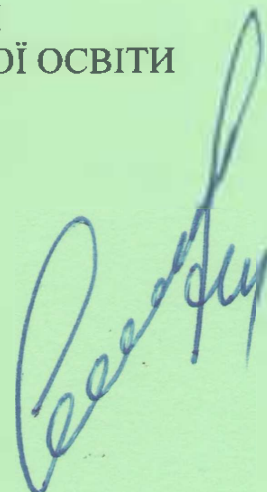


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

СОЛОВЙОВ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ



УДК 615.1:616.988-07-084-085.281.8:004.942

**НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ  
ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ, ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ  
ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора фармацевтичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрах організації і економіки фармації та вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ.

**Науковий консультант:** доктор фармацевтичних наук, професор,  
заслужений працівник освіти України  
**ТРОХИМЧУК ВІКТОР ВАСИЛЬОВИЧ**  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ,  
декан медико-профілактичного і фармацевтичного  
факультету, професор кафедри організації і економіки  
фармації

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор,  
**ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ,**  
Українська військово-медична академія  
МО України, м. Київ,  
начальник кафедри військової фармації

доктор фармацевтичних наук, професор,  
**БУШУЄВА ІННА ВОЛОДИМИРІВНА,**  
Запорізький державний медичний університет  
МОЗ України, м. Запоріжжя,  
завідувач кафедри управління і економіки фармації  
та фармацевтичної технології

доктор фармацевтичних наук, доцент  
**КРИВОВ'ЯЗ ОЛЕНА ВІКТОРІВНА,**  
Вінницький національний медичний університет  
МОЗ України, м. Вінниця,  
завідувач кафедри фармації

Захист відбудеться «13» листопада 2020 р. об 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «9» жовтня 2020 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор фармацевтичних наук, професор

А. О. Дроздова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Вірусні захворювання людини досі залишаються однією з найбільш значущих проблем охорони здоров'я у всіх країнах світу. У ХХ ст. тільки гострі вірусні захворювання стали причиною більшої кількості смертей у світі, аніж усі збройні конфлікти, що відбувалися протягом цього періоду (наприклад, від натуральної віспи загинуло близько 300 мільйонів осіб, від грипу – близько 100 мільйонів). З 2000 по 2013 роки від ротавірусів, що викликають гострі гастроентерити, зафіксовано близько 5 мільйонів смертей у світі (Adda J., 2016). Отже, актуальною проблемою ХХІ ст. стали нові або повторювані знову і знову вірусні захворювання. Вважається, що вони є непередбачуваними та здатні викликати надзвичайні епідемічні ситуації, боротьба з якими є вкрай важкою або неможливою. До емерджентних вірусних інфекцій належать пташиний та каліфорнійський грип, нові коронавірусні інфекції (SARS, MERS та COVID-2019), значущість яких доведена численними дослідженнями як в Україні, так і у світі (Охотнікова О. М., Дзюблик І. В. та ін., 2016; World Health Organization, 2020). Крім респіраторних вірусних інфекцій, актуальними для системи охорони здоров'я України залишаються і кишкові вірусні інфекції. Усі вони характеризуються як гострі, а їх збудникам притаманна здатність до реасортації та рекомбінації генів (Незгода І. І. та ін., 2016; Чернишова, Л. І. та ін., 2016). Нагальною проблемою залишаються хронічні та персистуючі вірусні інфекції, спричинені такими збудниками, як ВІЛ та ВПЛ (Alistar S. S. та ін., 2014; Дзюблик І. В. та ін., 2018).

Українська школа фармакоеконіміки сьогодні гідно представлена Національним фармацевтичним університетом (Бездетко Н. В., Котвіцька А. А., Немченко А. С., Панфілова Г. Л., Яковлева Л. В. та ін.) та Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького (Заліська О. М., Майнич Ю. В., Парновський Б. Л. та ін.). Роботи науковців харківської і київської шкіл фармакоеконіміки присвячені основам формулярної системи, оцінюванню клінічної та економічної доцільності використання ЛЗ у лікувально-профілактичному закладі, методам фармакоеконімічного оцінювання фармакотерапії окремих захворювань (Шматенко О. П., Трохимчук В. В. та ін., 2015; Кабачна А. В. та ін., 2017; Котвіцька А. А. та ін., 2017; Яковлева Л. В. та ін., 2019; Немченко А. С. та ін., 2020). Теоретичні основи та практичне використання фармакоеконімічного оцінювання ЛЗ, термінологія, методи і законодавчі вимоги до фармакоеконімічного аналізу досліджували львівські вчені (Парновський Б. Л., Заліська О. М. та ін., 2015; Піняжко О. Б., Заліська О. М., 2015; Піняжко О. Б., Заліська О. М., 2017). Методи фармакоеконімічного аналізу є важливими складовими формування критеріїв вибору ЛЗ та МВ. Роботи вітчизняних науковців збагатили теорію та практику фармакоеконіміки, зокрема і у фармакотерапії вірусних захворювань (Федяк І. О., 2010; Леженко Г. О. та ін., 2012; Немченко А. С., Балинська М. В., 2017 та ін.). Сьогодні сформульовано велике різноманіття фармакоеконімічних моделей, таких як: дерева прийняття рішень, марковські моделі, епідеміологічні моделі тощо для проведення ґрунтового аналізу раціонального використання ЛЗ та МВ (Yagudina R. I., Serpik V. G., 2016; Roberts M. S. та ін., 2016; Zheng Y. та ін., 2017; Thomas, D. та ін., 2019). Водночас наявні підходи часто не враховують характеру епідемічного процесу та перебігу вірусних захворювань, а також

соціально-економічних факторів, ґрунтуючись зазвичай на багатьох припущеннях, що негативно впливають на якість прогнозу та відповідного ефекту від прийняття рішення. На сьогодні залишається відкритим питання, яким чином побудувати ефективну систему фармацевтичного забезпечення. Для відповіді на це питання має бути чітко формалізовано медичну, економічну та соціальну складові ефективності таких складних систем, до яких належать охорона здоров'я та фармацевтичне забезпечення (Котвіцька А. А. та ін., 2015; Парій В. Д. та ін., 2019). У цьому контексті актуальною залишається проблема науково-методологічного обґрунтування та побудови моделей ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій з урахуванням специфіки вірусних захворювань.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах визначених напрямів наукової діяльності НМАПО імені П. Л. Шупика як самостійна наукова тема «Наукове обґрунтування фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій» (№ державної реєстрації 0118U100306), а також як фрагмент науково-дослідної роботи «Оптимізація стратегій діагностики, профілактики та лікування актуальних вірусних інфекцій на основі клініко-лабораторних, фармако-економічних та фармакоепідеміологічних досліджень» (№ державної реєстрації 0115U002161) із самостійним виконанням автором їх окремих частин. Індивідуальний план дисертації затверджено на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 12.12.2018 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційного дослідження є теоретичне обґрунтування і розроблення науково-методологічних основ ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій на основі поєднання методів фармако-економічного аналізу та математичного моделювання.

Для досягнення поставленої в дисертаційному дослідженні мети передбачалось вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити сучасний стан, методи аналізу та моделі фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій;
- обґрунтувати принципи мультикритеріального аналізу та моделювання медичної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій;
- розробити модель економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій;
- розробити модель економічної ефективності включення противірусного препарату у фармацевтичне забезпечення пацієнтів із інфекційними захворюваннями в умовах етіологічної невизначеності;
- дослідити діагностичну складову моделі економічної ефективності фармацевтичного забезпечення противірусної фармакотерапії інфекційних захворювань;
- розробити моделі біомедичної ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій;

- обґрунтувати та розробити модель економічної ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій;
- розробити концептуальні основи моделювання соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій.

*Об'єкт дослідження:* фармакоекономічна складова фармацевтичної допомоги пацієнтам із вірусними захворюваннями, методологія, методи та моделі медичної, економічної та соціальної ефективності фармацевтичного забезпечення в етіологічній діагностиці, вакцинопрофілактиці та фармакотерапії вірусних інфекцій.

*Предмет дослідження:* Закони України, офіційні статистичні звіти та інші нормативні документи МОЗ України, ретроспективні статистичні дані Центру громадського здоров'я та інші відкриті джерела інформації щодо захворюваності та поширеності вірусних інфекцій, ретроспективні бази клініко-лабораторних даних пацієнтів; спостережені показники захворюваності та перебігу вірусних захворювань; характеристики лікарських засобів та медичних виробів у ДФЛЗ України, ДРЛЗ на фармацевтичному ринку України, що використовуються в етіологічній діагностиці, вакцинопрофілактиці та фармакотерапії вірусних інфекцій. Інформаційною базою дослідження були міжнародні рекомендації, ретроспективні бази даних, накази МОЗ України, які регламентують фармакотерапію вірусних захворювань, ДРЛЗ України, ДФЛЗ України.

**Методи дослідження.** Методологія дисертаційного дослідження ґрунтується на аналізі, систематизації, виявленні загальних закономірностей і чинників впливу на ефективність фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій для підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення населення з використанням математичного моделювання. В основу дисертаційного дослідження покладено такі сучасні наукові методи: *фармакоекономічного аналізу* – для побудови моделей економічної ефективності фармацевтичного забезпечення; *медико-статистичні* – для визначення тенденцій у захворюваності та поширеності вірусних інфекцій; *структурно-функціонального (блок-схеми, алгоритми) та математичного моделювання динамічних і стаціонарних систем і процесів (дерева альтернатив або прийняття рішень, регресійні моделі, марковські моделі, диференціальні рівняння)* – для формалізації епідемічного процесу та клінічного перебігу вірусних інфекцій, застосування медичних технологій; *анкетування та експертних оцінок* – для формалізації якісних характеристик медичних технологій; *комп'ютерного моделювання* – для практичного застосування розроблених критеріїв, методів і моделей фармацевтичного забезпечення.

**Очікувані результати, їх наукова новизна.** Наукова новизна дисертаційних досліджень полягає у тому, що було науково обґрунтовано універсальні методологічні підходи до створення моделей ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій з використанням методів фармакоекономічного та математичного моделювання.

Найважливішими науковими результатами, що характеризують новизну і розкривають зміст дисертаційного дослідження, є такі:

*Уперше:*

– обґрунтовано принципи мультикритеріального аналізу медичної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій та її моделювання на основі визначених операційних характеристик діагностичних тестів;

- розроблено та обґрунтовано застосування у практиці охорони здоров'я моделі економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій;
- розроблено моделі економічної ефективності включення протівірусного препарату у фармацевтичне забезпечення пацієнтів з інфекційними захворюваннями в умовах етіологічної невизначеності та попередньої етіологічної діагностики;
- запропоновано принципи моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення фармакотерапії інфекційних захворювань на основі динаміки нормалізації клініко-лабораторних показників;
- досліджено діагностичну складову моделі економічної ефективності фармацевтичного забезпечення протівірусної фармакотерапії інфекційних захворювань;
- розроблено моделі біомедицинської ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики вірусних інфекцій на основі біологічних властивостей вірусного збудника та біоповедінкових характеристик населення.

*Удосконалено:*

- концепцію професійного навчання провізорів, лікарів та спеціалістів з вищою немедицинською освітою на післядипломному етапі підготовки спеціалістів охорони здоров'я в Україні.

