (тоцилизумаба, сарилумаба) за анализируемый период

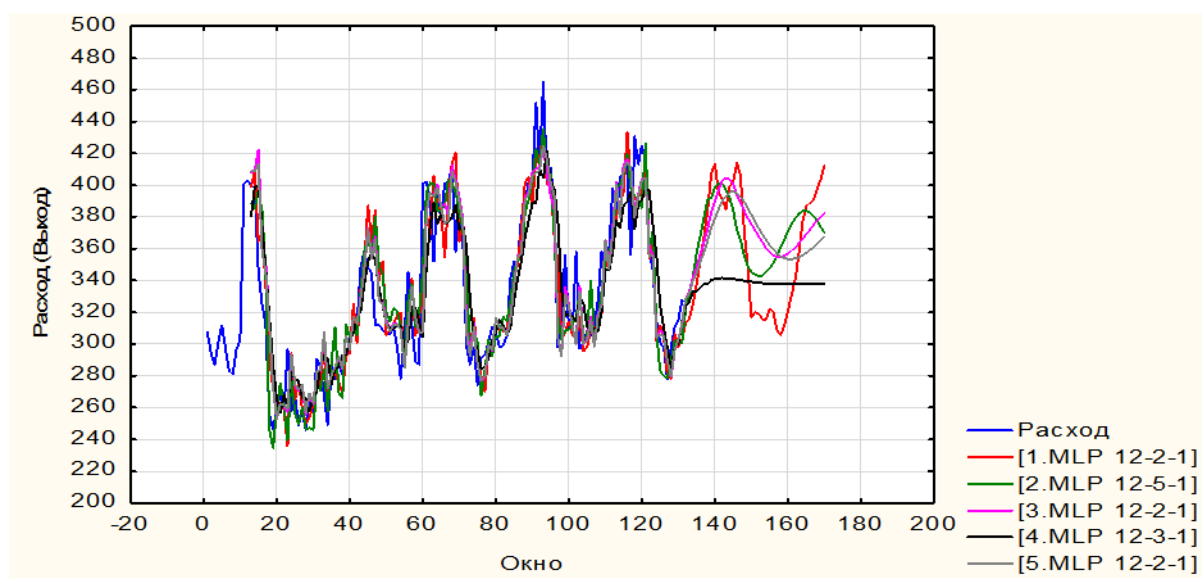


Рисунок 26. Прогнозирование значений расхода генно-инженерных биологических препаратов (тоцилизумаба, сарилумаба) на перспективу

Наиболее важным и трудоемким этапом построения нейросетевых моделей является первый этап – сбор исходных данных и формирование аналитических таблиц. В ходе выполнения исследования были разработаны и зарегистрированы базы данных, которые в дальнейшем были использованы для прогнозирования потребности в ЛП: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621163 от 01 июня 2021 г. и Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621990 от 21 сентября 2021 г (Приложение Е и F).

Единые потребности к формированию научно-обоснованного подхода в ЛП для лечения пациентов с COVID-19 должны быть внедрены в деятельность всех МО, оказывающих данный вид медицинской помощи. В то же время этот процесс будет невозможен без создания единой системы организации ЛО.

Современные методы проведения фармакоэкономического анализа, методы прогнозирования потребности в ЛП на основе выявления факторов, влияющих на назначение ЛП, были бы внедрены в качестве обязательных элементов в предлагаемую нами модель системы ЛО пациентов.

Проведение современного фармакоэкономического анализа и прогнозирования потребности в ЛП возможно только на основе внедрения современных информационно-цифровых технологий, дающих возможность создания единого цифрового контура между всеми медицинскими и фармацевтическими организациями, управленческими структурами, участвующими в оказании медицинской и лекарственной помощи пациентам с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих. Создание единой информационно цифровой платформы позволит обеспечить оперативный сбор, накопление и анализ информации о пациентах, используемых ЛП, размерах запасов в МО с целью прогнозирования потребности с учетом оптимальной фармакотерапии, расчета необходимого размера финансирования, установления размеров страховых и резервных запасов, обеспечения контроля за осуществлением закупочной деятельности.

4.3. Разработка организационно-экономической подходов создания системы лекарственного обеспечения заболеваний, представляющих угрозу для окружающих.

Результаты анализа мнений экспертов в сфере здравоохранения, напряженная в настоящее время эпидемиологическая ситуация, угроза возникновения новых эпидемий в будущем подтверждают актуальность проводимых исследований по разработке системы лекарственного обеспечения заболеваний, представляющих угрозу для окружающих (СЛОЗУО).

Основными целями создания СЛОЗУО являются:

- оперативное реагирование на распространение заболеваний, представляющих угрозу для окружающих;
- обеспечение высокого уровня дисциплины при возникновении подобных чрезвычайных ситуаций;
- обеспечение оперативности при принятии решений;

- безопасное, качественное и эффективное оказание лекарственной помощи, обеспечивающее безопасную, качественную и доступную медицинскую помощь.

Для разработки компонентов данной системы ЛО был разработан оценочный лист, который включал следующие основные блоки вопросов:

- организационно-управленческий;
- информационно-цифровой;
- медицинский;
- финансово-экономический;
- закупочный;
- кадровый;
- мониторинг качества лекарственной помощи

Оценочный лист был использован для определения ИПЗ компонентов, разработанных в ходе исследования СЛОЗУО (Приложение D).

Для разработки ИПЗ оценочные листы были дополнены критериями количественной (балльной) оценки каждого элемента. Была предложена 4-балльная шкала оценки: 1- элемент не нужен для использования ; 2 – элемент может быть представлен в системе, но его значение не велико; 3 –элемент должен быть представлен в системе; 4 элемент необходим.

Оценка элементов системы ЛО проводилась в январе, апреле, июле и октябре 2021 г. в четырех разных МО. В таблице 44 представлены результаты оценки показателей качества по разделу 1 «Организационно-управленческий»

Таблица 44. Результаты балльной оценки элементов системы лекарственного обеспечения

№ пп	Анализируемый показатели	Балльная оценка элементов системы				
		01.2021	04.2021	07.2021	10.2021	Среднее значение (θ)
1	Организационно-управленческий	15	17	24	27	20,25
2	Информационно-цифровой	24	25	33	37	29,75
3	Медицинский	13	19	24	25	20,25
4	Финансово-экономический	17	17	21	22	19,25
5.	Закупочный	20	21	24	24	22,25
6.	Кадровый	27	33	37	36	33,25
7.	Мониторинг качества лекарственной помощи	31	32	35	39	34,25

В качестве ИПЗ может быть использован средневзвешенный показатель относительных величин отдельных элементов системы

$$\bar{\theta} = \text{ИПЗ} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n g_i Q_i^2 \text{отн.}}{n}} \quad (28)$$

Где: $\bar{\theta}$ - квадратический средневзвешенный показатель значимости (ИПЗ);

g_i – коэффициент весомости отдельного элемента системы;

$Q_i^2 \text{отн.}$ – относительный показатель значимости элемента системы;

n - число анализируемых элементов.

При выборе методики для расчета ИПЗ необходимо учитывать, что отдельные элементы могут быть как позитивными (рост балльной оценки), так и негативными (снижение балльной оценки).

для позитивных значений:

$$Q_i \text{отн.} = \frac{Q_i}{Q_{i \text{н}}} \quad (29)$$

для негативных значений:

$$Q_i \text{отн.} = \frac{Q_{i \text{н}}}{Q_i} \quad (30)$$

Где

$Q_{i \text{н}}$ - нормирующее значение анализируемого элемента системы;

Q_i - анализируемый элемент системы.

В качестве нормирующих показателей при проведении статических расчетов чаще всего используют лучшие показатели, т.е для позитивных показателей это максимальный показатель ($Q_{i \text{max}}$), а для негативных – минимальный показатель ($Q_{i \text{min}}$).

Максимальные и минимальные значения определяются, исходя из проведенных опросов (январь, апрель, июль, октябрь 2021 г), исходя из следующих равенств.

$$P [Q_i \geq Q_{i \text{max}} | \theta_i] = \alpha/2 \quad (31)$$

$$P [Q_i \leq Q_{i \text{min}} | \theta_i] = \alpha/2$$

Где:

$P [X \geq x | \alpha]$ – вероятность того, что случайная величина X окажется равной или превзойдет некоторое действительное значение x при параметре распределения α ;

θ - среднее значение анализируемого показателя;

α - значение вероятности ($\alpha = 0,1$)

Так как для количественной оценки показателей качества были использованы балльные оценки, представляющие собой целочисленные величины, при расчете максимальных и минимальных значений было принято, что балльные оценки распределены по закону Пуассона.

Следовательно, искомые значения могут быть найдены на основе использования следующих выражений:

$$1 - \sum_{k=0}^{Q_{imax}-1} \frac{e^{-\theta} \theta^k}{k!} \leq \alpha/2 \quad 1 - \sum_{k=0}^{Q_{imax}-2} \frac{e^{-\theta} \theta^k}{k!} > \alpha/2 \quad (32)$$

$$\sum_{k=0}^{Q_{imin}} \frac{e^{-\theta} \theta^k}{k!} \leq \alpha/2 \quad \sum_{k=0}^{Q_{imin}+1} \frac{e^{-\theta} \theta^k}{k!} > \alpha/2$$

Где k- все возможные значения анализируемых показателей (балльные оценки), k=1,2,3...;

e-основание натурального логарифма (e=2,7182818284)

Следовательно, используя справочные таблицы распределения Пуассона при рассчитанных средних величинах и заданном значении $\alpha=0,1$, можно определить максимальные и минимальные показатели.

Для показателя качества «Организационно-управленческий» среднее значение балльной оценки $\theta = 20,25$ и $\alpha=0,1$ выражение, описанное формулой, принимает следующий вид:

$$1 - \sum_{k=1}^{Q_{imax}-1} \frac{e^{-20,25} \theta^k}{k!} \leq 0,05 \quad 1 - \sum_{k=1}^{Q_{imax}-2} \frac{e^{-20,25} \theta^k}{k!} > 0,05 \quad (33)$$

$$\sum_{k=1}^{Q_{imin}} \frac{e^{-20,25} \theta^k}{k!} \leq 0,05 \quad \sum_{k=1}^{Q_{imin}+1} \frac{e^{-20,25} \theta^k}{k!} > 0,05$$

Результаты определения максимальных и минимальных значений показателей качества на основе распределения Пуассона представлены в таблице 45.

Таблица 45. Значений распределений Пуассона для показателя «Организационно-управленческий» ($\theta = 20,25$)

k	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P[X ≤ k]	0,00000	0,00000	0,00000	0,00001	0,00006	0,00021	0,00066	0,00178	0,00432	0,00945
P[X > k]	1,00000	1,00000	1,00000	0,99999	0,99994	0,99979	0,99934	0,99822	0,99055	0,98111
k	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
P[X ≤ k]	0,01889	0,03182	0,05964	0,09554	0,14400	0,20534	0,27840	0,36059	0,44820	0,53690
P[X ≤ k]	0,98111	0,96518	0,94036	0,90446	0,85600	0,79466	0,72160	0,63941	0,55180	0,46310
k	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
P[X ≤ k]	0,62243	0,70115	0,77047	0,82985	0,87632	0,91322	0,94089	0,96090	0,97487	0,98431
P[X ≤ k]	0,37757	0,29885	0,22953	0,17105	0,12368	0,08678	0,05911	0,03910	0,02513	0,01569

На основе определенных значений распределения Пуассона и формулы можно определить максимальные и минимальные значения:

Определение максимальных и минимальных значений:

$$1 - P[Q_1 \leq 28|20,25] = 0,03910 \leq 0,05$$

$$1 - P[Q_1 \leq 27|20,25] = 0,05911 \leq 0,05$$

$$P[Q_1 \leq 12|20,25] = 0,03182 \leq 0,05$$

$$P[Q_1 \leq 14|20,25] = 0,05964 \leq 0,05$$

Следовательно, $Q_{2 \max}=28$, а $Q_{2 \min}=12$

Аналогично проводился расчет для показателя «Информационно-цифровой» (Таблица 46).

Таблица 46. Значений распределений Пуассона для показателя «Информационно-цифровой» ($\theta = 20,25$)

k	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$P[X \leq k]$	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00001	0,00003
$P[X > k]$	1,00000	1,00000	1,00000	1,00000	1,00000	1,00000	1,00000	1,00000	0,99999	0,99997
k	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
$P[X \leq k]$	0,00008	0,00020	0,00047	0,00106	0,00222	0,00438	0,00817	0,01442	0,02421	0,03878
$P[X \leq k]$	0,99992	0,99980	0,99953	0,99894	0,99778	0,99562	0,99183	0,98558	0,97579	0,96122
k	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
$P[X \leq k]$	0,05942	0,08732	0,12342	0,16816	0,22140	0,28233	0,34945	0,42078	0,49395	0,56650
$P[X \leq k]$	0,94058	0,91268	0,87658	0,83184	0,77860	0,71767	0,65055	0,57922	0,50605	0,43350
k	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
$P[X \leq k]$	0,63614	0,70087	0,75923	0,81030	0,85371	0,88958	0,91842	0,94100	0,95822	
$P[X \leq k]$	0,36386	0,29913	0,24077	0,18970	0,14629	0,11042	0,08158	0,05900	0,04178	

Определение максимальных и минимальных значений:

$$1 - P[Q_1 \leq 39|29,75] = 0,04178 \leq 0,05$$

$$1 - P[Q_1 \leq 38|29,75] = 0,05900 \leq 0,05$$

$$P[Q_1 \leq 20|29,75] = 0,03878 \leq 0,05$$

$$P[Q_1 \leq 21|29,75] = 0,05942 \leq 0,05$$

Следовательно, $Q_{1 \max}=39$, а $Q_{1 \min}=20$

Сводные результаты расчетов по всем анализируемым показателям представлены в таблице 47.

Таблица 47. Результаты расчетов интегрального показателя результативности по разделу «Организация системы менеджмента качества»

Показатель	Фактическое значение (Q_i)	$Q_{i \max}$	$Q_{i \min}$	$Q_{i \text{отн.}}$	g_i
Q_1	27	28	12	0,964	0,947
Q_2	37	39	20	0,948	0,926
Q_3	25	27	19	0,926	0,906
Q_4	22	24	16	0,917	0,921
Q_5	24	25	17	0,960	0,892
Q_6	36	39	21	0,923	0,907
Q_7	39	40	32	0,975	0,899

Так, все показатели качества являются позитивными.

Дополнительно в расчеты ИПЗ были введены коэффициент вето (φ) и весомость показателя качества. Коэффициент «вето» представляет собой функцию, которая превращает в ноль все относительные коэффициенты качества, рассчитанные при условии, если анализируемый фактический показатель вышел за установленные границы (максимальные и минимальные показатели).