*Набули подальшого розвитку:*

- дослідження епідеміологічної складової економічної ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій;
- методологія аналізу соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення населення діагностичними тестами та вакцинами для профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження підкріплена 5 свідоцтвами про реєстрацію авторського права на науковий твір, виданими Державною службою інтелектуальної власності України (№ 54807 від 16.05.2014 р., № 79685 від 08.06.2018 р., № 79686 від 08.06.2018 р., № 79687 від 08.06.2018 р., № 92431 від 08.10.2019 р.), патентом на корисну модель (№ 132941, Україна) і нововведенням, включеним до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Укрмедпатентінформу (№ 186/3/16 від 2017 р.), науковою монографією «Моделі та методи фармакоеконічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» (м. Київ, 2019).

**Практичне значення очікуваних результатів** полягає у розробленні методологічних і науково-практичних положень, спрямованих на удосконалення раціонального використання ЛЗ та МВ в етіологічній діагностиці, вакцинопрофілактиці та фармакотерапії вірусних інфекцій з використанням розроблених математичних та фармакоеконічних моделей.

Здобувачем запропоновані теоретичні, організаційні та методичні наукові розробки, які забезпечують методичне підґрунтя для формування ефективної системи фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій, зокрема:

- методичні рекомендації «Фармакоеконічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій»,

затверджені вченою радою НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 7 від 09.09.2015 р.) включені до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2016 р. Укрмедпатентінформу (реєстр нововведень № 186/3/16);

– інформаційний лист «Методологія проведення фармакоеконімічного аналізу стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій» (№ 74 за 2017 р.).

Окремі результати дисертаційних досліджень були впроваджені у практику охорони здоров'я, зокрема в роботу: Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (акт впровадження від 17.02.2020 р.), Тернопільського обласного виробничо-торгового аптечного об'єднання (акт впровадження від 30.06.2020 р.), відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України» (акт впровадження від 13.01.2020 р.). Результати досліджень знайшли застосування у навчальному процесі кафедр фармацевтичного та медико-профілактичного профілю ЗВО, зокрема: кафедр організації і економіки фармації; акушерства, гінекології та медицини плода; вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; кафедри епідеміології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; при розробленні навчально-методичного забезпечення викладання курсу для магістрів «Математичне моделювання біомедичних систем і процесів» Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій викладено авторський підхід до розроблення методологічних та прикладних засад фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій на засадах фармакоеконімічного та математичного моделювання.

Автором власноруч визначено мету і завдання дослідження, розроблено загальну методологію та обрано методи дослідження, виконано заплановані заходи на усіх етапах дослідження, зібрано та проаналізовано первинні дані, проведено теоретичні обґрунтування та прикладні дослідження, побудовано комплекс структурно-логічних та математичних моделей різного рівня, проаналізовано та узагальнено одержані результати, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи, підготовлено матеріали до опублікування.

Здобувачем одноосібно опубліковано 5 статей у фахових наукових виданнях України. У наукових працях, опублікованих з В. В. Трохимчуком, І. В. Дзюблик, О. В. Кукало та іншими вченими (зазначені у списку опублікованих праць за темою дисертації), внесок автора є визначальним і полягає у безпосередній участі у постановці мети, реалізації розроблених методів та моделей фармацевтичного забезпечення, отриманні та обговоренні результатів, підготовці висновків. Теми дисертацій основних співавторів публікацій зазначено у вступі дисертації. Із вищевказаних наукових праць у цій дисертаційній роботі наведено лише ті положення, розробки й рекомендації, які є результатом особистих досліджень здобувача.

З окремих питань здобувач співпрацював з доцентом М. С. Хакімом, (науково-дослідний центр мікробіології медичного факультету Університету Гаджа Мада,

Джок'якарта, Індонезія), професором О. М. Заліською (кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького), О. Б. Пінячко (департамент оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»), професором І. В. Дзюблик (кафедра вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), доцентом В. С. Гульпою та професором А. В. Кабачною (кафедра організації і економіки фармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), професорами С. І. Жук та В. К. Кондратюк (кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), доцентом Г. А. Мохортом та професором І. П. Колесніковою (кафедра епідеміології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця), професором О. Я. Дзюбликом та доктором медичних наук Я. О. Дзюбликом (відділення неспецифічних захворювань легень ДУ «Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»).

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні теоретичні положення і практичні результати дисертаційного дослідження доповідалися автором та обговорювалися на 20 міжнародних, всеукраїнських наукових та науково-практичних конгресах, з'їздах, конференціях, а саме: XXI Міжнародній конференції «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності» (Східниця, 2013), VII Міжнародній конференції «Біоресурси та віруси» (Київ, 2013), 63-й Щорічній зустрічі Американського товариства тропічної медицини та гігієни (Новий Орлеан, 2014), II Міжнародній науковій конференції «Сучасні проблеми управління: економіка, освіта, охорона здоров'я та фармація» (Ополе, 2014), 19-му Конгресі Азійсько-тихоокеанського товариства респіраторної медицини, (Балі, 2014), 16-му Міжнародному конгресі з інфекційних захворювань (Кейптаун, 2014), 22-му Міжнародному конгресі з клінічної хімії та лабораторної медицини (Стамбул, 2014), VIII Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Молекулярна діагностика – 2014» (Москва, 2014), 18-му Щорічному європейському конгресі Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (Мілан, 2015), 20-му Конгресі Азійсько-тихоокеанського товариства респіраторної медицини (Куала-Лумпур, 2015), 9-й Азійській конференції з фармакоепідеміології Міжнародного товариства фармакоепідеміології (Бангкок, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, приуроченій до 130-річчя з дня його народження «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (Київ, 2017), першій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Заклади охорони здоров'я і виробники лікарських засобів: ефективне співробітництво у процесі медикаментозного забезпечення населення України» (Київ, 2017), Міжнародній конференції НерНІV2017: «ВІЛ та віруси гепатиту: проблеми своєчасного виявлення і лікування» (Валлетта, 2017), регіональному науковому симпозиумі в межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки «Програми залучення до спільної біологічної діяльності» (Київ, 2017), 3-му Щорічному регіональному науковому симпозиумі в межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки Програми зменшення біологічної загрози в Україні (Київ, 2018), II Науково-практичній конференції «Заклади охорони здоров'я



і виробники лікарських засобів: ефективне співробітництво у процесі медикаментозного забезпечення населення України» (Київ, 2018), IV Щорічному регіональному науковому симпозиумі в межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки Програми зменшення біологічної загрози в Україні (Київ, 2019), науково-практичній конференції «Забезпечення якості лікарських засобів: регуляторні вимоги і чинні стандарти» (Київ, 2019), третій конференції за міжнародною участю «Заклади охорони здоров'я і виробники лікарських засобів: ефективне співробітництво у процесі медикаментозного забезпечення населення України» (Київ, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 70 наукових праць, з них: 43 статті (25 – у наукових фахових виданнях України; 7 – у зарубіжних наукових виданнях, з яких 4 – у наукових виданнях, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus; 11 – в інших наукових виданнях України); 1 монографія; 1 навчально-методичний посібник; 1 методичні рекомендації; 1 патент на корисну модель; 16 тез доповідей на науково-практичних конференціях; 1 інформаційний лист, 5 свідоцтв про реєстрацію авторського права на науковий твір, 1 впровадження у Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Укрмедпатентінформу.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 380 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 287 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 25 таблицями та 115 рисунками. Список використаних джерел містить 436 найменувань, з них 126 кирилицею та 310 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми, актуальність проведеного дослідження, сформульовано мету та основні завдання дисертаційного дослідження, об'єкт та предмет дослідження, аргументовано методи дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення очікуваних результатів, особистий внесок, наведено відомості щодо апробації результатів дисертаційної роботи, а також публікації і структуру роботи.

У **розділі 1 «Теоретичні аспекти фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій»** проаналізовано вітчизняні та іноземні наукові джерела, показано активний розвиток напряму розроблення нових засобів етіологічної діагностики вірусних інфекцій, противірусних препаратів та вакцин. Аналіз показав, що актуальним залишається наукове обґрунтування раціонального вибору схем вакцинопрофілактики вірусних інфекцій, а також фармакотерапії інфекційних захворювань, для яких сьогодні доведеною є можлива вірусна етіологія, розроблені технології етіологічної діагностики та низка противірусних препаратів, з огляду на клінічний перебіг, етіологічний спектр вірусних збудників, фармакотерапевтичні та фармакоепідеміологічні показники ефективності противірусних препаратів та вакцин. У зв'язку з вищевказаними факторами показано доцільність розроблення науково-методологічних основ фармацев-

тичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармако-терапії вірусних інфекцій на основі поєднання методів фармакоекономічного аналізу та математичного моделювання.

У розділі 2 «Обґрунтування напрямів, загальної методології, об'єктів та методів дисертаційного дослідження» обґрунтовано напрям та опрацьовано загальну методику виконання дисертаційного дослідження, яке включає п'ять етапів. Наведено вибірки ретроспективних епідеміологічних та клініко-лабораторних даних, покладених в основу дослідження. Представлено загальну методологію дослідження, що є комплексним моделюванням ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармако-терапії вірусних інфекцій на основі операційних характеристик діагностичних тестів, клініко-лабораторних особливостей перебігу вірусних захворювань, біологічних властивостей вірусних збудників, особливостей характеру епідемічного процесу та розвитку вірусних інфекцій, біоповедінкових особливостей населення.

У розділі 3 «Наукове обґрунтування ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій» подано метод мультикритеріального аналізу, за яким медична ефективність діагностичної технології оцінюється певним балом ( $r_i$ ) за такими критеріями, як відтворюваність, доступність, витрати робочого часу на проведення етіологічної діагностики, можливість автоматизації процесу діагностики та іншими, важливість кожного з яких вимірюється ваговими коефіцієнтами ( $w_i$ ), а аналіз отриманих даних (табл. 1) проводиться методом зважених сум за формулою:

$$U = \frac{\sum_{i=1}^4 w_i \cdot r_i}{r_{\max}}, \quad (1)$$

де  $r_{\max}$  – максимальний бал.

Таблиця 1

#### Мультикритеріальний аналіз медичної ефективності діагностичної технології

Критерій	Вага критерію, $w$	Присвоєний бал $r_i$
Відтворюваність (погана відтворюваність – 1, відмінна відтворюваність – 5)	$w_1$	$r_1$
Доступність (низька доступність – 1, висока доступність – 5)	$w_2$	$r_2$
Витрати робочого часу (великі витрати – 1, малі витрати – 5)	$w_{3i}$	$r_3$
Можливість автоматизації процесу (автоматизація неможлива – 1, процес повністю автоматизований – 5)	$w_4$	$r_4$

Запропоновано визначення очікуваної медичної ефективності діагностичної технології за умови неповної або недостатньо достовірної клініко-лабораторної інформації на основі розробленої ймовірнісної математичної моделі «дерева альтернатив», гілки якого є альтернативами результатів етіологічної діагностики з певними ймовірностями їх досягнення та ефективністю кожного результату (рис. 1).