Функция «вето» имеет следующий вид:

$$\varphi(Q_i) = \begin{cases} 1, & \text{если } Q_{i\min} < Q_i < Q_{i\max} \text{ для всех } I=1n \\ 0, & \text{если выходит за установленные границы} \end{cases} \quad (34)$$

Коэффициенты весомости были установлены путем проведения экспертной оценки всех анализируемых показателей, которые были включены в оценочные листы. В исследовании приняли участие 127 специалистов МО, которые были приглашены для проведения экспертной оценки лекарственных препаратов, применяемых для лечения коронавирусной инфекции.

Оценка каждого показателя проводилась по пятибалльной шкале: 1 – показатель не влияет на СЛОЗУО; 2 – показатель оказывает очень слабое влияние; 3 – показатель оказывает влияние, но не столь значимое; 4 – показатель оказывает значительное влияние; 5 – показатель, необходим для обеспечения качества и эффективности работы СЛОЗУО (Приложение D – Оценочный лист).

Обобщение проведенных расчетов позволяет рассчитать интегральный показатель результативности:

$$\text{ИПЗ} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n g_i Q_i^2 \text{отн.}(\varphi)}{n}} \quad (35)$$

$$\text{ИПЗ} = 0,889$$

Важным вопросом является установление шкалы для интерпретации полученных значений ИПЗ.

Нами предложено использование следующих границ:

$0 < \text{ИПЗ} < 0,50$ – недопустимая значимость системы;

$0,50 < \text{ИПЗ} < 0,65$ – низкая значимость системы;

$0,65 < \text{ИПЗ} < 0,75$ – средний уровень значимости системы;

$0,85 < \text{ИПЗ} < 0,85$ – уровень значимости системы выше среднего уровня;

ИПЗ $>0,85$ –высокий уровень значимости системы.

Следовательно, результаты расчетов определили: показатель ИПЗ для раздела «Организация системы менеджмента качества» находится на среднем уровне.

Итоговой интегральный показатель результативности по МО составил 0,889. Таким образом, исследуемая МО имеет высокий уровень результативности.

Результаты проведенных расчетов по всем показателям качества и коэффициенты весомости представлены в приложении D.

Таким образом, разработанная в ходе проведения исследований система совершенствования обращения лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции, получившая расширенное название СЛОЗУО, включает в себя следующие основные компоненты: организационно-управленческий, информационно-цифровой, медицинский, финансово-экономический, закупочный ;кадровый, мониторинг качества оказания лекарственной помощи.

Для создания эффективной СЛОЗУО необходима разработка *организационно-управленческого* компонента, который должен включать:

- создание единой службы лекарственного обеспечения (ЕСЛО) всех МО, оказывающих лекарственную помощь пациентам с заболеваниями, представляющих угрозу для окружающих;

- разработка внутренней организационной структуры единой службы по направлениям: организация лекарственной помощи на догоспитальном этапе, лекарственной помощи на госпитальном этапе, лекарственной помощи при оказании экстренной, неотложной медицинской помощи, лекарственной помощи на этапе реабилитации после перенесенного заболевания, консультационной помощи населению по вопросам фармакотерапии;

- назначение лиц, отвечающих за систему обращения ЛП в МО;

- создание структуры по контролю за обращением ЛП в МО;

- назначение в каждом структурном подразделении МО лиц, ответственных за обращение ЛП, определение зоны их ответственности;

- разработка и утверждение плана проведения контрольных мероприятий по контролю за обращением ЛП в МО, согласование их содержания;

- разработка и реализация корректирующих, предупреждающих и профилактических мероприятий при обращении ЛП в МО.

Особое значение должно быть уделено *информационно-цифровому* компоненту. Создание информационного блока полностью соответствует требованиям паспорта национальной программы «Цифровая экономика Российской Федерации», утвержденного

президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам 24 декабря 2018 г. N 16 и указа Президента РФ от 9 мая 2017 г. N 203 «О Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017 - 2030 годы».

Информатизация и цифровизация направлены на улучшение эффективности в деятельности МО в основном за счет технологий обработки данных и автоматизации всех процессов.

Информационно-цифровой компонент в предлагаемой модели должен включать:

- создание единого цифрового контура на базе Единой медицинской информационно-аналитической системы;
- создание единой информационной платформы по вопросам обращения ЛП для врачей, руководителей медицинских и фармацевтических организаций и пациентов;
- организация сбора и накопления информации о ЛП, зарегистрированных на территории РФ;
- организация сбора и накопления информации о ЛП по данным международных клинических исследований, по данным мета-анализов ;
- создание информационных систем, позволяющих в автоматизированном режиме получать данные из информационных баз: Государственный реестр лекарственных средств, информационные базы Росздравнадзора, Единого Реестра обязательных требований (в соответствии с положениями Федерального закона от 31 июля 2020 г. N 247-ФЗ «Об обязательных требованиях в Российской Федерации»), Европейской экономической комиссии (ЕЭС);
- информационная система персонализированная система учета использования ЛП;
- сбор и накопление данных о видах и объемах оказания лекарственной помощи в МО для оперативного контроля за соответствием размера запасов ЛП объемам оказания лекарственной помощи;
- единая информационная система учета движения ЛП;
- информационная система оперативного перераспределения ЛП между МО;
- внедрение видеоконференций связи для проведения совещаний, консилиумов, консультаций, в том числе по назначению ЛП с руководителями, профильными специалистами через единый портал;
- упрощение процедуры назначения отдельных групп ЛП (ГИБП) за счет использования единой информационной системы по защищенной внутренней сети;
- использование автоматизированных чек-листов для обеспечения контроля качества оказания ЛП;

- ведение электронного документооборота на базе Единой медицинской информационно-аналитической системы по вопросам движения ЛП для обеспечения полного отказа от дублирования информации на бумажных носителях.

Медицинский компонент должен включать в себя:

- проведение анализа показателей по заболеваемости, выздоровлению и смертности от коронавирусной инфекции или заболеваний, представляющих угрозу для окружающих в рамках контроля для использования ЛП;

- проведение анализа динамики коечного фонда МО, оказывающего влияние на объемы использования ЛП;

- организация оказания лекарственной помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями;

- применение «off-label» лекарственных препаратов в МО, оценка их безопасности для пациента и эффективности для лечения заболевания;

- проведение совещаний, консилиумов, консультаций, телемедицинских конференций по видеосвязи по вопросам фармакотерапии с руководителями профильных организаций ;

- поиск и анализ результатов международных клинических исследований по вопросам фармакотерапии;

- организация и контроль проведения клинических исследований по вопросам фармакотерапии COVID-19 или заболеваний, представляющих угрозу для окружающих.

Финансово-экономический блок должен включать:

- разработку методов прогнозирования потребности в ЛП на основе использования методик искусственного интеллекта (нейросетевые модели), способные рассчитывать показатели на основе значительных массивов данных, выявляя скрытые закономерности (Bigdata);

- определение необходимого объема финансирования на закупки ЛП;

- определение необходимого объема финансовых средств на закупки ЛП для конкретной МО;

- установление размеров страхового и резервного запасов ЛП в целом для ЕСЛО, а также для каждой МО;

- ведение оперативного учета движения ЛП в рамках ЕСЛО и в МО;

- финансовый контроль за использованием и размерами запасов ЛП в МО.

Закупочный блок неразрывно связан с информационным, медицинским и финансово-экономическими блоками. Но в нем можно выделить особые направления, которые заключаются в :

- контроле подготовленной аукционной документации (технических заданий на ЛП);
- контроле своевременности проведения торгов по закупке ЛП;
- рациональном сочетании способов закупки в соответствии с Федеральным законом N 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» и Федеральным законом N 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц»;

- контроле выполнения условий контрактов и договоров поставщиками (ведение претензионной работы);

- обеспечение логистики поставки ЛП по заключенным контрактам и договорам;

- привлечение лиц, знающих специфику обращения и использования ЛП.

Мониторинг качества оказания лекарственной помощи неразрывно связан с качеством оказания медицинской помощи пациентам, поэтому этот компонент СЛОЗУО должен содержать вопросы, связанные с обеспечением аудита качества лекарственной помощи и мониторинга:

- наличия в МО локального нормативного акта, определяющего порядок ЛО пациента на амбулаторном этапе;

- организации доставки ЛП на дом выездными бригадами, которые проводят лечение и мониторинг пациентов;

- возможности выдачи ЛП в поликлиниках после проведения КТ и консультации специалиста;

- обеспеченности ЛП для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией или заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих;

- дефектуры ЛП в МО в рамках фармакотерапевтических схем лечения;

- контроль за «off-label» применением ЛП;

- наличие системы качества ЛП и ответственных за внедрение системы качества;

- наличие стандартных операционных процедур системы качества ЛП;

- обеспечение контроля за наличием необходимого оборудования и помещений для обеспечения обращения ЛП;

- обеспечение контроля за организацией хранения ЛП в зависимости от физико-химических, токсикологических свойств ЛП, фармакотерапевтических групп, форм выпуска, способов применения;

- обеспечение контроля за ведением учета движения ЛП, в том числе подлежащих предметно-количественному учету;

- обеспечение контроля за недоброкачественными, фальсифицированными и контрафактными ЛП.

Разработка СЛОЗУО невозможна без решения *кадровых* вопросов, поэтому кадровый блок должен строиться на основе:

- подготовки специалистов, обладающих цифровыми компетенциями в области информационных технологий, искусственного интеллекта;
- подготовки специалистов с двойными квалификациями, в том числе по IT-специальностям (системные администраторы, разработчики, постановщики задач, программисты, администраторы баз данных, специалисты по информационной безопасности, веб-дизайнеры, 3D-аниматоры, специалисты по робототехнике и другие);
- подготовки специалистов, обладающих профессиональными компетенциями в области закупочной деятельности с учетом специфики обращения ЛП;
- разработки учебных программ для высших и средних медицинских образовательных учреждений по вопросам обращения ЛП в условиях заболеваний, представляющих угрозу для окружающих;
- включения в учебные планы дополнительной профессиональной подготовки разделов по фармакотерапии коронавирусной инфекции;
- освоения интерактивных модулей на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования;
- внедрения образовательных мероприятий в рамках взаимодействия с региональным здравоохранением по вопросам оказания ЛП на догоспитальном этапе, при оказании неотложной и скорой медицинской помощи;
- внедрения системы дистанционных консультаций по вопросам фармакотерапии;
- введения программ дополнительной профессиональной подготовки для руководителей МО, врачей, провизоров, фармацевтов, среднего и младшего медицинского персонала по вопросам обеспечения санитарно-эпидемиологического режима;
- внедрения краткосрочных программ дополнительной профессиональной подготовки по вопросам особенностей фармакотерапии при проведении реанимационных мероприятий, особенностей фармакотерапии пациентов с соматическими заболеваниями, профилактики и снижения рисков распространения инфекции.

Принципиальная схема функционирования предложенной СЛОЗУО представлена на рисунке 26.

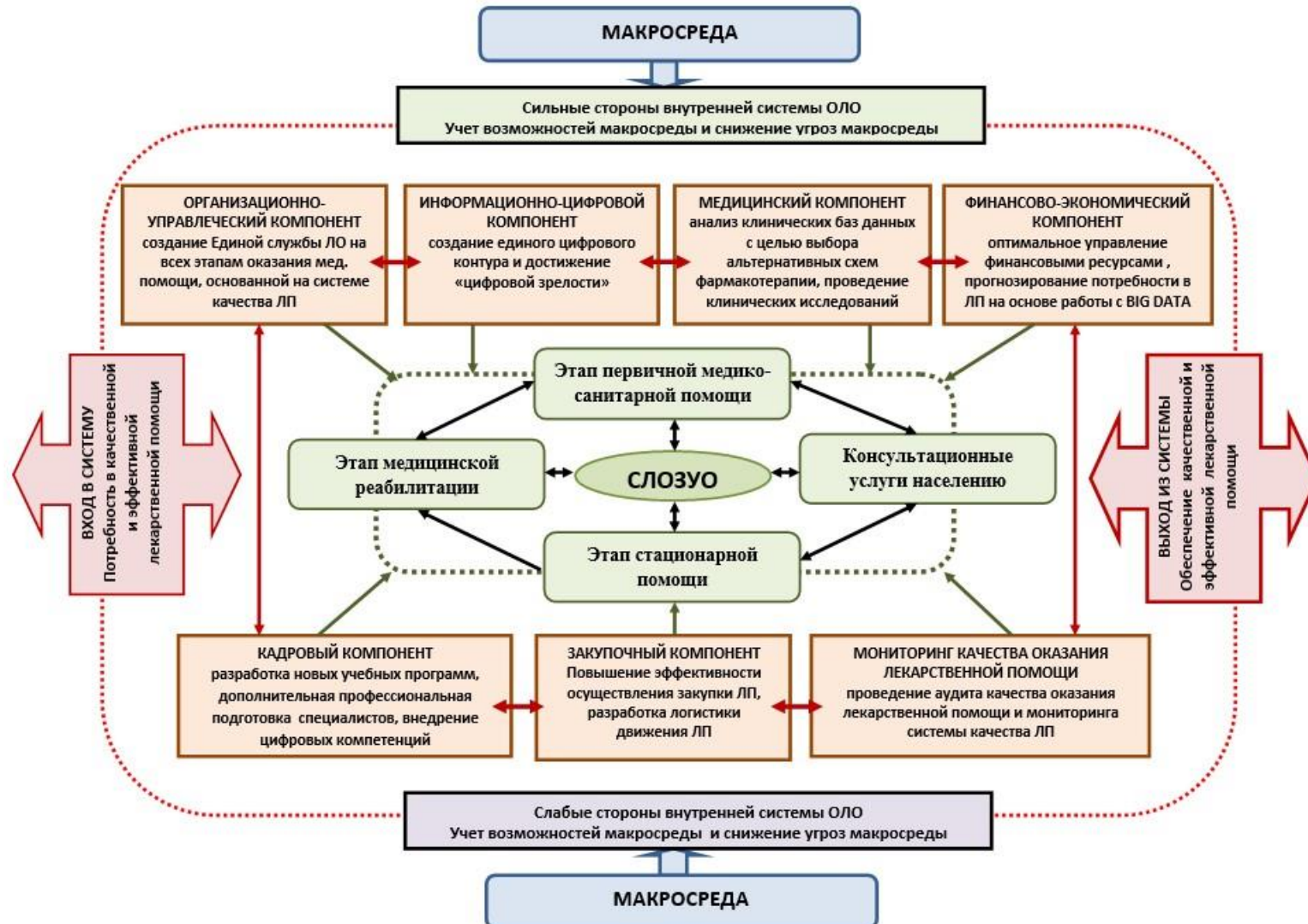


Рисунок 27. Организационно-экономические подходы разработки системы лекарственного обеспечения заболеваний, представляющих угрозу для окружающих.

Определенные исследованием методические подходы к созданию гибкой системы ЛО заболеваний, представляющих угрозу для окружающих, способной оперативно трансформироваться в зависимости от эпидемической обстановки, являются одним из направлений, позволяющих внести существенный вклад в решение одной из актуальнейших задач современного здравоохранения – обеспечение доступности квалифицированной медицинской помощи для населения Российской Федерации.