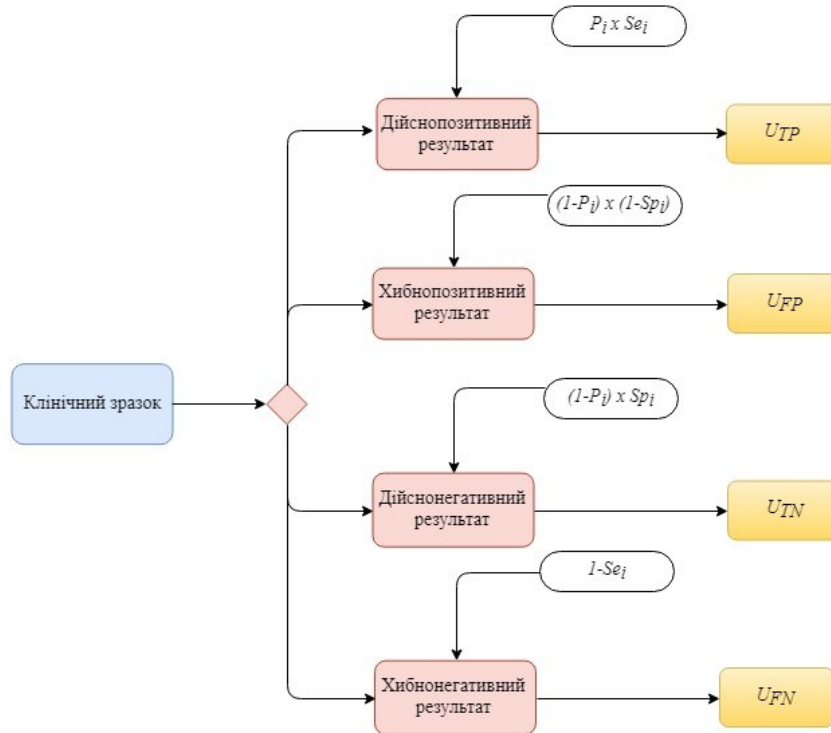


Рис. 1. Мультикритеріальна модель медичної ефективності діагностичної технології

Зважаючи на рис. 1, розрахунок очікуваної медичної ефективності діагностичної технології проводять за формулою

$$EU = P \cdot Se \cdot U_{TP} + (1 - P) \cdot (1 - Sp) \cdot U_{FP} + (1 - P) \cdot Sp \cdot U_{TN} + P \cdot (1 - Se) \cdot U_{FN}, \quad (2)$$

де  $P$  – діагностичний спектр діагностичної технології (поширеність вірусної інфекції);  $Se$  – чутливість діагностичної технології;  $Sp$  – специфічність діагностичної технології;  $U_{TP}$ ,  $U_{FP}$ ,  $U_{TN}$ ,  $U_{FN}$  – визначена за табл. 1 медична ефективність дійснопозитивного, хибнопозитивного, дійснонегативного та хибнонегативного результату етіологічної діагностики відповідно.

З огляду на метод фармакоеконічного аналізу «витрати–ефективність» було запропоновано модель економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій, що ґрунтується на порівнянні витрат досліджуваних діагностичних технологій (3). Так,  $i$ -та діагностична технологія буде раціональним вибором порівняно з  $j$ -ю за умови, що на час проведення дослідження відношення їх витрат буде меншим за відношення їх очікуваної медичної ефективності:

$$\frac{Cost_i}{Cost_j} < \frac{EU_i}{EU_j}, \quad (3)$$

де  $Cost_i$ ,  $Cost_j$  – витрати на порівнювані діагностичні технології під час проведення дослідження;  $EU_i$ ,  $EU_j$  – очікувана медична ефективність порівнюваних діагностичних технологій.

Розроблена модель економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій була апробована на циклі тематичного удосконалення «Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів В, С, D,

герпесвірусних інфекцій» з елементами дистанційного навчання кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Респондентами були п'ять слухачів циклу з вищою категорією, яким було запропоновано провести мультикритеріальний аналіз медичної ефективності діагностичних технологій на основі ІХА-тестів та ПЛР-методу з використанням попередньо заповненої ними табл. 1 та її аналізом за формулою (1). Результати проведеного аналізу наведено у табл. 2.

Таблиця 2

**Визначена медична ефективність досліджуваних діагностичних технологій  
( $X, n = 5$ )**

Експерт	ІХА-тести	ПЛР-метод
1	0,68	1,00
2	0,72	0,76
3	0,80	0,60
4	0,56	0,48
5	0,84	0,86
У середньому	0,73	0,74

Наступним етапом дослідження було проведення моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики гострих кишкових та респіраторних вірусних інфекцій діагностичними технологіями на основі ІХА-тестів та ПЛР-методу.

Було визначено показники діагностичної чутливості та специфічності ІХА-тестів на вибірці зі 100 зразків клінічного матеріалу від дітей з діагнозом ГКІ із застосуванням ІХА-тестів та ПЛР-методу як золотого стандарту (табл. 3). Діагностичний спектр порівнюваних діагностичних технологій був прийнятий однаковим.

Таблиця 3

**Операційні характеристики ІХА-тестів порівняно з ПЛР-методом**

Результати		ПЛР-метод					
		Генотип GI		Генотип GII		В середньому, генотипи GI та GII	
		+	-	+	-	+	-
ІХА-тести	+	2	5	33	5	35	10
	-	3	90	21	41	24	31
Діагностична чутливість, %		40,00		61,11		59,32	
Діагностична специфічність, %		94,73		89,13		75,61	

Умовні позначки:

«+» – позитивний результат етіологічної діагностики;

«-» – негативний результат етіологічної діагностики.

Результати моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики норівірусної інфекції за формулами (2) і (3) показали, що використання ІХА-тестів буде обґрунтованим вибором за умови, якщо вартість ІХА-тесту не буде перевищувати 30,3 % вартості дослідження ПЛР-методом, якщо вважати важливими тільки правильно визначені позитивні результати етіологічної діагностики.

Враховуючи те, що в Україні ІХА-тести широко застосовують для виявлення респіраторних вірусів у пацієнтів з клінічними проявами ГРВІ, НП та іншими респіраторними захворюваннями, на прикладі виявлення респіраторних аденовірусів було розглянуто такі діагностичні технології: застосування швидких ІХА-тестів на один збудник та мультиплексної ПЛР на дванадцять респіраторних вірусів, серед яких один може бути виявлений ІХА-тестами. В аналізі було використано результати лабораторних досліджень клінічних зразків (носоглоткові змиви і харкотиння) від 112 хворих з НП. Результати дослідження показали, що діагностичний спектр для ІХА-тестів становить 4,46 %, а для ПЛР-методу – 84,8 %. За формулою (2) було визначено очікувану корисність технологій діагностики ГРВІ на основі ІХА-тестів та ПЛР-методу за умови їх чутливості та специфічності, близьких до одиниці, та різних діагностичних спектрів: 0,03 та 0,63 при врахуванні тільки дійснопозитивних результатів діагностики. Моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики респіраторних вірусів за формулою (3) показало, що використання ІХА-тестів буде оптимальним вибором лише за умови, якщо вартість одного дослідження ПЛР-методом не буде перевищувати вартості 21-го дослідження за допомогою ІХА-тестів, якщо вважати важливими лише правильно визначені позитивні результати, що свідчить про обґрунтованість впровадження ПЛР-методу у мультиплексному форматі як технологію етіологічної діагностики пацієнтів з респіраторними захворюваннями.

У розділі 4 «Дослідження економічної ефективності технологій фармако-терапії вірусних захворювань в умовах етіологічної невизначеності» науково обґрунтовано модель економічної ефективності включення протівірусного препарату в комплексну фармакотерапію інфекційних захворювань з широким етіологічним спектром, зокрема вірусної етіології. Якщо немає інформації щодо наявного вірусного збудника, постає питання вибору раціональної фармако-терапії інфекційного захворювання, алгоритм якої залежить від можливих результатів: загальних витрат за відсутності вірусного збудника, що являє інтерес ( $C_n$ ), та за його наявності ( $C_v$ ). Очікувані витрати ( $EC^A(p)$ ) під час обрання певної технології фармако-терапії (фармако-терапія А) визначають на основі дерева альтернатив (рис. 2) за формулою (4).

$$EC_A = p \cdot D_v^A \cdot \bar{C} + (1 - p) \cdot D_n^A \cdot \bar{C} = [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A] \cdot \bar{C}, \quad (4)$$

де  $D$  – тривалість перебування у лікарні / тривалість інфекційного захворювання / тривалість нормалізації клініко-лабораторних показників залежно від обраної базової технології фармако-терапії (А) та наявності ( $v$ ) або відсутності ( $n$ ) вірусного збудника;  $\bar{C}$  – середні витрати одного дня базисної фармако-терапії;  $p$  – поширеність вірусного збудника серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами.

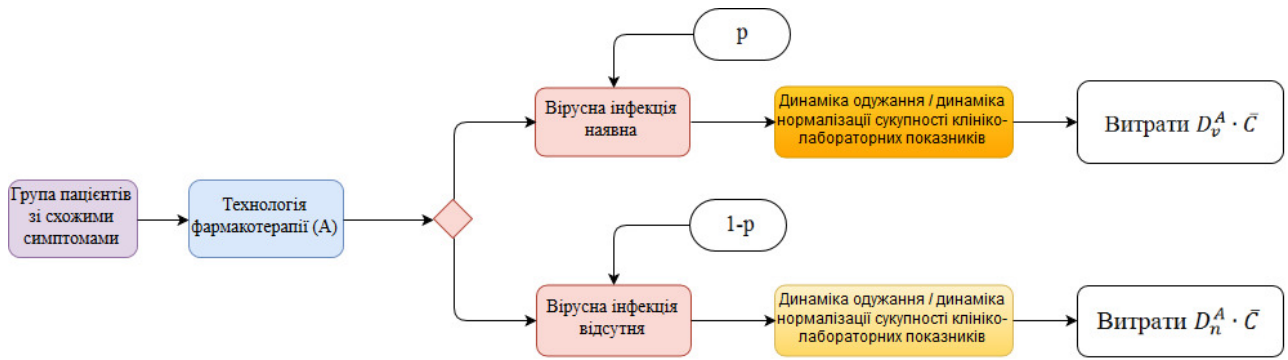


Рис. 2. Модель витрат на базисну технологію фармакотерапії

Додаткові витрати  $C_T$ , якщо у схему фармакотерапії включено досліджуваний фармацевтичний препарат, мають бути збалансовані досягненням рівня ефективності, що виражається у зменшенні днів госпіталізації з урахуванням середніх витрат  $\bar{C}$  на один день базисної фармакотерапії. Тоді очікувані витрати ( $EC^B(p)$ ) у разі вибору альтернативної технології фармакотерапії ( $B$ ) можуть бути визначені як зважена величина для двох випадків (вірусної інфекції немає або вона наявна), з урахуванням відповідних ймовірностей їх виникнення (рис. 3), за формулою:

$$EC_B = p \cdot D_v^B \cdot \bar{C} + (1 - p) \cdot D_n^B \cdot \bar{C} + C_T = [p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B] \cdot \bar{C} + C_T, \quad (5)$$

де  $D$  – тривалість перебування у лікарні / тривалість інфекційного захворювання / тривалість нормалізації клініко-лабораторних показників залежно від обраної технології фармакотерапії  $B$  та наявності ( $n$ ) або відсутності ( $v$ ) вірусного збудника;  $\bar{C}$  – середні витрати одного дня базисної терапії;  $C_T$  – витрати на додаткову проти-вірусну терапію;  $p$  – поширеність вірусного збудника серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами.