4.4. Выводы по главе 4

1. Оценка экономической целесообразности использования ГИБП, показала, что данная группа ЛП является экономически эффективной медицинской технологией для терапии тяжелой когорты пациентов с COVID-19, в том числе с признаками развития ЦШ.

2. В ходе исследования разработаны логистические модели прогнозирования использования в ЛП для лечения пациентов с COVID-19. В основу формирования логистических моделей были положены факторы, влияющие на назначение ЛП пациентам с COVID-19, что дало возможность установления необходимых ЛП для каждого пациента с учетом их клинико-лабораторных показателей.

Приведены особенности построения логит-регрессии на конкретном примере, а также описаны основные причины использования логистической регрессии для прогнозирования потребности в ЛП.

3. Разработанные модели логистических регрессий были внедрены в процесс построения нейросетевых моделей на основе многослойного персептрона (MLP) для прогнозирования потребности в ЛП для лечения пациентов с COVID-19. По результатам исследования была выбрана лучшая нейросетевая модель, которая дает возможность прогнозировать расход потребления ЛП в любой по длительности временной период в зависимости от поставленной задачи. Основным преимуществом построения нейросетевых моделей на основе логит-регрессии является возможность прогнозирования потребности не на основе фактического расхода ЛП, а на основе фактической потребности для оказания лекарственной помощи конкретным пациентам в зависимости от их клинико-лабораторных показателей течения заболевания.

4. На основе проведенных исследований предложены организационно-экономические подходы совершенствования системы ЛО пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, на примере COVID-19. Разработанные организационно-экономические подходы включают в себя следующие компоненты: организационно-управленческий, информационно-цифровой, медицинский, финансово-экономический закупочный, кадровый, мониторинг качества лекарственной помощи. Предлагаемая модель

системы ЛО носит универсальный характер и является обоснованной для разработки при всех видах заболеваний, представляющих угрозу для окружающих.

5. Значимость разработанной в ходе исследований СЛОЗУО была подтверждена в ходе проведения экспертной оценки путем расчета разработанного критерия «Интегральный показатель значимости». Предложенная система СЛОЗУО была оценена экспертами как имеющая высокий уровень значимости (ИПЗ = 0,889).

Заключение

1. Пандемия COVID-19 явилась вызовом для современной системы здравоохранения. По мнению экспертов, в будущем нас ожидает появление новых вирусов, что в свою очередь вызовет новые эпидемии. В последние годы наблюдается рост числа инфекционных заболеваний, которые характеризуются высокой тяжестью течения и ростом показателей инвалидизации и летальности. С момента начала пандемии решения о назначении многих ЛП принимались на основе результатов, полученных в исследованиях *in vitro*, или мнений экспертов. В настоящее время в мире проводятся значительное число клинических исследований, в которых проводят оценку эффективности различных групп ЛП, но единого подхода к фармакотерапии COVID-19 до настоящего времени не выработано.

2. Разработаны методические основы для построения организационно-экономической модели системы ЛО пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих на примере новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

3. Составлен среднестатистический портрет пациента, а также проведен сравнительный анализ пациентов трех ковид-госпиталей по показателям: возраст, пол, сопутствующие заболевания, клинические и лабораторные показатели, процент поражения легких, средняя длительность госпитализации. Выявленные клинико-лабораторные показатели пациента позволяют формировать необходимый массив факторов, оказывающий влияние на назначение ЛП, установление оптимального ассортимента ЛП, необходимого для ЛО медицинских организаций на всех этапах оказания медицинской помощи.

4. Результаты анализа назначений ЛП в медицинских организациях позволили выявить существенные расхождения в ассортименте используемых ЛП. Различия были выявлены в тактиках фармакотерапии пациентов с COVID-19 в анализируемых ковид-госпиталях, а также различия в ассортименте фактически используемых ЛП и ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», что требует более детального изучения причин их возникновения и анализа эффективности используемых схем фармакотерапии.

5. Проведена экспертная оценка назначения ЛП для оказания медицинской помощи в ковид-госпиталях, которая подтвердила необходимость разработки современной системы организации ЛО пациентов с COVID-19.

6. Оценка экономической целесообразности использования ГИБП показала, что данная группа ЛП является экономически эффективной медицинской технологией.

7. Разработаны логистические модели прогнозирования использования в ЛП для лечения пациентов с COVID-19. В основу формирования логистических моделей положены

факторы, влияющие на название ЛП пациентам с COVID-19, что дало возможность установления необходимых ЛП для каждого пациента с учетом их клинико-лабораторных показателей. Предложенные логит-регрессии внедрены в процесс построения нейросетевых моделей на основе многослойного персептрона (MLP) для прогнозирования потребности в ЛП для лечения пациентов с COVID-19.

8. На основе проведенных исследований предложены организационно-экономические подходы совершенствования системы ЛО пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, на примере COVID-19. Разработанные организационно-экономических подходы включают в себя следующие компоненты: организационно-управленческий, информационно-цифровой, медицинский, финансово-экономический закупочный, кадровый, мониторинг качества лекарственной помощи. Предлагаемая модель системы ЛО носит универсальный характер и является обоснованной для разработки при всех видах заболеваний, представляющих угрозу для окружающих. Значимость разработанной в ходе исследований СОЛОЗУО подтверждена в ходе проведения экспертной оценки путем расчета разработанного критерия «Интегральный показатель значимости». Предложенная система СОЛОЗУО оценена экспертами как имеющая высокий уровень значимости (ИПЗ = 0,889).

Список сокращений

АБТ	Антибактериальная терапия
АТХ	Анатомо-терапевтическая классификация
ВМР	Временные методические рекомендации
ВП	Внебольничная пневмония
ГИБП	Генно-инженерные биологические препараты
ГКС	Глюкокортикостероиды
ГРЛС	Государственный реестр лекарственных средств
ДИ	Доверительный интервал
ЕСЛО	Единая служба лекарственного обеспечения
ИЛ-6	Интерлейкин-6
ИЗП	Ингибиторозащищенные пенициллины
ИНС	Искусственная нейронная сеть
ИПЗ	Интегральный показатель значимости
ИРЧП	Индекс развития человеческого потенциала
КТ	Компьютерная томография
ЛО	Лекарственное обеспечение
ЛП	Лекарственный препарат
ЛПР/РТР	Лопинавир/ритонавир
МО	Медицинская организация
миРНК	Малая интерферирующая РНК
НМГ	Низкомолекулярные гепарины
НФГ	Нефракционированный гепарин
НЯ	Нежелательное явление
ОР	Отношение рисков
ОРиИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	Отношение шансов
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ППП	Пенициллинорезистентный <i>S. pneumoniae</i>
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СамГМУ	Самарский государственный медицинский университет
СЛОЗУО	Система лекарственного обеспечения заболеваний, представляющих угрозу для окружающих

CO	Стандартное отклонение
CRP	С-реактивный белок
ТОРС	Тяжелый острый респираторный синдром
ЦШ	Цитокиновый шторм
COVID-19	Новая коронавирусная инфекция
ICER	Инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»
MRSA	Метициллинрезистентный золотистый стафилококк.

Список литературы

1. Антонов, В. Н. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 / В. Н. Антонов, Г. Л. Игнатова, О. В. Прибыткова и др. // Терапевтический архив. – 2020. – № 12 (92). – С. 148–154.
2. Бабий, В. В. Фармакоэкономическое моделирование лекарственного обеспечения больных ВИЧ–инфекцией: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03 / Бабий Владимир Вячеславович. – М., 2018. – 24 с.
3. Бородулина, Е. А. Предикторы летальности от внебольничной пневмонии в современных условиях работы пульмонологического центра / Е. А. Бородулина, Б. Е. Бородулин, Л. В. Поваляева и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 4 (8). – С. 19–22.
4. Бородулина, Е.А. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких / Е. А. Бородулина, Я. Е. Ширококов, Е. П. Гладунова, Д. А. Кудлай // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. – № 3. – С. 61-66.
5. Брико, Н. И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики / Н. И. Брико // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17. – № 4(101). – С. 68-75. – DOI 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97.
6. Вареных, Г. В. Совершенствование фармацевтической помощи детям с нарушениями центральной нервной системы в условиях стационара: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Вареных Галина Владимировна. – Курск, 2013. – 24 с.
7. Венецкий, И. Г. Основные математико-статистические понятия и формулы в экономическом анализе: справочник / И. Г. Венецкий, В. И. Венецкая. – 2-е изд., перераб. И доп. – М.: Статистика, 1989. – 447 с.
8. Веселова, Е. И. Новая коронавирусная инфекция / Е. И. Веселова, А. Е. Русских, Г. Д. Каминский и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 4 (98). – С. 6–14.
9. Вольфрам, Н. А. Комплексная фармакоэкономическая оценка эффективности антибактериальных средств в терапии внебольничной пневмонии: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Вольфрам Наталья Алексеевна. – М., 2011. – 20 с.
10. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 2 (03.02.2020). М.: Минздрав России, 2020.
11. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 3 (03.03.2020). М.: Минздрав России, 2020.
12. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020). М.: Минздрав России, 2020.
13. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). М.: Минздрав России, 2020.
14. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (24.04.2020). М.: Минздрав России, 2020.

15. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). М.: Минздрав России, 2020.
16. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (01.10.2020). М.: Минздрав России, 2020.
17. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). М.: Минздрав России, 2020.
18. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). М.: Минздрав России, 2020 // Версия. (9).
19. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2020). М.: Минздрав России, 2021.
20. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). М.: Минздрав России, 2021.
21. Временные методические рекомендации. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021). М.: Минздрав России, 2021 // Версия. (12).
22. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). М.: Минздрав России, 2021.
23. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). М.: Минздрав России, 2020.
24. Временные методические рекомендации Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). М.: Минздрав России, 2020.
25. Геллер, Л. Н. Теоретические и организационно-экономические основы стратегического управления системой фармацевтической помощи на уровне субъекта РФ/ Автореферат на соискание ученой степени доктора фармацевт. наук. – Москва. 2007. – 46 с.
26. Гельман, В. Я. Медицинская информатика: практикум (2-е изд.).- СПб.: Питер, 2002.
27. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998 . – 459 с.
28. Головинов, А. О. Преимущества нейронных сетей перед традиционными алгоритмами / А. О. Головинов, Е. Н. Климова // Экспериментальные и теоретические исследования в современной науке: сб. ст. по матер. V междунар. науч.-практ. конф. № 5(5). – Новосибирск: СибАК, 2017. – С. 11-15.
29. Гусев, С. Д. Медицинская информатика: Учебное пособие. – Красноярск: Издательства, ООО» Версо», 2009.- 464 с.
30. Дергоусова, Т. Г. Оптимизация лекарственной помощи больным токсикологического профиля: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 15.00.01/ Дергоусова Татьяна

Григорьевна. – Санкт-Петербург, 2005. – 24 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-lekarstvennoi-pomoshchi-bolnym-toksikologicheskogo-profilya> (дата обращения: 28.05.2022).

31. Дерезлазова, Ю. С. Оптимизация фармацевтической помощи детям, страдающим заболеваниями суставов: специальность 14.04.03 «Организация фармацевтического дела»: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Дерезлазова Юлия Сергеевна. – М., 2017. – 26 с.

32. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика: учеб. Пособие. – СПб.: Фоолиант, 2006.

33. Зинчук, И. Ю. Оптимизация лекарственной помощи больным ревматоидным артритом на основе фармакоэкономических исследований: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Зинчук Илья Юрьевич. – М., 2013. – 24 с.

34. Карпова, Л. С.. Сравнение эпидемий гриппа в России 2009 и 2011 годов, вызванных пандемическим вирусом гриппа, а(H1N1) / Л. С. Карпова, Е. И. Бурцева, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 60 (5). – С. 6–15.

35. Карпова, Л. С. Анализ эпидемии гриппа А(H1N1)/ Калифорния/07/2009 в России в сезон 2009–2010 годов / Л. С. Карпова, И. Г. Маринич, Т. П. Столярова, Н. М. Поповцева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 3 (52). – С. 23–30.

36. Карпова, Л. С. Сравнительный анализ пандемии гриппа А(H1N1)pdm09 в России (2009–2010 гг.) и последующих эпидемий (2011–2014 гг.) / Л.С. Карпова, А. А. Соминина, М. Н. Дмитриева и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 6 (79). – С. 8–16.

37. Козлов, А. Н. Интеллектуальные информационные системы: учебник – Пермь: ФГБОУ ВПО Пермская ГСХА, 2013. – 278 с.

38. Комаров, И. А. Использование фармакоэкономического анализа в оптимизации оказания лекарственной помощи больным психическими расстройствами (на примере биполярного аффективного расстройства: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Комаров Илья Александрович. – М., 2015. – 25 с.

39. Косякова, Н. В. Научное обоснование и разработка методических основ системы управления лекарственным обеспечением пациентов с орфанными заболеваниями на территориальном уровне (на примере ЮФО): дис. ... док. фарм. н.: 14.04.03 / Косякова Наталья Владимировна. – М., 2019. – 348 с.

40. Краснова, Е. И. Ближневосточный респираторный синдром / Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова, И. В. Куимова // Лечащий врач. – 2015. – № 11. – С. 40.

41. Крот, К. В. Оптимизация лекарственного обеспечения больных шизофренией: региональные фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.03.06, 14.04.03/ Крот Ксения Вадимовна. – Пермь, 2016. – 22 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/advert/100006168> (дата обращения: 30.05.2022).

42. Кудлай, Д. А. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 в условиях пандемии / Д. А. Кудлай, Я. Е. Ширококов, Е. П. Гладунова, Е. А // Врач. – 2020. – № 8 (31). – С. 5–10.

43. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МАРИОН, 2001. – 408 с.

44. Лукьянова, Е. А. Медицинская статистика. –М.:Изд-во РУДН. 2002 .- 255 с.

45. Львов, Д. К. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром / Д. К. Львов, Л. В. Колобухина, П. Г. Дерябин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4(13). – С. 35–42.

46. Малышев, Н. А. Особенности пандемического гриппа А(H1N1) pdm09 / Н. А. Малышев, М. В. Базарова, Г. Н. Кареткина и др. // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – № 3 (2). – С. 12–18.

47. Маркова, В. А. Совершенствование лекарственного обеспечения и прогнозирование потребности офтальмологических отделений военных лечебных учреждений в лекарственных средствах: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 15.00.01 / Маркова Валентина Александровна. – СПб., 2007. – 24 с.

48. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет / В. В. Омеляновский, М. В. Авксентьева, Г. Р. Хачатрян и др.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России). – Москва : ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России», 2019. – 59 с.

49. Мурашко, М. А. Первая пандемия цифровой эпохи: уроки для национального здравоохранения / М. А. Мурашко // Национальное здравоохранение. – 2021. – № 1 (1). – С. 4–8.

50. Наркевич, И. А. Научные основы нормирования медицинского имущества в Вооруженных Силах Российской Федерации: автореф. дис. ... док. фарм. н.: 15.00.01/ Наркевич Игорь. – СПб., 2001. – 41 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://medical-diss.com/farmakologiya/nauchnye-osnovy-normirovaniya-meditsinskogo-imuschestva-v-vooruzhennyh-silah-rossiyskoj-federatsii> (дата обращения: 30.05.2022).

51. Наркевич, И. А. Оптимизация закупок лекарственных препаратов для стационара многопрофильной медицинской организации / И. А. Наркевич, Т. А. Баранкина, В. В. Богданова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – (2). – С. 90–93.

52. Наркевич, И. А. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Д. М. Медведева и др. // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – (1). – С. 31–43.

53. Наркевич, И. А. Изучение затрат на фармакотерапию пациентов с внебольничной пневмонией в педиатрической практике с использованием математико-статистических методов анализа / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Д. Д. Сиукаева и др. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2019. – № 4 (11). – С. 28–37.

54. Немятых, О. Д. Исследование структуры потребления антибактериальных препаратов в рамках фармакотерапии пациентов с внебольничной пневмонией в педиатрии / О. Д. Немятых, Д. Д. Сиукаева // Сборник «Эффективный менеджмент здравоохранения: стратегии инноваций». – 2018. – С. 150–151.

55. Никифоров, В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – № 2 (10). – С. 87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>

56. Павлов, Р. Е. Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях / Р. Е. Павлов, С. В. Царенко, А. В. Секинаева и др. // Клиническая медицина. – 2020. – № 6 (98). – С. 449–455.
57. Панкратова, О. Г. Оптимизация фармацевтической помощи детям с ЛОР-заболеваниями в амбулаторно–поликлинических учреждениях: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Панкратова Олеся Георгиевна. – Курск, 2011. – 23 с.
58. Петри, А. Наглядная статистика в медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
59. Петров, А. Л. Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на примере Свердловской области: : автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03. / Петров Алексей Львович; Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь, 2000. – 21 с.
60. Петрухина, И. К. Построение структурно-функциональной модели лекарственного обеспечения населения (на примере субъектов РФ Приволжского федерального округа): автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Петрухина Ирина Константиновна. – М., 2017. – 36 с.
61. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. N 66 “Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации.”
62. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.- М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
63. Рейхтман, Т. В. Совершенствование государственных механизмов управления доступностью лекарственной помощи: специальность 14.04.03 «Организация фармацевтического дела»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Рейхтман Татьяна Владимировна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2018. – 48 с.
64. Ростова, Н. Б. Обоснование организационно–фармацевтических подходов к оптимизации лекарственного обеспечения населения на основе рационального использования лекарственных средств: автореф. дис. ... док. фарм. н.: 14.04.03/ Ростова Наталья Борисовна. – Пермь, 2011. – 46 с.
65. Самородская, И. В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере / И. В. Самородская, И. В. Ключников // Врач. – 2020. – № 4. – С. 19–25.
66. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 256 с.
67. Серпик, В. Г. Разработка фармакоэкономической модели лечения осложнений хронической почечной недостаточности: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Серпик Вячеслав Геннадьевич. – М., 2013. – 24 с.
68. Сидуллин, А. Ю. Оптимизация лекарственного обеспечения инфузионно-детоксикационной терапии в наркологии на региональном уровне (на примере республики Татарстан): автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03/ Сидуллин Антон Юрьевич. – Пермь, 2019. – 41 с. .
69. Сиукаева, Д. Д. Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с внебольничной пневмонией в педиатрии (на примере стационаров Санкт–Петербурга): автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03. – Санкт–Петербург, 2019. – 24 с.
70. Сиукаева, Д.Д. Анализ госпитальных закупок противомикробных препаратов системного действия на фармацевтическом рынке Северо–Западного федерального округа / Д.

Д. Сиукаева, И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, И. И. Басакина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2018. – №4(41). – С. 672–686.

71. Тихомирова, А. В. Оптимизация лекарственного обеспечения больных метастатическим колоректальным раком на основе фармакоэкономических исследований: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03. / Тихомирова Анна Владимировна. – Москва, 2011. – 26 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-lekarstvennogo-obespecheniya-bolnykh-metastaticheskim-kolorektalnym-rakom-na-o> (дата обращения: 28.05.2022).

72. Торопов, С. Э. Оптимизация антиретровирусной терапии с учетом фармакоэкономических аспектов: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03. / Торопов Станислав Эдуардович. – СПб, 2015. – 24 с.

73. Фролов, М. Ю. Оценка экономического эффекта применения биологической терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием цитокинового шторма / М. Ю. Фролов, А. С. Саласюк, В. А. Рогов // Фармакоэкономика. – 2020. – № 4 (13). – С. 377–387.

74. Харитонов, М. А. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) / М. А. Харитонов, В. В. Салухов, Е. В. Крюков и др. // Медицинский Совет. – 2021. – № 16. – С. 60–77.

75. Чугунов, А. А. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции / А. А. Чугунов, В. В. Салухов, О. В. Данцева и др. // Медицинский Альянс. – 2021. – № 1 (9). – С. 43–51.

76. Чучалин, А. Г. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) / А. Г. Чучалин // Практическая пульмонология. – 2003. – (2). – С. 3–4.

77. Ширококов, Я. Е. Динамика изменений перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 во временных методических рекомендациях / Я. Е. Ширококов, Е. П. Гладунова, Е. А. Бородулина и др. // Врач. – 2021. – № 11. – С. 29–35.

78. Ширококов, Я. Е. Обзор потенциальных препаратов для антивирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2 / Я. Е. Ширококов, Е. П. Гладунова, Е. А. Бородулина, А. Е. Суханова // Acta Biomedica Scientifica. 2021. – № 4 (6). – С. 74–86.

79. Широлапова, А. Ю. Разработка методических подходов к совершенствованию лекарственного обеспечения населения контролируемые группыми лекарственных препаратов на региональном уровне (на примере Самарской области): автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03. / Широлапова Анна Юрьевна. – Самара, 2014. – 22 с.

80. Эбзеева, А. М. Фармакоэкономическое обоснование программы лекарственного обеспечения детей с заболеваниями щитовидной железы в Карачаево–Черкесской Республике: автореф. дис. ... канд. фарм. н.: 14.04.03. / Эбзеева Алимат Мусса–Алиевна. – М., 2011. – 20 с.

81. Abdel-Moneim, A. S. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): evidence and speculations / A. S. Abdel-Moneim // Archives of virology. 2014. – № 7 (159). – P. 1575–1584.

82. Abdulmir, A. S. The Possible Immunological Pathways for the Variable Immunopathogenesis of COVID—19 Infections among Healthy Adults, Elderly and Children / A. S. Abdulmir, R. R. Hafidh // Electronic Journal of General Medicine. – 2020. – № 4 (17). – P. em202.

83. Akin, L. Understanding dynamics of pandemics / L. Akin, M. G. Gözel // Turkish journal of medical sciences. – 2020. – № SI-1 (50). – P. 515–519.

84. Ansart, S. Mortality burden of the 1918-1919 influenza pandemic in Europe / S. Ansart, C. Pelat, P. Y. Boelle et al. // *Influenza and other respiratory viruses*. – 2009. – № 3 (3). – P. 99–106.
85. Aouba, A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series / A. Aouba, A. Baldolli, L. Geffray et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2020. – № 10 (79). – P. 1381–1382.
86. Assefa, Y. Analysis of the COVID-19 pandemic: lessons towards a more effective response to public health emergencies / Y. Assefa, C. F. Gilks, S. Reid et al. // *Globalization and Health*. – 2022. – № 1 (18).
87. Assiri, A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study / A. Assiri, J. A. Al-Tawfiq, A. A. Al-Rabeeh et al. // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2013. – № 9 (13). – P. 752–761.
88. Assiri, A. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus / A. Assiri, A. McGeer, T. M. Perl et al. // *The New England journal of medicine*. – 2013. – № 5 (369). – P. 407–416.
89. Avdeev, S. N. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study / S. N. Avdeev, N. V. Trushenko, N. A. Tsareva et al. // *Cytokine*. – 2021. – (146). – P. 155627.
90. Bchetnia, M. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status / M. Bchetnia, C. Girard, C. Duchaine et al. // *Journal of infection and public health*. – 2020. – № 11 (13). – P. 1601–1610.
91. Beigel, J. H. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report / J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. R. Dodd et al. // *The New England journal of medicine*. – 2020. – № 19 (383). – P. 1813–1826.
92. Bennet, R. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998-2014 / R. Bennet, J. Hamrin, B. Z. Wirgart et al. // *Vaccine*. – 2016. – № 28 (34). – P. 3298–3302.
93. Bermingham, A. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012 / A. Bermingham, M. A. Chand, C. S. Brown et al. // *Eurosurveillance*. – 2012. – № 40 (17). – P. 20290.
94. Briggs, A. H., Claxton Karl., Sculpher M. J. Decision modelling for health economic evaluation 2006. C. 237
95. Cai, Q. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study / Q. Cai, M. Yang, D. Liu et al. // *Engineering (Beijing, China)*. – 2020. – № 10 (6). – P. 1192–1198.
96. Cavalli, G. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study / G. Cavalli, G. Luca, C. Campochiaro et al. // *The Lancet. Rheumatology*. – 2020. – № 6 (2). – P. e325–e331.
97. Chagvardieff, A. Prospective comparative study of characteristics associated with influenza A and B in adults / A. Chagvardieff, N. Persico, C. Marmillot et al. // *Medecine et maladies infectieuses*. – 2018. – № 3 (48). – P. 180–187.
98. Cherry, J. D. The chronology of the 2002-2003 SARS mini pandemic / J. D. Cherry // *Paediatric respiratory reviews*. – 2004. – № 4 (5). – P. 262–269.

99. Chowell, G. Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland / G. Chowell, C. E. Ammon, N. W. Hengartner et al. // *Vaccine*. – 2006. – № 44–46 (24). – P. 6747–6750.
100. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> (дата обращения: 28.05.2022)..
101. Dandachi, D. Viral pneumonia: Etiologies and treatment / D. Dandachi, M. C. Rodriguez-Barradas // *Journal of Investigative Medicine*. – 2018. – № 6 (66). – P. 957–965.
102. Dowell, S. F. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults / S. F. Dowell, L. J. Anderson, H. R. Gary et al. // *The Journal of infectious diseases*. – 1996. – № 3 (174). – P. 456–462.
103. Drummond, M.F. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Fourth edition. Oxford university press, 2015.
104. Emmanuel Sunday, O. Microbial Ecology and Evolution is key to Pandemics: using the Coronavirus model to mitigate future Public Health Challenges / O. Emmanuel Sunday, O. Chinasa Valerie, N. Ndidi Ethel et al. // *Heliyon*. – 2022. – P. e09449.
105. Engelich, G. Neutrophil survival is markedly reduced by incubation with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: role of respiratory burst / G. Engelich, M. White, K. L. Hartshorn // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2001. – № 1 (69). – P. 50–56.
106. Feng, D. The SARS epidemic in mainland China: Bringing together all epidemiological data / D. Feng, S. J. de Vlas, L. Q. Fang et al. // *Tropical Medicine and International Health*. – 2009. – № SUPPL. 1 (14). – P. 4–13.
107. File, T. M. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults / T. M. File, T. J. Marrie // *Postgraduate medicine*. – 2010. – № 2 (122). – P. 130–141.
108. Fraser, C. Factors that make an infectious disease outbreak controllable / C. Fraser, S. Riley, R. M. Anderson et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – № 16 (101). – P. 6146–6151.
109. Garten, R. J. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans / R. J. Garten, C. T. Davis, C. A. Russell et al. // *Science*. – 2009. – № 5937 (325). – P. 197–201.
110. Ge, H. The epidemiology and clinical information about COVID-19 / H. Ge, X. Wang, X. Yuan et al. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2020. – № 6 (39). – P. 1.
111. Gray, A. M. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare*. Oxford University Press, 2011. Vol. 3.
112. Grein, J. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 / J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin et al // *The New England journal of medicine*. – 2020. – № 24 (382). – P. 2327–2336.
113. Gremese, E. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia / E. Gremese, A. Cingolani, S. L. Bosello et al. // *Clinical Medicine*. 2020. – (27).
114. Harapan, H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review / H. Harapan, N. Itoh, A. Yufika et al. // *Journal of infection and public health*. – 2020. – № 5 (13). – P. 667–673.
115. Horby, P. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. T. Emberson et al. // *The New England journal of medicine*. – 2021. – № 8 (384). – P. 693–704.

116. Huang, D. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / D. Huang, H. Yu, T. Wang et al. // *Journal of medical virology*. – 2021. – № 1 (93). – P. 481–490.
117. Huet, T. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study / T. Huet, H. Beaussier, O. Voisin et al. // *The Lancet. Rheumatology*. – 2020. – № 7 (2). – P. e393–e400.
118. Jain, S. Epidemiology of Viral Pneumonia / S. Jain // *Clinics in Chest Medicine*. – 2017. – № 1 (38). – P. 1.
119. Jain, S. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults / S. Jain, W. H. Self, R. G. Wunderink et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – № 5 (373). – P. 415–427.
120. Johnson, N. P. A. S. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 “Spanish” influenza pandemic / N. P. A. S. Johnson, J. Mueller // *Bulletin of the history of medicine*. – 2002. – № 1 (76). – P. 105–115.
121. Keller, M. J. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19 / M. J. Keller, E. A. Kitsis, S. Arora et al. // *Journal of hospital medicine*. – 2020. – № 8 (15). – P. 489–493.
122. Klopfenstein, T. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients / T. Klopfenstein, S. Zayet, A. Lohse et al. // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – (99). – P. 491.
123. LeDuc, J. W. SARS, the First Pandemic of the 21st Century / J. W. LeDuc, M. A. Barry // *Emerging Infectious Diseases*. – 2004. – № 11 (10). – P. e26.
124. Lescure, F. X. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / F. X. Lescure, H. Honda, R. Fowler et al. // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2021. – № 5 (9). – P. 522–532.
125. Li, H. A Comprehensive Review of Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Transmission, Risk Factors, and International Responses / H. Li, S. W. Burm, S. H. Honget et al. // *Yonsei medical journal*. – 2021. – № 1 (62). – P. 1–11.
126. Li, H. Pandemic and Avian Influenza A Viruses in Humans: Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment Strategy / H. Li, B. Cao // *Clinics in chest medicine*. – 2017. – № 1 (38). – P. 59–70.
127. Lina, B. History of Influenza Pandemics / B. Lina // *Paleomicrobiology*. 2008. P. 211.
128. Liu, J.W. Epidemiologic Study and Containment of a Nosocomial Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in a Medical Center in Kaohsiung, Taiwan / J. W. Liu, S. N. Lu, S. S. Chen et al. // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2006. – № 5 (27). – P. 466–47.
129. Luo, P. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience / P. Luo, Y. Liu, L. Qiu et al. // *Journal of medical virology*. – 2020. – № 7 (92). – P. 814–818.
130. McDonald, L. C. SARS in Healthcare Facilities, Toronto and Taiwan / L. C. McDonald, A. E. Simor, I. J. Su et al. // *Emerging Infectious Diseases*. – 2004. – № 5 (10). – P. 777–781.
131. Morens, D. M. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness / D. M. Morens, J. K. Taubenberger, A. S. Fauci // *The Journal of infectious diseases*. – 2008. – № 7 (198). – P. 962.
132. Musher, D. M. The Etiology of Community-Acquired Pneumonia with Attention to the Role of Normal Respiratory Flora / D. M. Musher, S. Jesudasan, J. W. Barwatt et al. // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2019. – № Supplement_2 (6). – P. S749–S749.