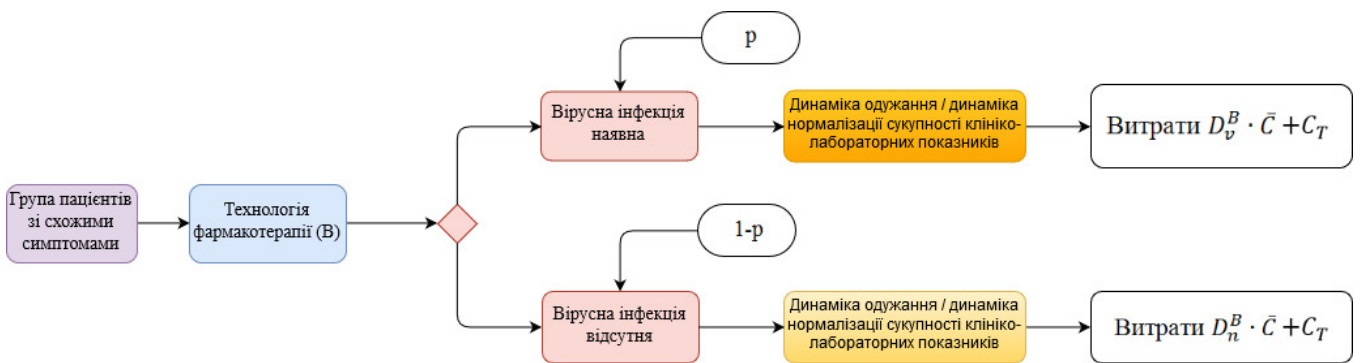


Рис. 3. Модель витрат на технологію фармакотерапії при включенні досліджуваного противірусного препарату

Перетворення правила прийняття рішень відносно витрат дозволяє отримати універсальну модель економічної ефективності впровадження нової технології фармакотерапії, яка є повністю еквівалентною стандартним правилам з точки зору фармакоеконіміки, але мають перевагу в тому, що однозначно визначають можливість прийняття рішення тільки у площині витрат із визначенням частки пацієнтів (коефіцієнта ефективності витрат), для яких буде виконуватись ця умова:

$$\frac{C_T}{\bar{C}} < p \cdot [D_v^A - D_n^A - D_v^B + D_n^B] + [D_n^A - D_n^B]. \quad (6)$$

Очікувані витрати, якщо їх включено у модель попередньої етіологічної діагностики як додатковий критерій прийняття рішень, із подальшим застосуванням фармакотерапії  $B$  (рис. 4) визначають як

$$EC_{DB} = [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)] \cdot \bar{C} + C_D + [p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)] \cdot C_T, \quad (7)$$

де

$$p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B) = D_{DB}. \quad (8)$$

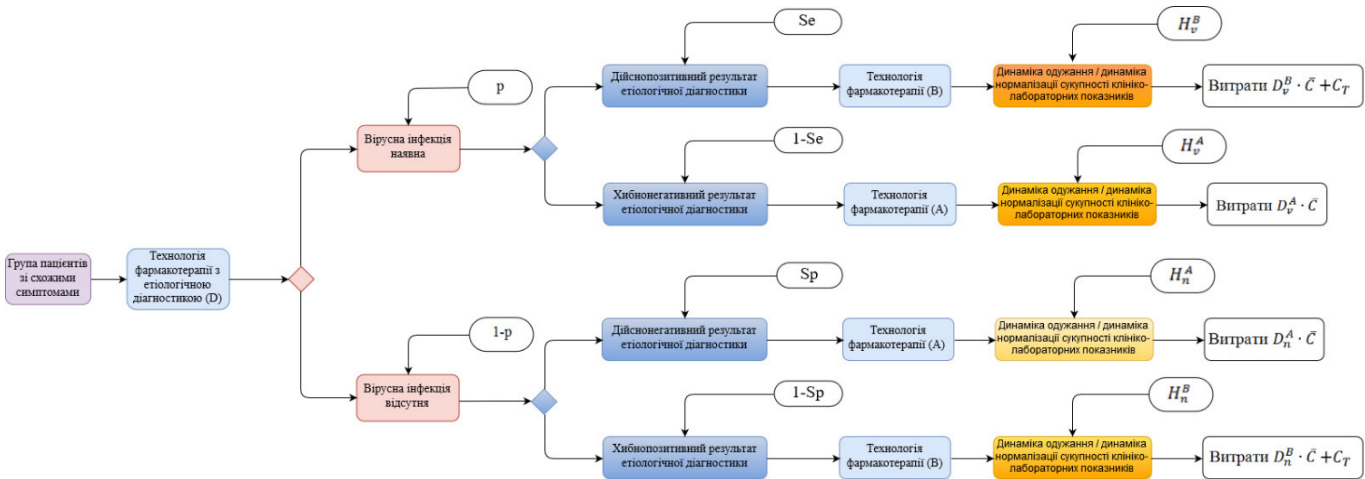


Рис. 4. Модель витрат та технологія етіологічної діагностики з подальшим застосуванням фармакотерапії  $B$

Під час розрахунків (7)–(8) враховуються витрати на етіологічну діагностику  $C_D$ , яка включається у вартість альтернативи  $D$ , звужуючи інтервал поширеності вірусної інфекції, за якого етіологічна діагностика є фармакоєкономічно обґрунтованою із визначенням частки пацієнтів (коефіцієнта ефективності витрат), для яких буде виконуватись умова:

$$\frac{C_D}{\bar{C}} < [p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B] - [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)] \cdot [p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)] - [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A] - [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)] \cdot [p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp) - 1]. \quad (9)$$

Із застосуванням розроблених моделей було досліджено включення рекомбінантного  $\alpha 2b$ -інтерферону у формі супозиторіїв (L03AB05 за АТХ-класифікацією) у комплексну фармакотерапію новонароджених дітей на фоні РВІ на основі аналізу 85 медичних карт новонароджених дітей у 1-му та 2-му відділеннях виходжування новонароджених та реанімаційного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» переважно у тяжкому стані. Проведене моделювання на основі розподілів днів госпіталізації та поширеності РВІ серед досліджуваних пацієнтів показало, що ефективність витрат на додаткову фармакотерапію буде монотонно спадати з її зростанням, а попередня етіологічна діагностика та застосування  $\alpha 2b$ -інтерферону у формі супозиторіїв як додаткової противірусної фармакотерапії новонароджених пацієнтів з виявленою РВІ

буде обґрунтованою, якщо витрати на неї не перевищуватимуть витрат на 15 днів базисної фармакотерапії (рис. 5).

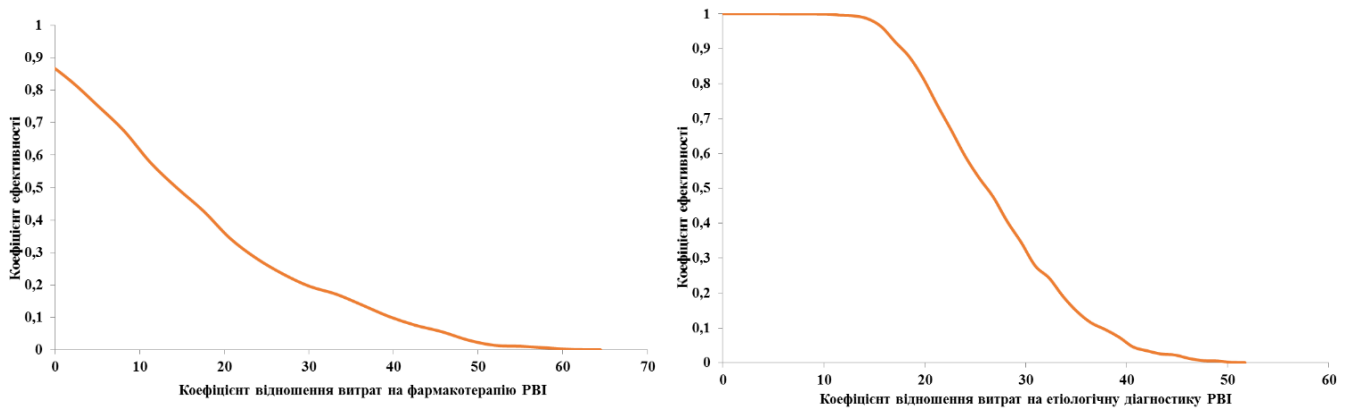


Рис. 5. Коефіцієнт ефективності витрат на додаткову етіологічну діагностику (рисунок зліва) та противірусну фармакотерапію (рисунок справа) пацієнтів з можливою РВІ

Було проведено моделювання економічної ефективності включення цинку сульфату у формі сиропу (A12CB01 за АТХ-класифікацією) у комплексну фармакотерапію РВІ у дітей віком до п'яти років на основі ретроспективної бази даних 964 пацієнтів з діагнозом гострий гастроентерит у шести лікарнях Індонезії. Через неможливість проведення етіологічної діагностики наявність РВІ було визначено з використанням побудованої діагностичної моделі на основі клініко-лабораторних даних пацієнтів (рис. 6):

$$y_n = a_i \cdot x + z, \quad (10)$$

де  $y_n$  – наявність / відсутність РВІ;  $a_i, z$  – коефіцієнти моделі;  $x$  – значення параметрів;  $i$  – кількість змінних;  $n$  – кількість спостережень / пацієнтів.

Результати діагностичного моделювання показали, що його впровадження у практику охорони здоров'я дозволить збільшити рівень економічної ефективності додаткової фармакотерапії із включенням препаратів цинку сульфату більше ніж у два рази за умови постійних витрат на неї.

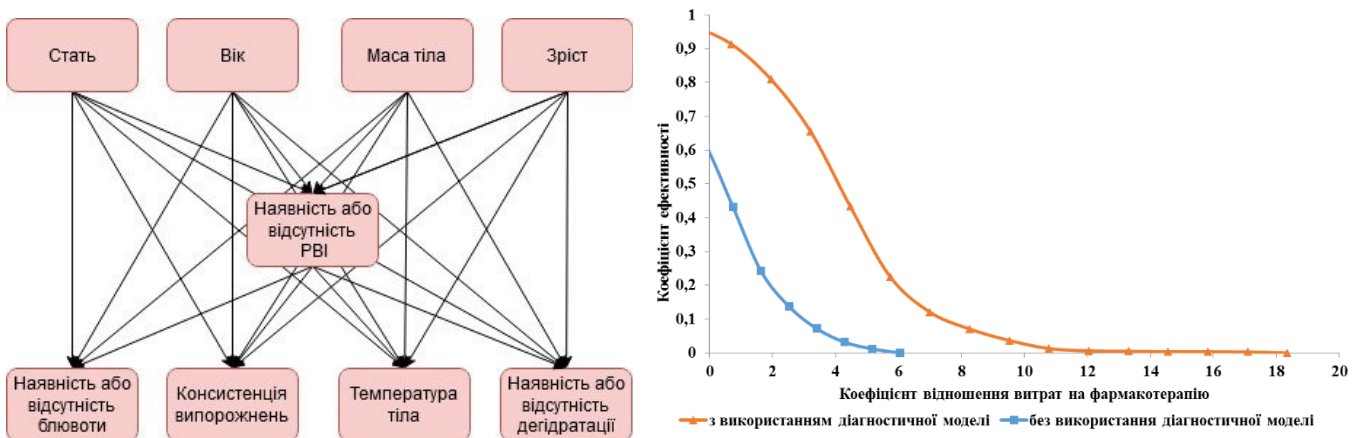


Рис. 6. Структурно-логічне подання діагностичної моделі фармакотерапії РВІ (рисунок зліва) та ефективність її впровадження (рисунок справа)



В основу аналізу економічної ефективності фармакотерапії НП із включенням вітаглутаму (J05AX21 за АТХ-класифікацією) було покладено ретроспективні дані 114 хворих із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу. Моделювання протівірусної фармакотерапії НП передбачало групування пацієнтів та визначення їх розподілу за трьома градаціями таких клініко-лабораторних показників, як характер мокротиння, температура тіла, кількість лейкоцитів у крові та ШОЕ у визначені моменти часу (до лікування, через 8 днів та через 14 днів після початку лікування) з наступною побудовою як моделі тривалості госпіталізації за ліжко-днями, так і моделі динаміки клініко-лабораторного профілю. Отримані результати моделювання динаміки загальної нормалізації клініко-лабораторного профілю пацієнтів з НП із застосуванням вітаглутаму та без нього дозволили порівняти отримані результати із динамікою тривалості госпіталізації за ліжко-днями пацієнтів. Було визначено, що ефективність витрат на додаткову фармакотерапію НП вірусно-бактеріальної етіології можуть бути зменшені в середньому на 29 %, якщо спиратись на динаміку нормалізації клініко-лабораторних показників порівняно з днями госпіталізації, що свідчить про економію ресурсів у разі впровадження такого методу аналізу ефективності фармакотерапії (рис. 7).