133. Nascimento-Carvalho, A. C. Comparison of the frequency of bacterial and viral infections among children with community-acquired pneumonia hospitalized across distinct severity categories: a prospective cross-sectional study / A. C. Nascimento-Carvalho, O. Ruuskanen, C. M. Nascimento-Carvalho // *BMC pediatrics*. – 2016. – № 1 (16).
134. Nojomi, M. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial / M. Nojomi, Z. Yassin, H. Keyvani et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2020. – № 1 (20). – P. 1–10.
135. Omrani, A. S. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction / A. S. Omrani, J. A. Al-Tawfiq, Z. A. Memish // *Pathogens and global health*. – 2015. – № 8 (109). – P. 354–362.
136. Pang, J. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe COVID-19 / J. Pang, F. Xu, G. Aondio et al. // *Nature communications*. – 2021. – № 1 (12).
137. Peak, C. M. Comparing nonpharmaceutical interventions for containing emerging epidemics / C. M. Peak, L. M. Childs, Y. H. Grad et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2017. – № 15 (114). – P. 4023–4028.
138. Peltola, V. T. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase / V. T. Peltola, J. A. McCullers, R. J. Fink et al. // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2004. – № 1 Suppl (23).
139. 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. – № 1 (158). – P. e15–e19.
140. Ray, R. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control / R. Ray, G. Santos. P. O. dos, Buck et al. // *Human vaccines & immunotherapeutics*. – 2017. – № 7 (13). – P. 1640–1652.
141. Rezza, G. Prevention and control of emerging infections: a challenge for the 3rd millennium / G. Rezza // *New Microbiologica*. 2007. – (30). – P. 358–361.
142. Ruuskanen, O. Viral pneumonia / O. Ruuskanen, E. Lahti, L. C. Jennings et al. // *The Lancet*. – 2011. – № 9773 (377). – P. 1264–1275.
143. Salzberger, B. Epidemiology of SARS-CoV-2 / B. Salzberger, F. Buder, B. Lampl // *Infection*. – 2021. – № 2 (49). – P. 233–239.
144. Sanchez-Duque, J. A. Economy or health, constant dilemma in times of pandemic: The case of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) / J. A. Sanchez-Duque, J. P. Orozco-Hernandez, D. S. Marin-Medina et al. // *Journal of Pure and Applied Microbiology*. – 2020. – № 1 (14). – P. 717–720.
145. Shoar, S. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review / S. Shoar, D. M. Musher. // *Pneumonia*. – 2020. – № 1 (12).
146. Shrestha, D. B. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis / D. B. Shrestha, P. Budhathoki, S. Khadka et al. // *Virology journal*. – 2020. – № 1 (17). – P. 141.
147. Siordia, J. A. Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials / J. A. Siordia, M. Bernaba, K. Yoshino et al. // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2020. – № 8 (2). – P. 1120–1131.
148. Sterne, J. A. C. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis / J. A. C. Sterne, S. Murthy, J. V. Diaz et al. // *JAMA*. – 2020. – № 13 (324). – P. 1330–1341.

149. Tarighi, P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment / P. Tarighi, S. Eftekhari, M. Chizari et al. // *European journal of pharmacology*. – 2021. – (895).
150. Taubenberger, J. K. 1918 Influenza: The mother of all pandemics / J. K. Taubenberger, D. M. Morens // *Emerging Infectious Diseases*. – 2006. – № 1 (12). – P. 15–22.
151. Tricco, A. C. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis / A. C. Tricco, A. Chit, C. Soobiah et al. // *BMC medicine*. – 2013. – № 1 (11).
152. Wang, C. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden et al. // *Lancet (London, England)*. – 2020. – № 10223 (395). – P. 470–473.
153. Weber, D. J. Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory Syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9) / D. J. Weber, W. A. Rutala, W. A. Fischer et al. // *American journal of infection control*. – 2016. – № 5 Suppl (44). – P. e91–e100.
154. Wenzhong, Liu. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism / L. Wenzhong, L. Hualan // *ChemRxiv*. – 2020.
155. WHO. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 - 7 August 2003 [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/232250?locale-attribute=ru&> (дата обращения: 10.01.2022).
156. Xu, X. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – № 20 (117). – P. 10970.
157. Young, B. The place for remdesivir in COVID-19 treatment / B. Young, T. T. Tan, Y. S. Leo // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2021. – № 1 (21). – P. 20–21.
158. Zhong, N. S. Epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): adults and children / N. S. Zhong, G. W. Wong // *Paediatric respiratory reviews*. – 2004. – № 4 (5). – P. 270–274.
159. WHO Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS // WHO. 2010.
160. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (дата обращения: 28.05.2022).

Приложение А. Анкета для проведения экспертной оценки лекарственной терапии коронавирусной инфекции

Приложение 1

АНКЕТА для проведения экспертной оценки лекарственной терапии COVID-19

Уважаемый коллега!

Просим Вас принять участие в исследовании, целью которого является оценка влияния факторов внешней среды на систему лекарственной помощи населению.

Пожалуйста, укажите информацию о себе, как о высококомпетентном эксперте:

1. Укажите (✓) занимаемую должность в лечебном учреждении:

Занимаемая должность				
Заведующий инфекционным отделением	Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии	Врач-инфекционист	Врач-анестезиолог-реаниматолог	Врач-пульмонолог

2. Укажите (✓) стаж Вашей профессиональной деятельности:

Стаж профессиональной деятельности				
до 5 лет	свыше 5 лет до 10 лет	свыше 10 лет до 15 лет	свыше 15 лет до 20 лет	свыше 20 лет

3. Укажите (✓) наличие квалификационной категории:

Квалификационная категория по специальности			
отсутствует	высшая	первая	вторая

4. Укажите (✓) наличие у Вас ученой степени. Ученого звания

Ученая степень			Ученое звание		
отсутствует	кандидат наук	доктор наук	отсутствует	доцент	профессор

5. Укажите (✓) наличие у Вас научных публикаций и Ваше участие в научно-практических конференциях

Научные публикации			Научно-практические конференции		
Scopus	Web of Science	ВАК	международные	всероссийские	региональные

5. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Оценка назначения препарата в зависимости от тяжести течения проводится по показателям:

0. Не назначается;

1. Назначается, но редко

2. Назначается, но является альтернативным препаратом

3. Назначается и является препаратом выбора

Антибактериальные препараты	Среднетяжелое течение				Тяжелое течение				Назначение в ОРИТ			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

Барицитиниб, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 4 мг																				
Анакина, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 0.67 мл																				

Особенности назначения иммунодепрессантов (пожалуйста выскажите свое мнение)

10. Укажите основные схемы лечения пациентов в зависимости от состояния пациента/тяжести течения заболевания

Схемы лечения при среднетяжёлом течении заболевания	Схемы лечения при тяжёлом течении заболевания (без перевода в ОРИТ)	Схемы лечения при тяжёлом течении заболевания в ОРИТ

Благодарим Вас за участие в исследовании!

Приложение В. Результаты построения логит-регрессии для прогнозирования использования ЛП для лечения пациентов с COVID-19

№	Лекарственный препарат	Факторы логистических моделей	Логит-регрессионные модели
<i>1</i>	<i>Антибактериальные лекарственные препараты</i>		
1.1.	Левифлоксацин	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% X₅ - поражено 25-50% легких X₆ – наличие сопутствующих заболеваний X₇ – прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней X₈ - наличие сахарного диабета в анамнезе X₉ - поливалентная аллергия</p>	$Z(x) = 7,21 - 5,32X_1 + 5,32X_2 + 1,28X_3 + 1,97X_4 + 3,15X_5 - 0,38X_6 + 7,91X_7 - 2,36X_8 + 2,15X_9$
1.2.	Амоксициллин+[Клавулановая кислота],Ампициллин+[Сульбактам]	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% X₅ - поражено 25-50% легких X₆ – отсутствие сопутствующих заболеваний X₇ – отсутствие приема антибиотиков последние 3 мес более 2 дней</p>	$Z(x) = 9,02 + 2,05X_1 + 11,58X_2 - 0,39X_3 - 0,69X_4 - 10,28X_5 - 1,92X_6 + 14,20X_7$
1.3.	Цефтриаксон	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% X₅ - поражено 25-50% легких</p>	$Z(x) = 11,89 + 0,11X_1 + 7,81X_2 - 8,64X_3 + 4,31X_4 - 9,24X_5 - 0,83X_6 + 6,47X_7$

		<p>X₆ – наличие сопутствующих заболеваний X₇ – прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней</p>	
1.4.	Цефоперазон+[Сульбактам]	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% X₅ - поражено 50-75% легких X₆ – наличие сопутствующих заболеваний X₇ – прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней X₈ – пребывание в ОРИТ X₉ - инфицирования <i>P. aeruginosa</i> X₁₀ - инфицирование энтеробактериями X₁₁ - Бета-лактамазы расширенного спектра X₁₂- неэффективность стартовой антибиотикотерапии</p>	$Z(x) = 11,92 + 1,12X_1 - 5,14X_2 + 2,28X_3 + 0,84X_4 - 4,31X_5 - 0,87X_6 + 8,01X_7 - 9,01X_8 + 2,24X_9 + 0,52X_{10} - 1,11X_{11} - 0,31X_{12}$
1.5.	Имипенем+Циластатин	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% X₅ - поражено 50-75% легких X₆ – наличие сопутствующих заболеваний X₇ – прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней X₈ – пребывание в ОРИТ X₉ - инфицирования <i>P. aeruginosa</i> X₁₀ - инфицирование энтеробактериями X₁₁ - бета-лактамазы расширенного спектра X₁₂- неэффективность стартовой антибиотикотерапии</p>	$Z(x) = 14,21 - 4,52X_1 - 0,62X_2 + 9,15X_3 + 2,64X_4 + 5,37X_5 - 5,31X_6 + 1,28X_7 - 4,52X_8 + 5,31X_9 + 4,87X_{10} - 2,47X_{11} - 2,11X_{12}$

1.6.	Меропенем	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% X₅ - поражено 50-75% легких X₆ – наличие сопутствующих заболеваний X₇ –прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней X₈ – пребывание в ОРИТ X₉ - инфицирования <i>P. aeruginosa</i> X₁₀ - инфицирование энтеробактериями X₁₁ - бета-лактамазы расширенного спектра X₁₂- неэффективность стартовой антибиотикотерапии</p>	$Z(x) = 8,27 - 0,84X_1 + 4,95X_2 + 4,56X_3 - 1,28X_4 - 4,31X_5 - 2,61X_6 + 11,59X_7 - 8,12X_8 + 6,51X_9 - 0,85X_{10} + 5,64X_{11} + 2,62X_{12}$
1.7.	Амикацин	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% X₅ - поражено 50-75% легких X₆ – наличие сопутствующих заболеваний X₇ –прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней X₈ – пребывание в ОРИТ X₉ - инфицирования <i>P. aeruginosa</i> X₁₁- неэффективность стартовой антибиотикотерапии</p>	$Z(x) = 6,51 + 4,85X_1 - 2,36X_2 - 2,13X_3 - 5,27X_4 - 0,23X_5 + 2,97X_6 + 6,17X_7 - 0,15X_8 - 0,84X_9 + 2,18X_{10} + 6,05X_{11}$
1.8.	Цефепим+Сульбактам	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более</p>	$Z(x) = 6,97 + 0,95X_1 - 0,28X_2 + 5,31X_3 + 1,36X_4 - 2,08X_5 - 0,76X_6 + 2,27X_7 - 6,03X_8 + 6,55X_9 + 2,03X_{10} - 7,04X_{11} - 1,11X_{12}$

		<p>10%</p> <p>X₅ - поражено 50-75% легких</p> <p>X₆ – наличие сопутствующих заболеваний</p> <p>X₇ – прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней</p> <p>X₈ – пребывание в ОРИТ</p> <p>X₉ - инфицирования <i>P. aeruginosa</i></p> <p>X₁₀ - инфицирование энтеробактериями</p> <p>X₁₁ - бета-лактамазы расширенного спектра</p> <p>X₁₂- неэффективность стартовой антибиотикотерапии</p>	
1.9.	Колистиметат натрия	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл</p> <p>X₂ - появление гнойной мокроты</p> <p>X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л</p> <p>X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%</p> <p>X₅ - поражено 50-75% легких</p> <p>X₆ – наличие сопутствующих заболеваний</p> <p>X₇ – прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней</p> <p>X₈ – пребывание в ОРИТ</p> <p>X₉ - инфекции дыхательных путей при муковисцидозе, вызванные <i>P. aeruginosa</i></p> <p>X₁₀- неэффективность стартовой антибиотикотерапии</p>	$Z(x) = 15,03 - 3,05X_1 - 0,25X_2 + 2,69X_3 - 01,61X_4 - 0,38X_5 - 1,12X_6 + 11,25X_7 + 4,06X_8 - 0,58X_9 + 11,25X_{10}$
1.10	Линезолид	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл</p> <p>X₂ - появление гнойной мокроты</p> <p>X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л</p> <p>X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%</p> <p>X₅ - поражено 50-75% легких</p> <p>X₆ – наличие сопутствующих заболеваний</p>	$Z(x) = 4,95 + 4,12X_1 - 0,84X_2 + 3,94X_3 + 2,17X_4 - 5,92X_5 - 2,64X_6 + 11,03X_7 - 5,61X_8 + 2,97X_9 + 12,64X_{10} - 5,13X_{11} + 0,61X_{12}$

		<p>X₇ –прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней X₈ – пребывание в ОРИИТ X₉ - риск инфицирования MRSA X₁₀ - наличия аллергических реакций немедленного типа на любой бета-лактам X₁₁- неэффективность стартовой антибиотикотерапии X₁₂ - наличия аллергических реакций немедленного типа на любой бета-лактам</p>	
1.11	Ванкомицин	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% X₅ - поражено 50-75% легких X₆ – наличие сопутствующих заболеваний X₇ –прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней X₈ – пребывание в ОРИИТ X₉ - риск инфицирования MRSA X₁₀ - наличия аллергических реакций немедленного типа на любой бета-лактам X₁₁- неэффективность стартовой антибиотикотерапии X₁₂ - наличия аллергических реакций немедленного типа на любой бета-лактам</p>	$Z(x) = 7,12 - 0,28X_1 + 0,87X_2 + 5,16X_3 + 3,97X_4 - 2,84X_5 + 0,94X_6 + 8,87X_7 - 3,64X_8 + 0,62X_9 - 0,94X_{10} + 5,31X_{11} + 3,36X_{12}$
1.12	Эртапенем	<p>X₁-повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл X₂ - появление гнойной мокроты X₃ - число лейкоцитов выше 12×10⁹/л X₄ - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%</p>	$Z(x) = 9,32 + 3,12X_1 - 1,24X_2 + 5,31X_3 + 1,17X_4 - 3,61X_5 - 1,08X_6 + 3,96X_7 - 2,03X_8 + 0,98X_9 + 1,67X_{10}$