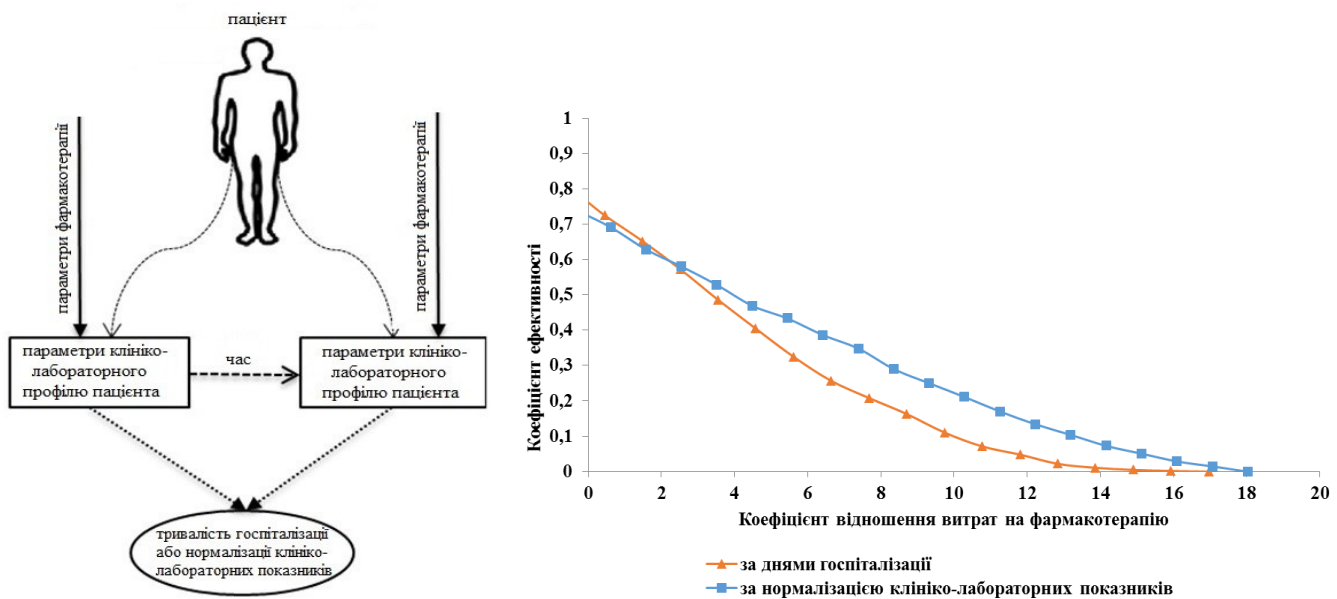


Рис. 7. Модель динаміки клініко-лабораторного профілю пацієнта (рисунок зліва) і порівняння кривих динаміки нормалізації клініко-лабораторних показників та термінів одужання пацієнтів після перенесеної НП (рисунок справа)

У розділі 5 «Інтегральні дослідження ефективності фармацевтичного забезпечення населення вірусними вакцинами для профілактики гострих вірусних інфекцій» запропоновано інтегральну концепцію оцінювання ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій, що ґрунтується на інтегральному моделюванні з урахуванням результатів досліджень епідемічного процесу гострої вірусної інфекції, динаміки молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників, можливості виникнення ускладнень, біоповедінкових особливостей населення щодо сприйняття вакцинації, а також визначення та дослідження фармакоекономічних критеріїв ефективності вакцинації населення (рис. 8).



Рис. 8. Концепція інтегрального моделювання ефективності технологій вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій

Запропоновано принцип дослідження динаміки молекулярно-генетичного спектра багатоваріантних збудників гострих вірусних інфекцій, покладений в основу аналізу біомедичної ефективності вірусних вакцин. Проведення такого аналізу дозволяє відповісти на запитання, чи може вакцинація привести до витіснення вакцинних штамів та зміни рівня ефективності вірусної вакцини. Із проведенням статистичного аналізу молекулярно-генетичного спектра збудників та групуванням у частки відповідно до ступеня гомології з вакцинним штамом з певним генотипом визначаються відповідні частки кожної групи в загальній циркуляції генотипів ( $w_j$ ) як ваги ступеня гомології щодо вакцинного штаму. Переходи між  $n$  групами гомології відбуваються на основі відповідної матриці параметрів  $[w_{nm}]$ , а елімінація вірусних збудників з усього молекулярно-генетичного спектра відбувається зі швидкістю  $ef_n \cdot v$ , де  $ef_n$  – ефективність вакцини проти вірусних збудників з  $n$ -ї групи гомології, а  $v$  – рівень охоплення вакцинацією населення.

Ефективність вірусної вакцини проти штамів певної групи гомології  $ef_n$  є зазвичай відомою за результатами клінічних досліджень. Зважену ефективність вакцини розраховують за формулою (11) як суму добутків ефективності вакцини щодо групи штамів певної гомології на відповідну частку цієї групи в загальній циркуляції вірусного збудника:

$$ef_t = \sum_{i=1}^n (w_{it} \cdot ef_{it}). \quad (11)$$

Прогнозування генотип-специфічної ефективності вірусних вакцин може бути проведене з урахуванням зміни часток різних генотипів у генотиповому спектрі вірусного збудника. У такому випадку актуальною буде модель, яка передбачає заміщення частки генотипів одним ступенем гомології генотипами з іншим ступенем гомології відносно вакцинного штаму.

У результаті досліджень також було запропоновано біоповедінкову модель, за якою рівень охоплення вакцинацією населення може бути поданий як функція від загальної кількості всіх вакцинованих осіб:

$$v_t = k_v \cdot S_{v_t}, \quad (12)$$

де  $k_v$  – коефіцієнт, що характеризує інтенсивність вакцинації населення та, залежно

від обраної стратегії, може бути визначений з використанням вхідних ретроспективних даних щодо вакцинованого населення:

$$k_{v_t} = \frac{S_{v_{t+1}} - S_{v_t}}{S_{v_t} \cdot (1 - S_{v_t})}. \quad (13)$$

У разі прийняття рішення про вакцинацію необхідним стає моделювання витрат, пов'язаних із кожним вибором. Якщо особа відмовляється від вакцинації, вона залишається в сприйнятливому стані, але має ймовірність захворіти, зокрема й з ускладненням, у майбутньому, що супроводжується витратами  $C_i$  з урахуванням ймовірності  $\lambda_t$  вірусної інфекції. Однак якщо особа обирає вакцинацію із ймовірністю  $v$ , вона набуває імунного захисту із ймовірністю  $ef$ , але їй доведеться витрати кошти на вакцинацію  $C_v$  (рис. 9).

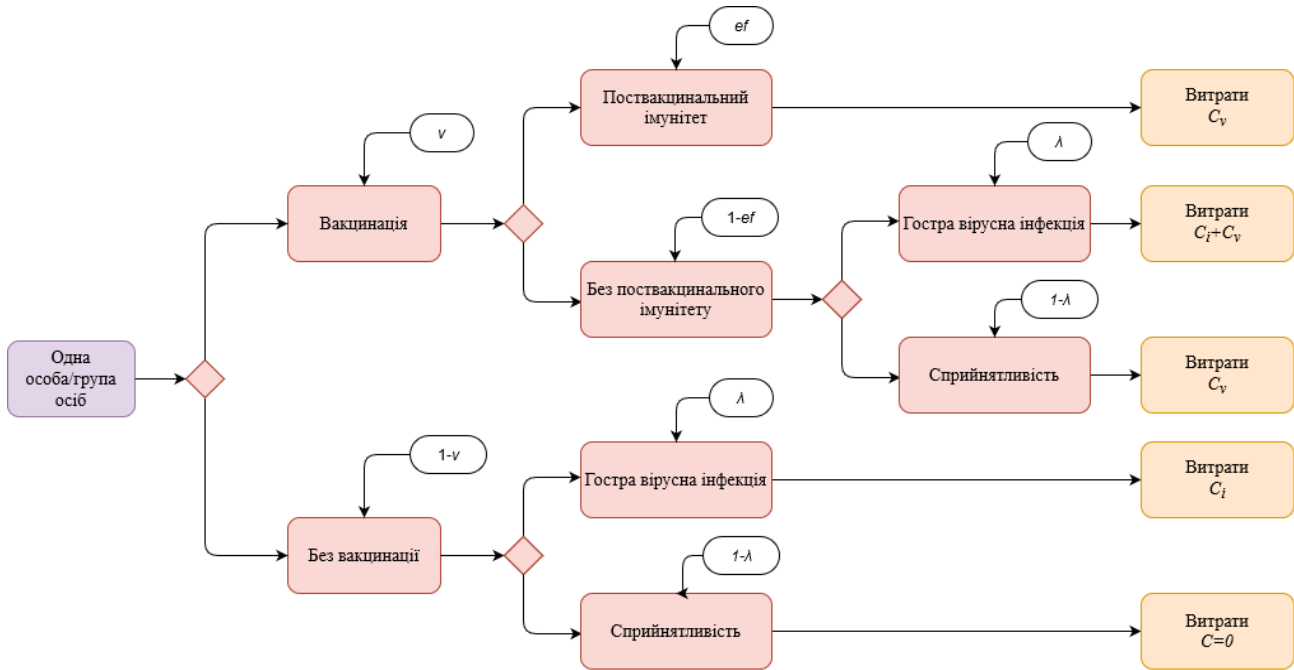


Рис. 9. Модель витрат на вакцинопрофілактику гострої вірусної інфекції

За розробленою моделлю вакцинація буде фармакоекономічно обґрунтованою, якщо загальні витрати для групи вакцинованих осіб  $S_{v_t}$  протягом досліджуваного періоду  $(C_v \cdot S_{v_t})$  є меншими, ніж загальна вигода від попереджених випадків вірусного захворювання  $(\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t})$  у вартісному еквіваленті:

$$C_v \cdot S_{v_t} < (\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t}) \cdot C_i; \quad (14)$$

$$S_{v_t} = \frac{v}{ef} \cdot S_t, \quad (15)$$

де  $\sum I_{v=0_t}$  – сумарна частка хворих осіб без проведення вакцинопрофілактики протягом досліджуваного періоду;  $\sum I_{v \neq 0_t}$  – сумарна частка хворих осіб з проведенням вакцинопрофілактики протягом досліджуваного періоду.