		<p>X₅ - поражено 50-75% легких X₆ – пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией X₇ – прием антибиотиков последние 3 мес более 2 дней X₈ - инфицирование энтеробактериями X₉ - бета-лактамазы расширенного спектра X₁₀ - подтвержденная/предполагаемая аспирацией</p>	
<i>2 Ингибиторы янус-киназ</i>			
2.1.	Тофацитиниб	<p>X₁ - снижение SpO₂ ниже 94-97%; X₂ - СРБ >30 мг/л; X₃ - лихорадка >38°C в течение 3 дней; X₄ - число лейкоцитов <3,0×10⁹/л; X₅ - абсолютное число лимфоцитов <1,0×10⁹/л. X₆- поражено 25-50% легких</p>	$Z(x) = 7,98 + 4,19X_1 - 0,78X_2 + 3,11X_3 + 2,42X_4 - 5,02X_5 - 2,12X_6$
2.2.	Барицитиниб	<p>X₁ - снижение SpO₂ ниже 94-97%; X₂ - СРБ >30 мг/л; X₃ - лихорадка >38°C в течение 3 дней; X₄ - число лейкоцитов <3,0×10⁹/л; X₅ - абсолютное число лимфоцитов <1,0×10⁹/л. X₆- поражено 25-50% легких</p>	$Z(x) = 17,95 - 0,85X_1 + 2,97X_2 + 4,12X_3 - 0,28X_4 + 3,08X_5 - 4,52X_6$
<i>3. Ингибиторы ИЛЛ-6</i>			
3.1.	Олокизумаб	<p>X₁ - снижение SpO₂ ниже 94-97%; X₂ - СРБ >30 мг/л; X₃ - лихорадка >38°C в течение 3 дней; X₄ - число лейкоцитов <3,0×10⁹/л; X₅ - абсолютное число лимфоцитов <1,0×10⁹/л. X₆- поражено 25-50% легких</p>	$Z(x) = 6,62 + 8,84X_1 - 0,96X_2 + 4,47X_3 + 3,69X_4 - 2,28X_5 - 1,17X_6$
3.2.	Левелимаб	<p>X₁ - снижение SpO₂ ниже 94-97%;</p>	

		X_2 - СРБ >30 мг/л; X_3 - лихорадка >38°C в течение 3 дней; X_4 - число лейкоцитов <3,0×10 ⁹ /л; X_5 - абсолютное число лимфоцитов <1,0×10 ⁹ /л. X_6 - поражено 25-50% легких	
<i>4. Глюкокортикостероиды</i>			
4.1.	Метилпреднизолон	X_1 - СОЭ выше 20 мм/ч X_2 - СРБ >30 мг/л; X_3 - Д-димер в крови выше 250 нг/мл X_4 - Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания X_5 - Уровень креатинфосфокиназы выше 200 Ед/л X_6 - Уровень лактатдегидрогеназы 352 Ед/л X_7 - Коагулопатия X_8 - Уровень ферритина выше 500 мкг/л	$Z(x) = 14,91 + 1,18X_1 - 2,69X_2 + 7,21X_3 + 1,18X_4 - 2,61X_5 - 2,03X_6 + 7,05X_7 - 2,64X_8$
4.2.	Дексаметазон	X_1 - СОЭ выше 20 мм/ч X_2 - СРБ >30 мг/л; X_3 - Д-димер в крови выше 250 нг/мл X_4 - Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания X_5 - Уровень креатинфосфокиназы выше 200 Ед/л X_6 - Уровень лактатдегидрогеназы 352 Ед/л X_7 - Коагулопатия X_8 - Уровень ферритина выше 500 мкг/л	$Z(x) = 6,21 - 0,28X_1 + 5,84X_2 - 2,24X_3 + 3,15X_4 - 6,12X_5 + 0,51X_6 + 0,67X_7 - 0,94X_8$
<i>5. Антикоагулянты</i>			
5.1	Нефракционированный гепарин	X_1 - тромботические осложнения X_2 –противопоказания к назначению низкомолекулярных осложнений	$Z(x) = 6,11 + 5,37X_1 - 1,16X_2$

5.2.	Надропарин кальция	Показано ВСЕМ госпитализированным пациентам в профилактических дозах и должно продолжаться до выписки	
5.3.	Эноксапарин натрия	Показано ВСЕМ госпитализированным пациентам в профилактических дозах и должно продолжаться до выписки	
5.4.	Парнапарин натрия	Показано ВСЕМ госпитализированным пациентам в профилактических дозах и должно продолжаться до выписки	
5.5.	Фондапаринукс натрия	Показано ВСЕМ госпитализированным пациентам в профилактических дозах и должно продолжаться до выписки	
5.6.	Ривароксабан	X ₁ - Тромбоз глубоких вен X ₂ - Тромбоэмболия легочной артерии	$Z(x) = 8,01 + 5,08X_1 + 2,37X_2$
5.7.	Апиксабан	X ₁ - Тромбоз глубоких вен X ₂ - Тромбоэмболия легочной артерии	$Z(x) = 11,06 + 0,94X_1 - 1,14X_2$

Приложение С. Результаты прогнозирования расхода генно-инженерных биологических препаратов на основе нейросетевых моделей

№ наблю дения	Выборка	Расход_(t-12)	Расход_(t-11)	Расход_(t-10)	Расход_(t-9)	Расход_(t-8)	Расход_(t-7)	Расход_(t-6)	Расход_(t-5)	Расход_(t-4)	Расход_(t-3)	Расход_(t-2)	Расход_(t-1)	Расход_(t)
		Вход	Вход	Вход	Вход	Вход	Вход	Вход	Вход	Вход	Вход	Вход	Вход	Вход
1	Обучающая													308,0000
2	Обучающая													294,0000
3	Тестовая													287,0000
4	Обучающая													301,0000
5	Тестовая													312,0000
6	Обучающая													297,0000
7	Обучающая													283,0000
8	Обучающая													281,0000
9	Обучающая													297,0000
10	Обучающая													302,0000
11	Обучающая													401,0000
12	Обучающая													403,0000
13	Тестовая	308,0000	294,0000	287,0000	301,0000	312,0000	297,0000	283,0000	281,0000	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000
14	Обучающая	294,0000	287,0000	301,0000	312,0000	297,0000	283,0000	281,0000	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000
15	Тестовая	287,0000	301,0000	312,0000	297,0000	283,0000	281,0000	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000
16	Тестовая	301,0000	312,0000	297,0000	283,0000	281,0000	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000
17	Тестовая	312,0000	297,0000	283,0000	281,0000	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000
18	Обучающая	297,0000	283,0000	281,0000	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000	256,0000
19	Тестовая	283,0000	281,0000	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000	256,0000	246,0000
20	Обучающая	281,0000	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000	256,0000	246,0000	258,0000
21	Обучающая	297,0000	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000	256,0000	246,0000	258,0000	269,0000
22	Тестовая	302,0000	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000	256,0000	246,0000	258,0000	269,0000	258,0000
23	Тестовая	401,0000	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000	256,0000	246,0000	258,0000	269,0000	258,0000	297,0000
24	Обучающая	403,0000	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000	256,0000	246,0000	258,0000	269,0000	258,0000	297,0000	258,0000
25	Обучающая	400,0000	398,0000	346,0000	325,0000	312,0000	256,0000	246,0000	258,0000	269,0000	258,0000	297,0000	258,0000	267,0000

113	Обучающая	308,0000	358,0000	297,0000	301,0000	308,0000	305,0000	312,0000	328,0000	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000
114	Обучающая	358,0000	297,0000	301,0000	308,0000	305,0000	312,0000	328,0000	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000
115	Обучающая	297,0000	301,0000	308,0000	305,0000	312,0000	328,0000	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000
116	Обучающая	301,0000	308,0000	305,0000	312,0000	328,0000	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000
117	Обучающая	308,0000	305,0000	312,0000	328,0000	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000
118	Тестовая	305,0000	312,0000	328,0000	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000
119	Обучающая	312,0000	328,0000	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000
120	Обучающая	328,0000	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000
121	Тестовая	358,0000	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000
122	Обучающая	348,0000	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000
123	Тестовая	358,0000	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000
124	Обучающая	398,0000	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000
125	Обучающая	378,0000	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000	301,0000
126	Обучающая	405,0000	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000	301,0000	298,0000
127	Обучающая	408,0000	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000	301,0000	298,0000	278,0000
128	Тестовая	412,0000	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000	301,0000	298,0000	278,0000	298,0000
129	Обучающая	356,0000	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000	301,0000	298,0000	278,0000	298,0000	311,0000
130	Тестовая	431,0000	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000	301,0000	298,0000	278,0000	298,0000	311,0000	315,0000
131	Обучающая	413,0000	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000	301,0000	298,0000	278,0000	298,0000	311,0000	315,0000	328,0000
132	Обучающая	425,0000	415,0000	358,0000	347,0000	315,0000	301,0000	298,0000	278,0000	298,0000	311,0000	315,0000	328,0000	326,0000

Приложение D. Опросный лист для разработки системы лекарственного обеспечения заболеваний, представляющих угрозу для окружающих.

№ пп	Компонент системы	Элемент компонента системы		Q _{iφ}	Коэффициенты весомости показателей качества (g _i) по результатам экспертной оценки
Q ₁	Организационно-управленческий	Q _{1.1}	Создание ЕСЛО, обеспечивающей оказание лекарственной помощи пациентам с заболеваниями, представляющих угрозу для окружающих	0,921	0,96
		Q _{1.2}	Разработка внутренней организационной структуры ЕСЛО по направлениям: организация лекарственной помощи на догоспитальном этапе; на госпитальном этапе; при оказания экстренной, неотложной медицинской помощи; на этапе реабилитации после перенесенного заболевания; консультационной помощи населению по вопросам фармакотерапии	0,708	0,92
		Q _{1.3}	Назначение лиц, отвечающего за систему обращения ЛП в МО	0,871	0,97
		Q _{1.4}	Создание структуры по контролю за обращением ЛП в МО	0,902	0,88
		Q _{1.5}	Назначение в каждом структурном подразделении МО, лиц, ответственных за обращение ЛП, определение зоны их ответственности	0,898	0,95
		Q _{1.6}	Разработка и утверждение плана проведения контрольных мероприятий по контролю за обращением ЛП в МО, согласование их содержания	0,911	0,98
		Q _{1.7}	Разработка и реализация корректирующих, предупреждающих и профилактических мероприятий при обращении ЛП в МО	0,921	0,97
Q ₂	Информационно-цифровой	Q _{2.1}	Создание единого цифрового контура за счет на базе Единой медицинской информационно-аналитической системы	0,922	0,92
		Q _{2.2}	Создание единой информационной платформы по вопросам обращения ЛП для врачей, руководителей медицинских и фармацевтических организаций и пациентов	0,902	0,91
		Q _{2.3}	Организация сбора и накопления информации о ЛП, зарегистрированных на территории РФ	0,901	0,82

		Q _{2.4}	Организация сбора и накопления информации о ЛП по данным международных клинических исследований, по данным мета-анализов	0,921	0,98
		Q _{2.5}	Создание информационных систем, позволяющих в автоматизированном режиме получать данные из информационных баз	0,899	0,95
		Q _{2.6}	Информационная система персонифицированная система учета использования ЛП	0,874	0,96
		Q _{2.7}	Сбор и накопление данных о видах и объемах оказания МП в МО для оперативного контроля за соответствием размера запасов ЛП объемам оказания МП	0,923	0,96
		Q _{2.8}	Единая информационная система учета движения ЛП	0,922	0,92
		Q _{2.9}	Информационная система оперативного перераспределения ЛП между МО	0,902	0,91
		Q _{2.10}	Внедрение видео-конференц связи для проведения совещаний, консилиумов, консультаций	0,901	0,82
		Q _{2.11}	Упрощение процедуры назначения отдельных групп ЛП (ИЛ-6) за счет использования единой информационной системы	0,921	0,98
		Q _{2.12}	Использование автоматизированных чек-листов для обеспечения контроля качества оказания ЛП	0,899	0,95
		Q _{2.13}	Ведение электронного документооборота на базе Единой медицинской информационно-аналитической системы по вопросам движения ЛП	0,874	0,96
				0,948	0,926
Q ₃	Медицинский	Q _{3.1}	Проведение анализа показателей по заболеваемости, выздоровлению и смертности от коронавирусной инфекции или заболеваний, представляющих опасность для окружающих в рамках контроля для использованием ЛП	0,987	0,92
		Q _{3.2}	Проведение анализа динамики коечного фонда МО, оказывающего влияние на объемы использования ЛП	0,92	0,95
		Q _{3.3}	Организация оказания лекарственной помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями	0,938	0,97
		Q _{3.4}	Применение «off-label» лекарственных препаратов в МО, оценка их безопасности для пациента и эффективности для лечения заболевания	0,921	0,91

		Q _{3.5}	Проведение совещаний, консилиумов, консультаций, телемедицинских конференций по видео-конференц связи по вопросам фармакотерапии с руководителями и профильными	0,751	0,82
		Q _{3.6}	Поиск и анализ результатов международных клинических исследований по вопросам фармакотерапии	0,987	0,86
		Q _{3.7}	Организация и контроль проведения клинических исследований по вопросам фармакотерапии covid-19 или заболеваний, представляющих опасность для окружающих	0,92	0,91
				0,926	0,906
q4	Финансово-экономический	Q _{4.1}	Разработку методов прогнозирования потребности в ЛП на основе использования методик искусственного интеллекта (нейросетевые модели), способные рассчитывать показатели на основе значительных массивов данных, выявляя скрытые закономерности (Big Data);	0,89	0,97
		Q _{4.2}	Определение необходимо объема финансирования на закупки ЛП	0,921	0,95
		Q _{4.3}	Определение необходимо объема финансовых средств на закупки ЛП для конкретной МО	0,708	0,85
		Q _{4.4}	Установление размеров страхового и резервного запасов ЛП в целом для Единой службы лекарственного обеспечения (ЕСЛО), а также для каждой МО	0,871	0,98
		Q _{4.5}	Ведение оперативного учета движения ЛП в рамкой ЕСЛО и в МО	0,902	0,88
		Q _{4.6}	Финансовый контроль за использованием и размерами запасов ЛП в МО	0,898	0,89
				0,917	0,921
Q ₅	Закупочный	Q _{5.1}	Контроль подготовленной аукционной документации (технических заданий на ЛП);	0,89	0,3
		Q _{5.2}	Контроль своевременности проведения торгов по закупке ЛП	0,921	0,87
		Q _{5.3}	Рациональное сочетание способов закупки	0,708	0,89
		Q _{5.4}	Контроль выполнения условий контрактов и договоров поставщиками (ведение претензионной работы)	0,871	0,88
		Q _{5.5}	Обеспечение логистики поставки ЛП по заключенным контрактам и договорам	0,902	0,91
		Q _{5.6}	Привлечение лиц, знающих специфику обращения и использования ЛП	0,898	0,92
				0,960	0,892