Отже, із соціальної точки зору вакцинація проти гострої вірусної інфекції буде обґрунтованою, якщо виконуватиметься така умова:

$$\frac{C_v^{social}}{C_i} < \frac{\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t}}{S_{v_t}}. \quad (16)$$

Оскільки зазвичай вакцинація є рекомендованою, доцільно проаналізувати її також з індивідуальної точки зору. Вона буде фармакоекономічно обґрунтованою для окремої особи у випадку витрат на вакцинацію  $C_v^{individual}$ , менших за очікувану вартість вірусного захворювання ( $\beta_t \cdot I_t \cdot C_i$ ), де  $\beta_t \cdot I_t = \lambda_t$  – сила інфекції або ймовірність інфікування:

$$\frac{C_v^{individual}}{C_i} < \beta_t \cdot I_t. \quad (17)$$

Найпоширенішим способом створення ефективного позитивного зовнішнього фактора є відшкодування частини витрат на вакцинацію *Subsidy*, яке може бути у формі забезпечення вакциною меншої вартості. Якщо *Subsidy* дорівнює зовнішньому фактору, тоді оптимальне охоплення вакцинацією на індивідуальному та суспільному рівнях буде однаковим:

$$Subsidy = C_i^{social} - C_v^{individual} = \left[ \frac{\sum I_{v=0t} - \sum I_{v \neq 0t}}{S_{vt}} - \beta_t \cdot I_{v \neq 0} \right] \cdot C_i. \quad (18)$$

Дослідження описаних вище моделей неможливе без урахування динамічних ефектів вакцинації, що вимагає застосування епідеміологічної моделі вакцинопрофілактики населення, за якою певна частка сприйнятливих осіб може захворіти ( $\lambda$ ), а інша частка ( $v$ ) отримує вакцину з певною ймовірністю набуття вакцинного імунітету ( $ef$ ) та швидкістю його поступової втрати ( $w$ ) (рис. 10).

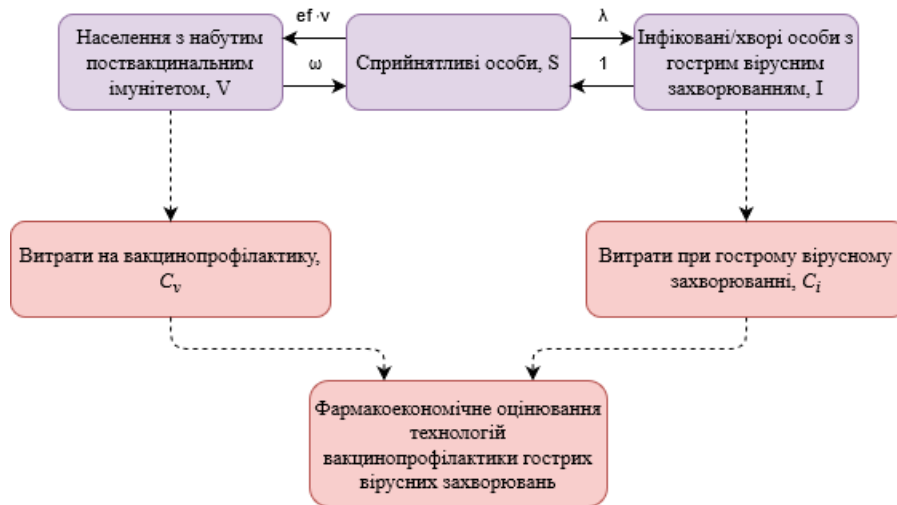


Рис. 10. Фармакоекономічна модель вакцинопрофілактики населення, що ґрунтується на епідемічному процесі гострої вірусної інфекції

Запропоновані моделі можуть бути використані як для оцінювання ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій для всього населення, так і його окремої групи з можливістю вирішення і зворотної задачі, а саме: визначення оптимальних характеристик обраної групи населення, для якої вакцинація буде раціональним вибором за відомих витрат на неї.

Із застосуванням розроблених моделей було проведено моделювання біомедичної ефективності ротавірусних вакцин на прикладі динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів двох регіонів України (м. Одеса та м. Київ) у 2008–2015 рр.

Дослідження показало, що попри відмінність у динаміці, розрахована за формулою (11) очікувана біомедична (генотип-специфічна) ефективність ротавірусної вакцини є нечутливою до зростання кількості вакцинованих осіб та наближується в середньому до сталого значення – 0,83, або 83 % (рис. 11).



Рис. 11. Очікувана біомедична ефективність ротавірусної вакцини на прикладі м. Київ та Одеської області

Результати епідеміологічного моделювання на основі ретроспективних даних захворюваності на РВІ протягом 2010–2016 рр. за рис. 11 та формулою (18) показали, що фармакоекономічні показники вакцинопрофілактики РВІ є чутливими до зниження набутого вакцинного імунітету. Якщо втрата вакцинного імунітету відбуватиметься зі швидкістю 5 % на рік, що збігається із результатами міжнародних клінічних досліджень, то рівень відшкодування можливих витрат на вакцинацію значно зростає, сягаючи значення 70 % на четвертий рік з початку можливої вакцинопрофілактики проти РВІ за умови сталості характеру епідемічного процесу РВІ (рис. 12).

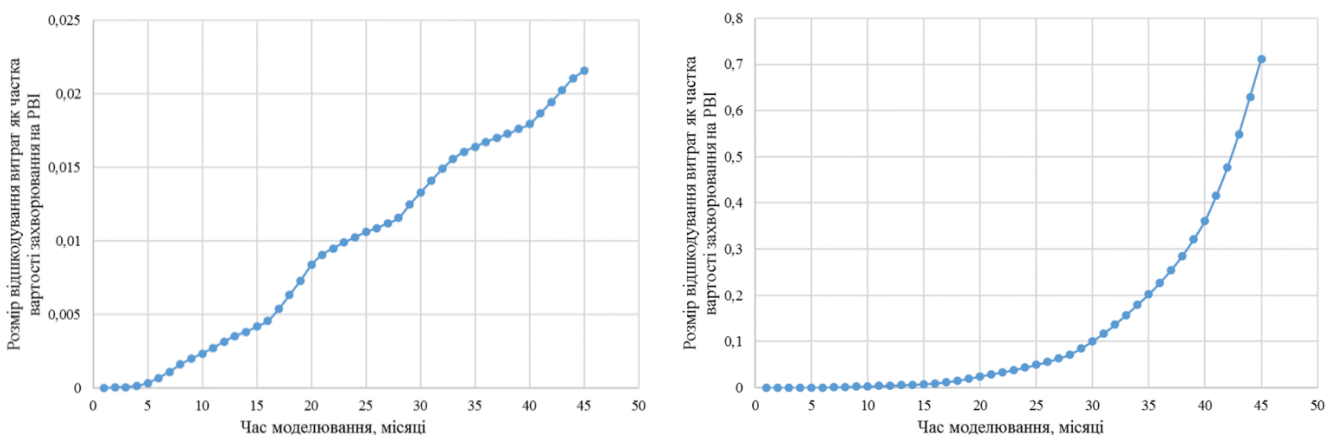


Рис. 12. Моделювання рівня відшкодування можливих витрат на вакцинопрофілактику РВІ протягом чотирьох сезонів без урахування (рисунок зліва) та з урахуванням (рисунок справа) втрати вакцинного імунітету

З використанням ретроспективних сезонних даних кількості осіб, вакцинованих проти грипу, було досліджено характер поведінки населення щодо вакцинації, яка має рекомендований характер. За формулою (13) було визначено коефіцієнт інтенсивності вакцинації із середнім значенням протягом сезону – 0,22 та монотонно загасаючим характером. Так, наприклад, початковий рівень охоплення на рівні 1 % дасть 4 %, а 5 % – 18 % охоплення вакцинопрофілактикою проти грипу протягом сезону. Таке дослідження, з урахуванням початкової інформації щодо вакцинованих осіб, дає змогу оцінити реальний рівень охоплення вакцинопрофілактикою проти грипу протягом сезону, що вкрай важливо під час планування обсягів покриття вакцинацією населення та очікуваних наслідків вакцинації (рис. 13).

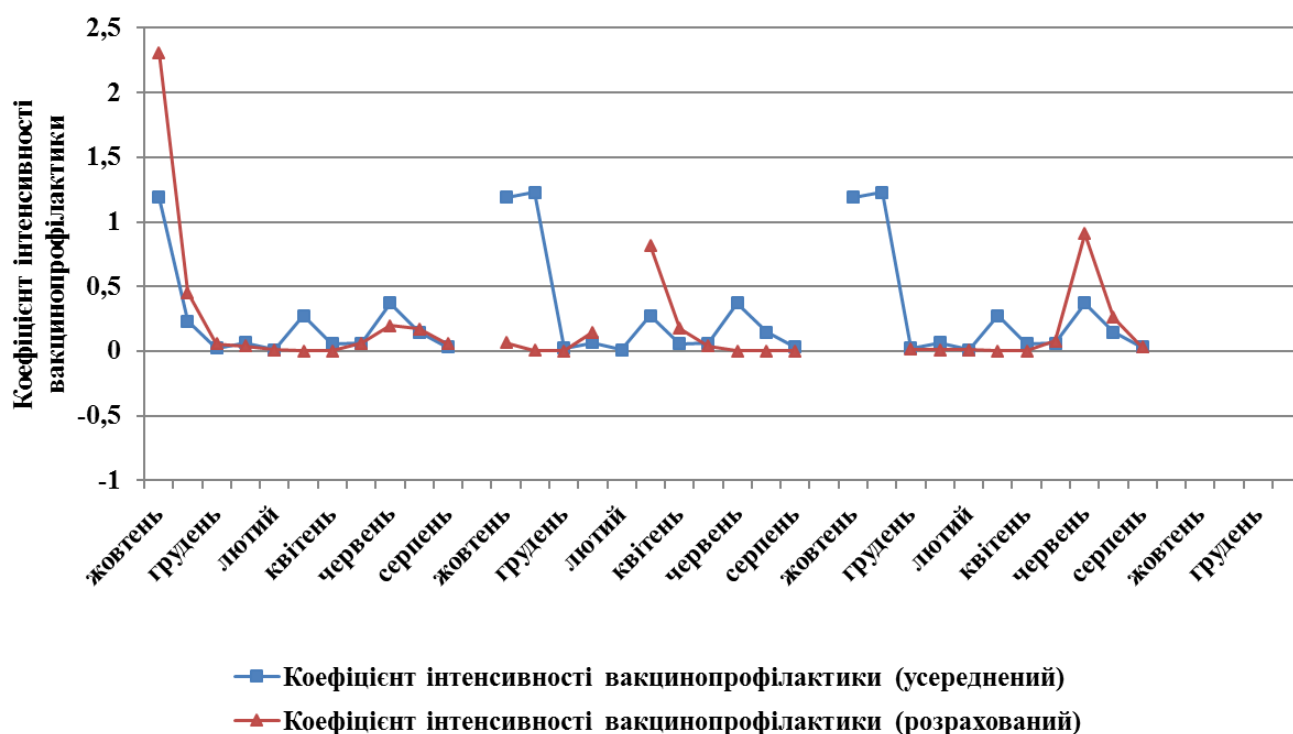


Рис. 13. Коефіцієнт інтенсивності вакцинації населення проти грипу

У розділі 6 «Концептуальні основи моделювання соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення профілактики хронічних вірусних захворювань» запропоновано модель ефективності фармацевтичного забезпечення на всіх етапах профілактики хронічних вірусних інфекцій, ключову для реалізації оптимальних технологій боротьби з ними як для окремих груп, так і для всього населення, розроблення рекомендацій щодо раціонального використання діагностичних тестів та вірусних вакцин, визначення оптимального рівня надання фармацевтичної допомоги.