Q ₆	Кадровый	Q _{6.1}	Подготовка специалистов, обладающих цифровыми компетенциями в области информационных технологий; искусственного интеллекта	0,95	0,92
		Q _{6.2}	Подготовка специалистов с двойными квалификациями, в том числе по IT- специальностям	0,89	0,91
		Q _{6.3}	Подготовка специалистов, обладающих профессиональными компетенциями в области закупочной деятельности с учетом специфики обращения ЛП	0,82	0,86
		Q _{6.4}	Разработки учебных программ для высших и средних медицинских образовательных учреждений по вопросам обращения ЛП в условиях заболеваний, представляющих угрозу для окружающих	0,92	0,91
		Q _{6.5}	Включение в учебные планы дополнительной профессиональной подготовки разделов по фармакологии коронавирусной инфекции	0,89	0,92
		Q _{6.6}	Освоение интерактивных модулей на портале НМиФО	0,95	0,87
		Q _{6.7}	Внедрение образовательных мероприятий в рамках взаимодействия с региональным здравоохранением по вопросам оказания ЛП на догоспитальном этапе, при оказании неотложной и скорой медицинской помощи	0,89	0,97
		Q _{6.8}	Внедрение системы дистанционных консультаций по вопросам фармакологии	0,92	0,98
		Q _{6.9}	Введение программ дополнительной профессиональной подготовки для руководителей МО, врачей, провизоров, фармацевтов, среднего и младшего медицинского персонала по вопросам обеспечения санитарно-эпидемиологического режима	0,91	0,87
		Q _{6.10}	Внедрение краткосрочных программ дополнительной профессиональной подготовки по вопросам: особенностей фармакологии при проведении реанимационных мероприятий; особенностей фармакологии пациентов с соматическими заболеваниями; профилактики и снижения рисков распространения инфекции	0,95	0,86
				0,923	0,907
Q ₇	Мониторинг качества лекарственной помощи	Q _{7.1}	Наличие в МО локального нормативного акта, определяющего порядок ЛО пациент на амбулаторном этапе	0,81	0,92
		Q _{7.2}	Организация доставки ЛП на дом выездными бригадами, которые проводят лечение и мониторинг пациентов	0,95	0,92

		Q7.3	Возможности выдачи ЛП в поликлиниках после проведения КТ и консультации специалиста	0,92	0,85
		Q7.4	Обеспеченности ЛП для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией или заболеваниями, представляющими опасность для окружающих	0,89	0,91
		Q7.5	Дефектуры ЛП в МО в рамках фармакотерапевтических схем лечения	0,84	0,87
		Q7.6	Контроль за «off-label» применением лекарственных препаратов	0,98	0,94
		Q7.7	Наличие системы качества ЛП и ответственных за внедрение системы качества	0,98	0,95
		Q7.8	Наличие стандартных операционных процедур системы качества ЛП	0,98	0,97
		Q7.9	Обеспечение контроля за наличием необходимого оборудования и помещений для обеспечения обращения ЛП	0,97	0,97
		Q7.10	Обеспечение контроля за организацией хранения ЛП в зависимости от физико-химических, токсикологических свойств ЛП, фармакотерапевтических групп, форм выпуска, способов применения	0,81	0,92
		Q7.11	Обеспечение контроля за ведением учета движения ЛП, в том числе подлежащих предметно-количественному учету	0,95	0,72
		Q7.12	Обеспечение контроля за недоброкачественными, фальсифицированными и контрафактными ЛП.	0,92	0,85
				0,975	0,899

Приложение Е. Свидетельство о государственной регистрации № 2021621990 от 21.09.2021 г.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2021621990

**Фармакотерапевтические особенности лечения
пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении
реанимации и интенсивной терапии**

Правообладатели: **Широбоков Ярослав Евгеньевич (RU),
Гладунова Елена Павловна (RU), Бородулина Елена
Александровна (RU), Сонис Александр Григорьевич (RU)**

Авторы: **Широбоков Ярослав Евгеньевич (RU), Гладунова
Елена Павловна (RU), Бородулина Елена Александровна
(RU), Сонис Александр Григорьевич (RU)**



Заявка № 2021621883

Дата поступления 10 сентября 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 21 сентября 2021 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Исиев

Приложение F. Свидетельство о государственной регистрации № 2021621163 от 01.06.2021

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2021621163

**Выбор схем фармакотерапии пациентов с
коронавирусной инфекцией на основе
рентгенологических и лабораторных показателей**

Правообладатели: *Широбоков Ярослав Евгеньевич (RU),
Гладунова Елена Павловна (RU), Бородулина Елена
Александровна (RU), Пайгин Фатих Рафикович (RU)*

Авторы: *Широбоков Ярослав Евгеньевич (RU), Гладунова
Елена Павловна (RU), Бородулина Елена Александровна
(RU), Пайгин Фатих Рафикович (RU)*



Заявка № 2021621069

Дата поступления 26 мая 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 01 июня 2021 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ильев

Приложение Г. Акты об использовании, апробации, внедрении результатов исследования

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ
доктор медицинских наук, профессор
И.Л.Давыдкин
« 9 » _____ 2022 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы
Широбокова Ярослава Евгеньевича «Совершенствование лекарственного
обеспечения пациентов с COVID-19 на примере Самарской области» на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 3.4.3 – организация фармацевтического дела
(фармацевтические науки) на кафедре управления и экономики фармации
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников кафедры управления и экономики фармации: зав.кафедрой - профессора, д.фарм.н., доцента Петрухиной И.К., доцента кафедры, к.фарм.н., доцента Абдулмановой Е.Л., старшего преподавателя кафедры, к.фарм.н. А.И. Хусаиновой, подтверждает использование материалов исследования Широбокова Я.Е., посвященного организационно-экономическому обоснованию создания модели управления системой фармацевтической помощи больным с заболеваниями, представляющими опасность для окружающих, в условиях стационара на примере новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Самарской области, в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами Института фармации, а также в научно-исследовательской работе.

Внедренные результаты способствуют научному обоснованию совершенствования системы лекарственного обеспечения стационарных пациентов и медицинских организаций.

Члены комиссии:

Зав.кафедрой управления и экономики
фармации, д.фарм.н.



И.К. Петрухина

Доцент кафедры управления и экономики
фармации, к.фарм.н.



Е.Л. Абдулманова

Старший преподаватель кафедры управления
и экономики фармации, к.фарм.н.



А.И. Хусаинова

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Самарский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Разработка методических подходов формирования системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России СамГМУ, д.фарм.н., доцент Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина

3. **Где внедрено:** Кафедра фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** апреля 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях обоснована необходимость в создании единой системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, отражены основные принципы по разработке системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих. Приведены основные компоненты системы, их подробное описание, а также приведена схема функционирования предложенной системы.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, медицинскими работниками, осуществляющую деятельность, связанную с осуществлением закупочных процедур лекарственных средств.

И.о.заведующего кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент **И.И. Мунина**



11.04.2022

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ
доктор медицинских наук, профессор
И.Л.Давыдкин

« 18 »

2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ ОТ 18.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Пайгин Ф.Р

3. Где внедрено: Кафедра фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апреля 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациент, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

И.о.заведующего кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

 **И.И. Мунина**

«Утверждаю»
 Проректор по научной работе
 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
 лауреат премии Правительства РФ
 доктор медицинских наук, профессор
И.Л.Давыдкин
 « 21 » _____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ ОТ 21.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по определению фармакогенетических особенностей лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Gladунова Е.П., Бородулина Е.А., Сонис А.Г

3. Где внедрено: Кафедра фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

База данных (БД) предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в ОРИТ: клиническо-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, их среднесуточные дозы в мг; способ применения и длительность назначения; методы респираторной поддержки.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, сопутствующей патологии и выявленной симптоматики; проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациент, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

И.о.заведующего кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
 доктор медицинских наук, доцент

 **И.И. Мунина**

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Сравнительная оценка ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19, по результатам анализа Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и результатов клинических исследований»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Широбоков, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России СамГМУ, д.фарм.н., доцент Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина

3. **Где внедрено:** Кафедра общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** мая 2022 г.,

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях отражена динамика изменения перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 с выходом каждой новой версии временных методических рекомендаций с учетом нового накопленного опыта, результатов клинических исследований, а также выявленных особенностей назначения некоторых групп лекарственных препаратов.

Отражены потенциальные лекарственные препараты для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2, эффективность или отсутствие эффективности которых было подтверждено в высококачественных клинических исследованиях.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, врачами

инфекционистами, врачами анестезиологами-реаниматологами для выбора оптимального лекарственного препарата и тактики лечения с учетом новых актуальных данных.

**Заведующий кафедрой общественного здоровья
и здравоохранения ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России, доктор медицинских наук,
доцент**

Суслин - **С.А. Суслин**



Верно: Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

Доктор
медицинских
наук
профессор

Борисова О.В. Борисова

21.05.2022

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ
доктор медицинских наук, профессор

И.Л.Давыдкин

« 18 » _____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ ОТ 18.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Пайгин Ф.Р

3. Где внедрено: Кафедра общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апреля 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациент, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Заведующий кафедрой общественного здоровья и
здравоохранения ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава
России, доктор медицинских наук, доцент

 С.А. Суслин

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ
доктор медицинских наук, профессор
И.Л. Давыдкин
« 21 » _____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ ОТ 21.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по определению фармакотерапевтических особенностей лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Глудунова Е.П., Бородулина Е.А., Сонис А.Г.

3. Где внедрено: Кафедра общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОриИТ).

База данных (БД) предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в ОриИТ: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, их среднесуточные дозы в мг; способ применения и длительность назначения; методы респираторной поддержки.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, сопутствующей патологии и выявленной симптоматики; проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациент, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Суслин - С.А. Суслин

«Утверждаю»

Генеральный директор
 АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»
 доктор фармацевтических наук
А.Е.Крашенников

« 10 » июня 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ ОТ 10.06.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по определению фармакотерапевтических особенностей лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Сонис А.Г

3. Где внедрено Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: май 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациенте без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в ОРИТ: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, их среднесуточные дозы в мг; способ применения и длительность назначения; методы респираторной поддержки.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, сопутствующей патологии и выявленной симптоматики; проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациент, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Генеральный директор
 АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»
 доктор фармацевтических наук



А.Е.Крашенников

«Утверждаю»

Генеральный директор
 АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»
 доктор фармацевтических наук
А.Е.Крашениников

« 03 » _____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ ОТ 03.06.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Глушкова Е.П., Бородулина Е.А., Пайгин Ф.Р

3. Где внедрено: Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: май 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациент, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Генеральный директор
 АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»
 доктор фармацевтических наук



А.Е.Крашениников

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Разработка методических подходов формирования системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России СамГМУ, д.фарм.н., доцент Е.П.Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина

3. **Где внедрено:** Областная общественная организация «Нижегородская ассоциация фармацевтов»

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** январь 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях обоснована необходимость в создании единой системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, отражены основные принципы по разработке системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих. Приведены основные компоненты системы, их подробное описание, а также приведена схема функционирования предложенной системы.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, медицинскими работниками, осуществляющую деятельность, связанную с осуществлением закупочных процедур лекарственных средств.

Доктор фармацевтических наук,
председатель Областной общественной
организации «Нижегородская ассоциация фармацевтов»
г.Нижний Новгород 21.01.2022г



**Кононова
Светлана
Владимировна**

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Сравнительная оценка ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19, по результатам анализа Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и результатов клинических исследований»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Широбокков, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.фарм.н., доцент Е.П.Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, кандидат медицинских наук Л.В. Поваляева

3. **Где внедрено:** Областная общественная организация «Нижегородская ассоциация фармацевтов»

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** май 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях отражена динамика изменения перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 с выходом каждой новой версии временных методических рекомендаций с учетом нового накопленного опыта, результатов клинических исследований, а также выявленных особенностей назначения некоторых групп лекарственных препаратов.

Отражены потенциальные лекарственные препараты для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2, эффективность или отсутствие эффективности которых было подтверждено в высококачественных клинических исследованиях.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, врачами инфекционистами, врачами анестезиологами-реаниматологами для выбора оптимального лекарственного препарата и тактики лечения с учетом новых актуальных данных.

Доктор фармацевтических наук,
Председатель Областной общественной
организации «Нижегородская ассоциация фармацевтов»
г.Нижний Новгород 20.05.2022г.

Кононова
Светлана
Владимировна



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Широбоков Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Пайгин Ф.Р.

3. Где внедрено: Областная общественная организация «Нижегородская ассоциация фармацевтов»

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями, позволяющие осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием лекарственных препаратов. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Доктор фармацевтических наук,
председатель Областной общественной организации
«Нижегородская ассоциация фармацевтов»

г.Нижний Новгород 28.04.2022г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по определению фармакотерапевтических особенностей лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии».

2. Авторы внедрения: Широбоков Я.Е., Gladunova E. P., Бородулина Е.А., Сонис А.Г.

3. Где внедрено: Областная общественная организация «Нижегородская ассоциация фармацевтов»

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

База данных (БД) предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в ОРИТ: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, их среднесуточные дозы в мг; способ применения и длительность назначения; методы респираторной поддержки.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, сопутствующей патологии и выявленной симптоматики; проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациентов, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Доктор фармацевтических наук,
председатель Областной общественной
организации «Нижегородская ассоциация фармацевтов»
г. Нижний Новгород 29.04.2022г.



Кононова Светлана
Владимировна



министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 Федеральное государственное автономное образовательное
 учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
 ОГРН 1021602841391
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ
 Кремлевская ул., д. 18, Казань, 420008
 тел. (843) 2367892, факс (843) 2337814
 email: medbiol@kpfu.ru

АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 21.05.2022 г.

1. Наименование предложения: Методические рекомендации «Сравнительная оценка ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19, по результатам анализа Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и результатов клинических исследований»

2. Авторы внедрения: аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.фарм.н., доцент Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, кандидат медицинских наук Л.В. Поваляева

3. Где внедрено: кафедра фармации Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

4. Данное предложение было разработано на кафедре управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. Срок внедрения: май 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения: В методических рекомендациях отражена динамика изменения перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 с выходом каждой новой версии временных методических рекомендаций с учетом нового накопленного опыта, результатов клинических исследований, а также выявленных особенностей назначения некоторых групп лекарственных препаратов.

Отражены потенциальные лекарственные препараты для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2, эффективность или отсутствие эффективности которых было подтверждено в высококачественных клинических исследованиях.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, врачами инфекционистами, врачами анестезиологами-реаниматологами для выбора оптимального лекарственного препарата и тактики лечения с учетом новых актуальных данных.

Зав. кафедрой фармации ИФМиБ, ФГАОУ ВО
 «Казанский (Приволжский) федеральный
 университет», доктор фармацевтических наук,
 профессор.

Д.Х. Шакирова



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ОГРН 1021602841391

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

Кремлевская ул., д. 18, Казань, 420008

тел. (843) 2367892, факс (843) 2337814

email: medbiol@kpfu.ru

АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 20.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по определению фармакотерапевтических особенностей лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Сонис А.Г.

3. Где внедрено: кафедра фармации Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

База данных (БД) предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в ОРИТ: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, их среднесуточные дозы в мг; способ применения и длительность назначения; методы респираторной поддержки.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, сопутствующей патологии и выявленной симптоматики; проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациентов, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Зав. кафедрой фармации ИФМиБ, ФГАОУ ВО
«Казанский (Приволжский) федеральный
университет», доктор фармацевтических наук,
профессор.

Д.Х. Шакирова



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ОГРН 1021602841391

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

Кремлевская ул., д. 18, Казань, 420008

тел. (843) 2367892, факс (843) 2337814

email: medbiol@kpfu.ru

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения: Методические рекомендации «Разработка методических подходов формирования системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих»

2. Авторы внедрения: аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России СамГМУ, д.фарм.н., доцент Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина

3. Где внедрено: кафедра фармации Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

4. Данное предложение было разработано на кафедре управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. Срок внедрения: январь 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения: В методических рекомендациях обоснована необходимость в создании единой системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, отражены основные принципы по разработке системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих. Приведены основные компоненты системы, их подробное описание, а также приведена схема функционирования предложенной системы.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, медицинскими работниками, осуществляющую деятельность, связанную с осуществлением закупочных процедур лекарственных средств.

Зав. кафедрой фармации ИФМиБ, ФГАОУ ВО
«Казанский (Приволжский) федеральный
университет», доктор фармацевтических наук,
профессор.

Д.Х. Шакирова



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 Федеральное государственное автономное образовательное
 учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
 ОГРН 1021602841391
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ
 Кремлевская ул., д. 18, Казань, 420008
 тел. (843) 2367892, факс (843) 2337814
 email: medbiol@kpfu.ru

АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 21.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Пайгин Ф.Р.

3. Где внедрено: кафедра фармации Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонализированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями, позволяющие осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием лекарственных препаратов. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

**Зав. кафедрой фармации ИФМиБ, ФГАОУ ВО
 «Казанский (Приволжский) федеральный
 университет», доктор фармацевтических наук,
 профессор.**

Д.Х. Шакирова

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Разработка методических подходов формирования системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России СамГМУ, д.фарм.н., доцент Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина

3. **Где внедрено:** кафедра управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** январь 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях обоснована необходимость в создании единой системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, отражены основные принципы по разработке системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих. Приведены основные компоненты системы, их подробное описание, а также приведена схема функционирования предложенной системы.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, медицинскими работниками, осуществляющую деятельность, связанную с осуществлением закупочных процедур лекарственных средств.

Заведующий кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, доцент.

А.А. Шмыгарева

Личную подпись Шмыгаревой А.А. заверяю
и.о. начальника отдела кадров Шамканов Д.Д.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Широбоков Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Пайгин Ф.Р.

3. Где внедрено: кафедра управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями, позволяющие осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием лекарственных препаратов. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Заведующий кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, доцент.

А.А. Шмыгарева

Личную подпись Шмыгаревой А.А. заверяю

и.о. начальника отдела кадров Шишканов Д.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по определению фармакотерапевтических особенностей лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии».

2. Авторы внедрения: Широбоков Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Сонис А.Г.

3. Где внедрено: кафедра управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

База данных (БД) предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в ОРИТ: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, их среднесуточные дозы в мг; способ применения и длительность назначения; методы респираторной поддержки.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, сопутствующей патологии и выявленной симптоматики; проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациентов, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Заведующий кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, доцент.

Личную подпись Шмыгаревой А.А. заверяю

и.о. начальника отдела кадров Шишканов Д.Т.



А.А. Шмыгарева
А.А. Шмыгарева

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Сравнительная оценка ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19, по результатам анализа Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и результатов клинических исследований»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.фарм.н., доцент Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, кандидат медицинских наук Л.В. Поваляева

3. **Где внедрено:** кафедра управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** май 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях отражена динамика изменения перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 с выходом каждой новой версии временных методических рекомендаций с учетом нового накопленного опыта, результатов клинических исследований, а также выявленных особенностей назначения некоторых групп лекарственных препаратов.

Отражены потенциальные лекарственные препараты для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2, эффективность или отсутствие эффективности которых было подтверждено в высококачественных клинических исследованиях.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, врачами инфекционистами, врачами анестезиологами-реаниматологами для выбора оптимального лекарственного препарата и тактики лечения с учетом новых актуальных данных.

Заведующий кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук, доцент

А.А. Шмыгарева

Личную подпись Шмыгаревой А.А. заверяю

и.о. начальника отдела кадров Шишканов Д.Д.



Handwritten signature of A.A. Shmygarova

АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 21.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Пайгин Ф.Р.

3. Где внедрено: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

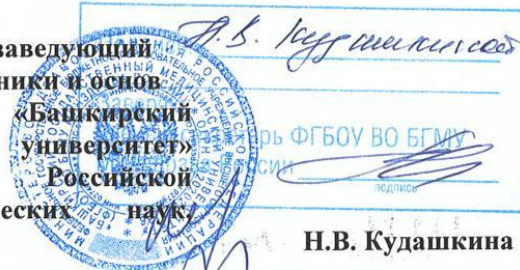
Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями, позволяющие осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием лекарственных препаратов. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Декан фармацевтического факультета, заведующий
кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ
фитотерапии ФГБОУ ВО
государственный медицинский
Министерства здравоохранения
Федерации, доктор фармацевтических наук,
профессор.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 20.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по определению фармакотерапевтических особенностей лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в отделении реанимации и интенсивной терапии».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Сонис А.Г.

3. Где внедрено: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: апрель 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.



Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

База данных (БД) предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в ОРИТ: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, их среднесуточные дозы в мг; способ применения и длительность назначения; методы респираторной поддержки.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, сопутствующей патологии и выявленной симптоматики; проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациентов, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

Декан фармацевтического факультета, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор.



 Секретарь ФГБОУ ВО БГМУ

 Н.В. Кудашкина

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Разработка методических подходов формирования системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Широбоков, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России СамГМУ, д.фарм.н., доцент Е.П.Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина

3. **Где внедрено:** ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** январь 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях обоснована необходимость в создании единой системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, отражены основные принципы по разработке системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих. Приведены основные компоненты системы, их подробное описание, а также приведена схема функционирования предложенной системы.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, медицинскими работниками, осуществляющую деятельность, связанную с осуществлением закупочных процедур лекарственных средств.

Декан фармацевтического факультета, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор.

Н.В. Кудашкина



(Handwritten signature)

(Handwritten signature)

секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

ПОДПИСЬ

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Сравнительная оценка ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19, по результатам анализа Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и результатов клинических исследований»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.фарм.н., доцент Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, кандидат медицинских наук Л.В. Поваляева

3. **Где внедрено:** ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** май 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях отражена динамика изменения перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 с выходом каждой новой версии временных методических рекомендаций с учетом нового накопленного опыта, результатов клинических исследований, а также выявленных особенностей назначения некоторых групп лекарственных препаратов.

Отражены потенциальные лекарственные препараты для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2, эффективность или отсутствие эффективности которых было подтверждено в высококачественных клинических исследованиях.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, врачами инфекционистами, врачами анестезиологами-реаниматологами для выбора оптимального лекарственного препарата и тактики лечения с учетом новых актуальных данных.

Декан фармацевтического факультета, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор.



Подпись: *Н.В. Кудашкина*
 Директор ФГБОУ ВО ББМУ
 России
 Подпись: *Н.В. Кудашкина*

АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 13.04.2022 г.

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Разработка методических подходов формирования системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина

3. **Где внедрено:** Министерство здравоохранения Ульяновской области

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** январь 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях обоснована необходимость в создании единой системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, отражены основные принципы по разработке системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих. Приведены основные компоненты системы, их подробное описание, а также приведена схема функционирования предложенной системы.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, медицинскими работниками, осуществляющую деятельность, связанную с осуществлением закупочных процедур лекарственных средств.

**Директор департамента ведомственного
контроля, лицензирования и формирования
территориальной программы государственных
гарантий и ведомственного контроля качества
и безопасности медицинской деятельности
Министерства здравоохранения Ульяновской области**



А.А. Родина

АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 13.04.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Gladунова Е.П., Бородулина Е.А., Пайгин Ф.Р.

3. Где внедрено: Министерство здравоохранения Ульяновской области

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: февраль 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонифицированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациент, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

**Директор департамента ведомственного
контроля, лицензирования и формирования
территориальной программы государственных
гарантий и ведомственного контроля качества
и безопасности медицинской деятельности
Министерства здравоохранения Ульяновской области**



А.А. Родина

АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 20.05.2022 г.

1. **Наименование предложения:** Методические рекомендации «Разработка методических подходов формирования системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих»

2. **Авторы внедрения:** аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России Я.Е. Ширококов, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук Е.П. Гладунова, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородулина

3. **Где внедрено:** Министерство здравоохранения Ульяновской области

4. **Данное предложение было разработано** на кафедре управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5. **Срок внедрения:** январь 2022 г.

6. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В методических рекомендациях обоснована необходимость в создании единой системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих, отражены основные принципы по разработке системы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями, представляющими угрозу для окружающих. Приведены основные компоненты системы, их подробное описание, а также приведена схема функционирования предложенной системы.

Методические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности руководителями медицинских учреждений, медицинскими работниками, осуществляющую деятельность, связанную с осуществлением закупочных процедур лекарственных средств.

**Заместитель министра –
директор департамента
обеспечения лекарственными препаратами
и медицинскими изделиями
Министерства здравоохранения Ульяновской области**



В.О. Жоров

**Заместитель директора департамента
обеспечения лекарственными препаратами
и медицинскими изделиями
Министерства здравоохранения Ульяновской области**

О.И. Чемидронова

АКТ ВНЕДРЕНИЯ от 20.05.2022 г.

1. Наименование предложения: «Информационная база данных к обучающей программе по выбору схем фармакотерапии для пациентов с коронавирусной инфекцией на основе рентгенологических и лабораторных показателей».

2. Авторы внедрения: Ширококов Я.Е., Gladunova E.P., Brodulina E.A., Paigina F.P.

3. Где внедрено: Министерство здравоохранения Ульяновской области

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: февраль 2022 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию о пациентах без наличия персонализированных данных.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных признаков, отражающих рентгенологические и лабораторные показатели пациентов, а также качественные и количественные характеристики лекарственных препаратов, необходимых для проведения лечения.

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в инфекционном отделении: клинико-функциональные характеристики пациентов; эпидемиологические характеристики; методы диагностики; лабораторные показатели; рентгенологические показатели; лекарственные препараты, используемые пациентами, их среднесуточные дозировки в мг, способ применения и длительность назначения.

База данных позволяет проводить выбор схем фармакотерапии в зависимости от рентгенологических и лабораторных показателей пациентов, проводить статистические исследования по использованию различных групп ЛП в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок.

База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациент, позволяющая осуществлять выбор оптимальных схем лечения с использованием ЛП. Показатели, включенные в базу данных, позволяют исследовать указанные связи, с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

**Заместитель министра –
директор департамента
обеспечения лекарственными препаратами
и медицинскими изделиями
Министерства здравоохранения Ульяновской области**



В.О. Жоров

**Заместитель директора департамента
обеспечения лекарственными препаратами
и медицинскими изделиями
Министерства здравоохранения Ульяновской области**

О.И. Чемидронова



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

**КЛИНИКИ
САМАРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 б
тел.: (846) 276-78-00 факс: (846) 241-92-85 E-mail: admin@clinica.samsmu.ru

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения: *«Информационная база данных к обучающей программе по работе с системой государственных закупок для медицинских организаций»*

2. Авторы внедрения: Пайгин Ф.Р., Gladунова Е.П., Ширококов Я.Е.

3. Где внедрено: Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России – Аптека Клиник

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: декабрь 2019 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения:

База данных представлена учетными записями, содержащими информацию необходимую для обеспечения работы с обучающей программой по системе государственных закупок для медицинских организаций. База данных представлена информационными массивами: информация о заказчиках; информация о потенциальных поставщиках; информация о закупаемых лекарственных средствах (ЛС) ; информация о закупаемых медицинских изделиях (МИ) ; цены на закупаемые ЛС и МИ; оценка последовательности и продолжительности этапов закупки.

Вся информация представлена в виде качественных и количественных показателей, предназначенная для обучения специалистов особенностям закупок ЛС и МИ в соответствии с требованиями Федерального закона от 05.04.2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд»

База данных предназначена для хранения и анализа данных о каждом МИ от момента их поступления в медицинскую организацию до использования при оказании медицинской помощи.

Заместитель главного врача по
инновационной и организационно-методической
работе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России, к.м.н.



М.П. Чурилин



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

**КЛИНИКИ
САМАРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 б
тел.: (846) 276-78-00 факс: (846) 241-92-85 E-mail: admin@clinica.samsmu.ru

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения: *Информационная база данных «Клинические, функциональные и лабораторные показатели пациентов, определяющие выбор медицинских изделий, для проведения процедуры гемодиализа»*

2. Авторы внедрения: Гладунова Е.П., Пайгин Ф.Р., Тимошук В.В., Ширококов Я.Е.

3. Где внедрено: Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России – Аптека Клиник

4. Данное учебное пособие было разработано на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

5. Срок внедрения: декабрь 2019 г.

6. Эффективность и целесообразность внедрения:

База данных предназначена для хранения и анализа данных о пациентах, проходивших лечение в отделении гемодиализа (*клинико-функциональные характеристики пациентов, лабораторные показатели, лекарственные препараты* используемые пациентами и их среднесуточные дозировки в мг; *медицинские изделия* необходимые для проведения процедуры гемодиализа).

База данных позволяет проводить статистические исследования использования медицинских изделий в медицинских организациях по видам, номенклатурным позициям, функциональным и клиническим характеристикам, объемам закупок, общей стоимости закупок. База данных позволяет проводить статистические исследования по установлению связи между клиническими, функциональными и лабораторными показателями пациентов и используемыми для проведения гемодиализа видами медицинских изделий.

Показатели, включенные в базу данных позволяют исследовать указанные связи с помощью таких статистических средств, как корреляция, линейная регрессия, логистическая регрессия, регрессия Кокса, многофакторный анализ, кластерный и дискриминантный анализы.

**Заместитель главного врача по
инновационной и организационно-методической
работе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России, к.м.н.**



М.П. Чуприлин