Проведення оцінювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій можливе на основі аналітичної платформи, яка визначає зв'язок між цільовою групою населення, що підлягає профілактиці, проміжними та кінцевими результатами різних підходів до профілактики та їх ефективністю (рис. 14). Формальним поданням аналітичної платформи залежно від вибору технології профілактики є відповідна математична модель витрат.

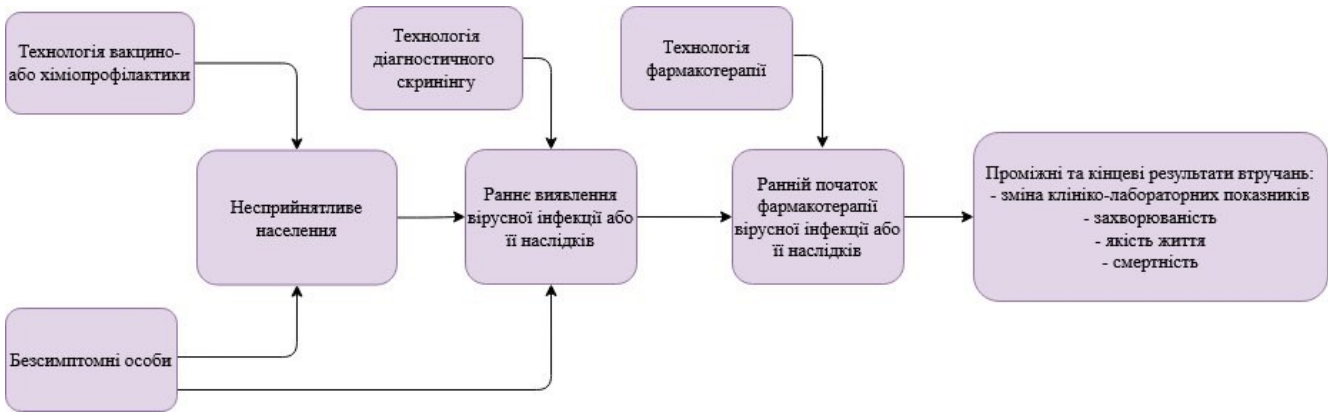


Рис. 14. Аналітична платформа для оцінювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій

Так, під час впровадження технології вакцино- або хіміопрфілактики хронічної вірусної інфекції серед певної частини населення доцільним буде визначення очікуваних витрат за запропонованою моделлю (рис. 15):

$$Costs_v = v \cdot C_v, \quad (19)$$

де  $v$  – рівень охоплення вакцино- або хіміопрфілактикою;  $C_v$  – витрати на вакцино- або хіміопрфілактику хронічної вірусної інфекції однієї особи.

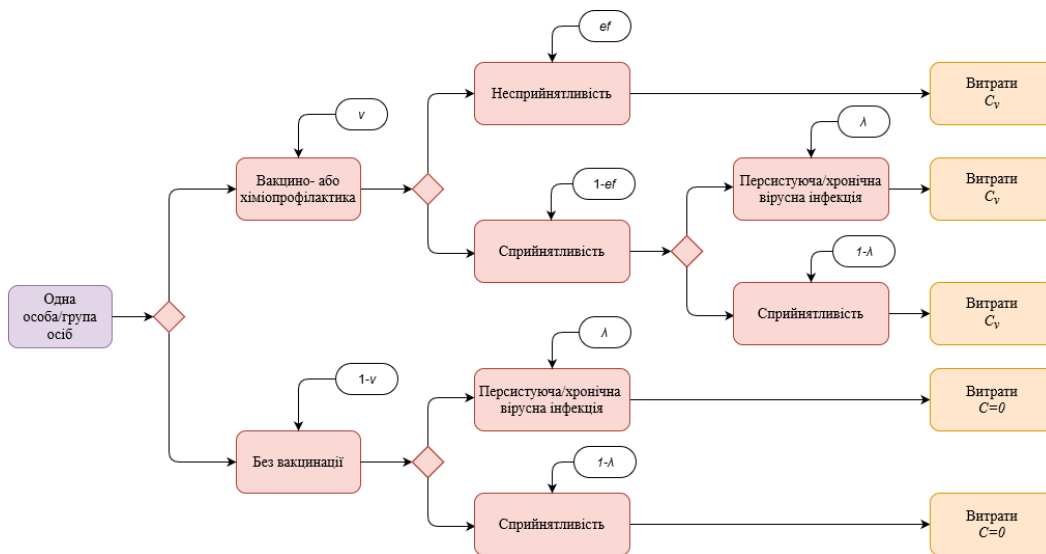


Рис. 15. Модель витрат на технологію вакцино- або хіміопрфілактик и хронічної вірусної інфекції

Мінімізація очікуваних витрат передбачає одночасне досягнення максимально можливого соціально-економічного ефекту  $Ef_v$  від впровадження вакцино- або хіміопрфілактики хронічної вірусної інфекції, який може бути виражений у зменшенні загальної частки невиявлених осіб із хронічною формою вірусного захворювання:

$$Ef_v = \lambda_0 - (1 - ef \cdot v) \cdot \lambda_v, \quad (20)$$

де  $v$  – рівень охоплення вакцино- або хіміопрфілактикою;  $ef$  – ефективність вакцино- або хіміопрфілактики;  $\lambda_0$  – ймовірність хронічного вірусного захворювання без

впровадження вакцино- або хіміопрофілактики;  $\lambda$  – ймовірність хронічного вірусного захворювання під час впровадження вакцино- або хіміопрофілактики.

Наведені визначення витрат та ефективності є основою для фармакоеконічного моделювання технології хіміо- або вакцинопрофілактики хронічних вірусних інфекцій за коефіцієнтом ефективності витрат:

$$CER_v = \frac{v \cdot C_v}{\lambda_0 - (1 - ef \cdot v) \cdot \lambda} \quad (21)$$

Під час впровадження технології діагностичного скринінгу постає аналогічне питання щодо оптимізації очікуваних витрат у разі її впровадження, які можуть бути визначені на основі відповідної моделі (рис. 16):

$$Costs_d = d \cdot C_d, \quad (22)$$

де  $d$  – рівень охоплення діагностичним скринінгом;  $C_d$  – витрати на діагностичний скринінг однієї особи.

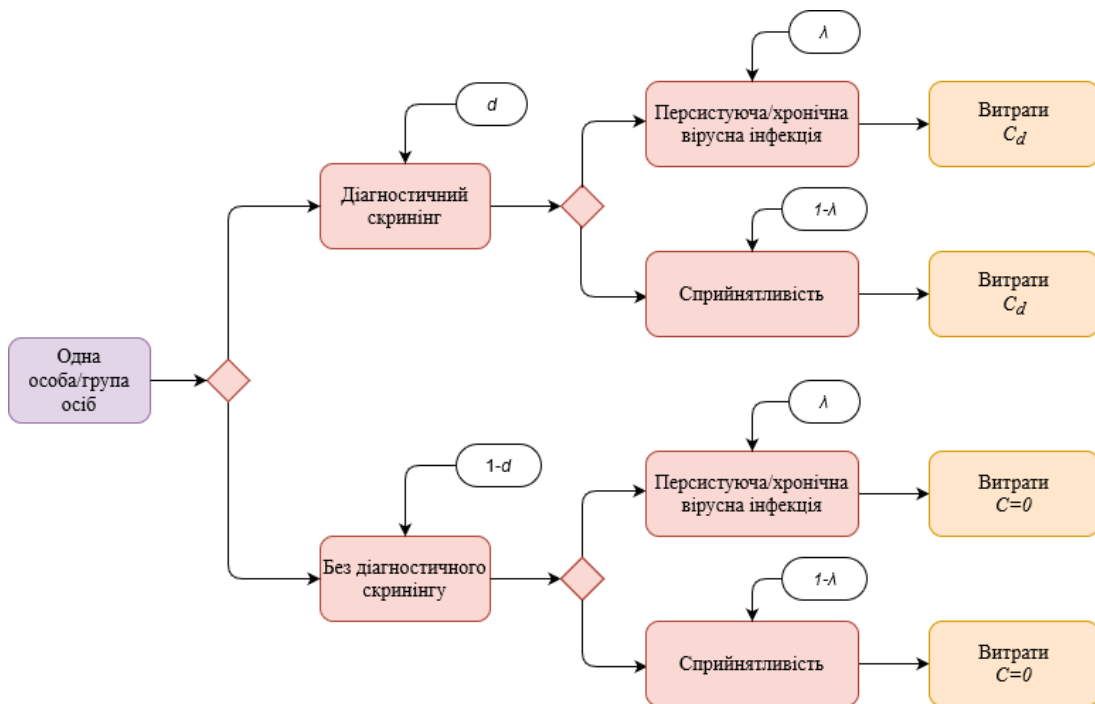


Рис. 16. Модель витрат на технологію діагностичного скринінгу хронічної вірусної інфекції

Мінімізація загальних витрат на етіологічну діагностику клінічно здорових осіб передбачає одночасне досягнення максимально можливого соціально-економічного ефекту  $Ef_d$ , вираженого як і у випадку впровадження технології вакцино- або хіміо-профілактики у зменшенні загальної частки невиявлених осіб із хронічною формою вірусного захворювання. Доцільним є розрізнення ймовірності захворювання під час впровадження діагностичного скринінгу та без нього за умови, що це матиме епідеміологічний ефект за рахунок ефективної етіотропної фармакотерапії виявлених осіб та зниження їх здатності передавати збудник вірусного захворювання іншим особам:

$$Ef_d = \lambda_0 - (1 - d) \cdot \lambda_d, \quad (23)$$



де  $d$  – рівень охоплення діагностичним скринінгом;  $\lambda_0$  – ймовірність хронічного вірусного захворювання до впровадження діагностичного скринінгу;  $\lambda$  – ймовірність хронічного вірусного захворювання під час впровадження діагностичного скринінгу.

Формалізація фармакоекономічного оцінювання технології діагностичного скринінгу подана у вигляді коефіцієнта ефективності витрат  $CER_d$  як відношення зважених витрат до зваженої ефективності:

$$CER_d = \frac{d \cdot C_d}{\lambda_0 - (1-d) \cdot \lambda} \quad (24)$$

Можливою є комбінація розглянутих вище технологій профілактики хронічної вірусної інфекції як єдиної комплексної альтернативи, за якою частина осіб отримує за наявності вакцино- або хіміопротекції, а решта осіб підлягає діагностичному скринінгу. Подана на рис. 17 модель витрат на впровадження комплексної технології профілактики враховує як витрати на вакцино- або хіміопротекцію, так і на діагностичний скринінг, її визначають за формулою

$$\begin{aligned} Costs_{v_d} &= v \cdot ef \cdot dv \cdot (C_v + C_d) + v \cdot ef \cdot (1 - dv) \cdot C_v + v \cdot (1 - ef) \cdot dv \cdot \\ &\cdot (C_v + C_d) + v \cdot (1 - ef) \cdot (1 - dv) \cdot C_v + (1 - v) \cdot d \cdot C_d = v \cdot ef \cdot dv \cdot C_v + v \cdot \\ &\cdot ef \cdot dv \cdot C_d + v \cdot ef \cdot C_v - v \cdot ef \cdot dv \cdot C_v + v \cdot dv \cdot C_v + v \cdot dv \cdot C_d - v \cdot \\ &\cdot ef \cdot dv \cdot C_v - v \cdot ef \cdot dv \cdot C_d + v \cdot C_v - v \cdot dv \cdot C_v - v \cdot ef \cdot C_v + v \cdot ef \cdot \\ &\cdot dv \cdot C_v + d \cdot C_d - v \cdot d \cdot C_d = v \cdot dv \cdot C_d + v \cdot C_v + d \cdot C_d - v \cdot d \cdot C_d = \\ &= v \cdot C_v + (v \cdot dv + d - v \cdot d) \cdot C_d, \end{aligned} \quad (25)$$

де  $v$  – рівень охоплення вакцино- або хіміопротекцією;  $ef$  – ефективність вакцино- або хіміопротекції;  $d$  – рівень охоплення діагностичним скринінгом невакцинованих осіб;  $dv$  – рівень охоплення діагностичним скринінгом вакцинованих осіб;  $C_v$  – витрати на вакцинацію проти хронічної вірусної інфекції однієї особи;  $C_d$  – витрати на діагностичний скринінг однієї особи.

Мінімізація загальних витрат під час впровадження такої технології передбачає одночасне досягнення максимально можливого соціально-економічного ефекту від комплексної технології профілактики – зменшення загальної частки невиявлених осіб із хронічною формою вірусного захворювання, на що впливатиме як діагностичний скринінг, так і вакцино- або хіміопротекція:

$$\begin{aligned} Ef_{v_d} &= \lambda_0 - (v \cdot (1 - ef) \cdot (1 - dv) \cdot \lambda + (1 - v) \cdot (1 - d) \cdot \lambda) = \\ &= \lambda_0 - (v \cdot d - d - dv \cdot v - ef \cdot v + dv \cdot ef \cdot v + 1) \cdot \lambda_{v_d}, \end{aligned} \quad (26)$$

де  $v$  – рівень охоплення вакцино- або хіміопротекцією;  $ef$  – ефективність вакцино- або хіміопротекції;  $d$  – рівень охоплення діагностичним скринінгом невакцинованих осіб;  $dv$  – рівень охоплення діагностичним скринінгом вакцинованих осіб;  $\lambda_0$  – ймовірність хронічного вірусного захворювання без впровадження вакцино- або хіміопротекції та діагностичного скринінгу;  $\lambda$  – ймовірність хронічного вірусного захворювання під час впровадження технологій вакцино- або хіміопротекції та діагностичного скринінгу.

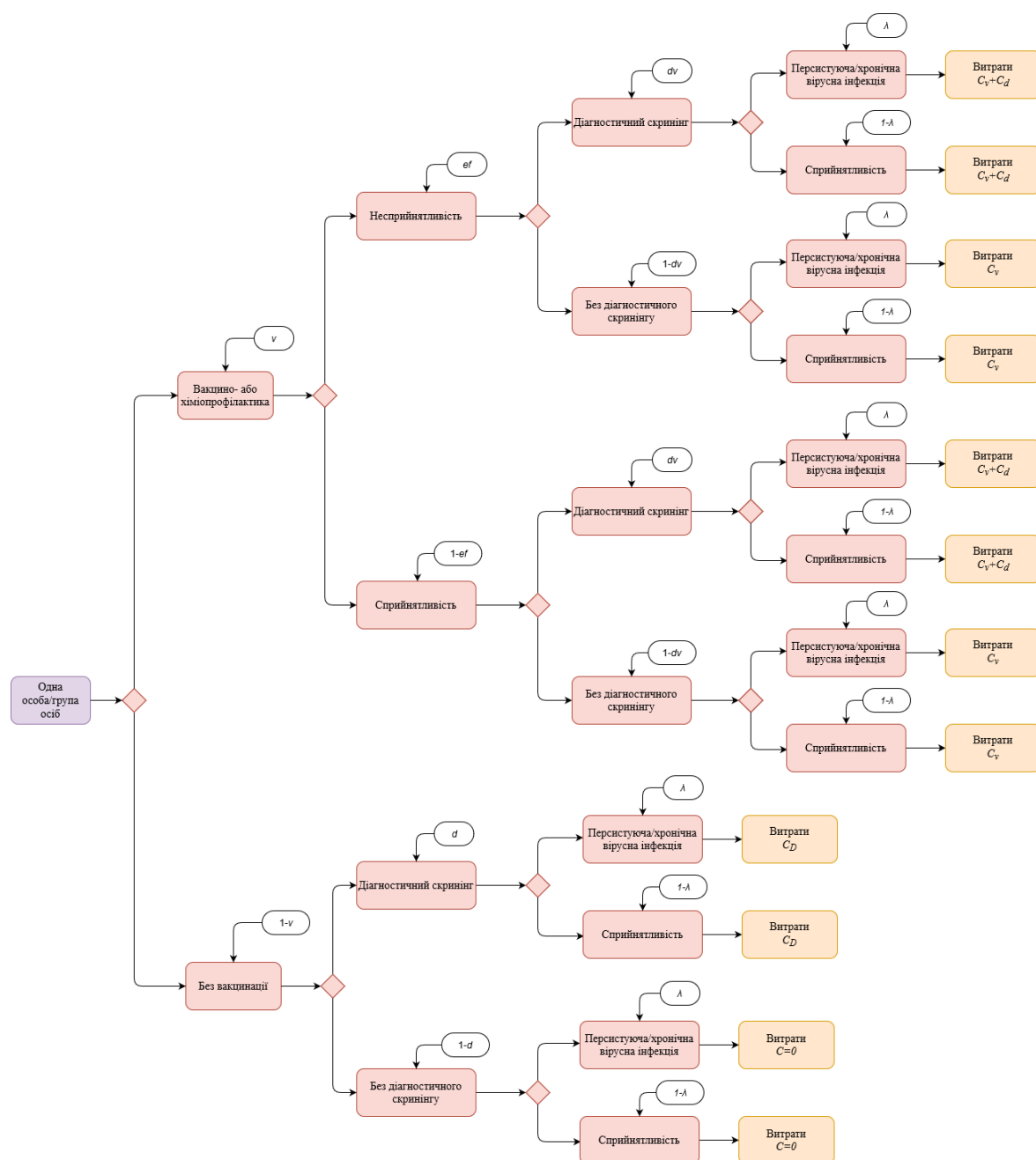


Рис. 17. Модель витрат на комплексну технологію профілактики хронічної вірусної інфекції

На основі розрахованих значень очікуваних витрат та ефективності визначають коефіцієнт ефективності витрат комплексної технології профілактики хронічної вірусної інфекції:

$$CER_{v_d} = \frac{v \cdot C_v + (v \cdot dv + d - v \cdot d) \cdot C_d}{\lambda_0 - (v \cdot d - d - dv \cdot v - ef \cdot v + dv \cdot ef \cdot v + 1) \cdot \lambda} \quad (27)$$

Порівняння коефіцієнтів відношення витрат (21), (24) та (27) дозволяє обрати оптимальну з трьох можливих технологій профілактики за мінімальним коефіцієнтом. Ключовим компонентом у такому аналізі є значення сили інфекції  $\lambda_0$  та  $\lambda$ , які є рушієм епідеміологічного процесу хронічної вірусної інфекції. Складовою сили інфекції є параметри передачі вірусного збудника  $\beta_1$  та  $\beta_2$ , що визначають швидкість приросту нових випадків вірусної інфекції у досліджуваній моделі й підкреслюють

роль частки як хворих осіб ( $I$ ), що отримують фармакотерапію ( $tr$ ), так і тих, що не отримують її ( $1-tr$ ):

$$\lambda_0(\text{або } \lambda) = [\beta_1 \cdot tr + (\beta_2 \cdot (1 - tr))] \cdot I. \quad (28)$$

З огляду на сказане вище для реалізації запропонованого підходу до моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій доцільним стає застосування математичної моделі, яка дозволяє відстежувати зміни характеру епідеміологічного процесу, прогресування вірусного захворювання та рівня фармацевтичного забезпечення на всіх етапах профілактики. Подана на рис. 18 модель не лише описує епідемічний процес та дозволяє визначити ймовірність вірусного захворювання ( $\lambda$ ), але й бере до уваги рівень охоплення вакцино- або хіміопротекцією ( $v$ ) з визначеною ефективністю ( $ef$ ) та швидкістю можливої втрати захисних властивостей, а також рівень охоплення діагностичним скринінгом ( $d$  та  $dv$ ).

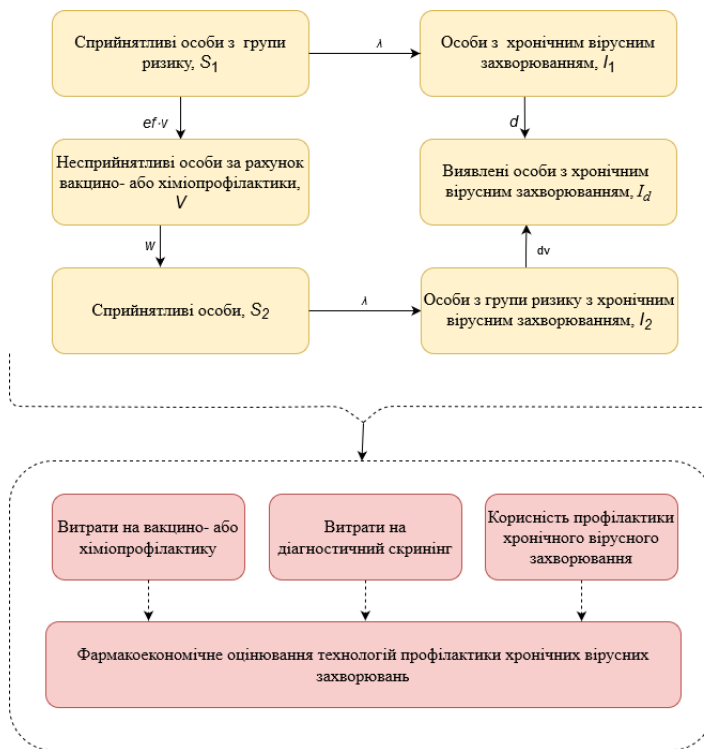


Рис. 18. Фармакоеконімічна модель профілактики хронічних вірусних інфекцій, що ґрунтується на епідемічному процесі та розвитку захворювання

Застосування моделювання епідемічного процесу або розвитку хронічного вірусного захворювання з часом є перспективним під час аналізу фармацевтичного забезпечення населення засобами діагностичного скринінгу та для профілактики й фармакотерапії ВІЛ-інфекції / СНІДу, а також під час аналізу фармацевтичного забезпечення жінок різного віку діагностичними засобами для виявлення ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

Наприклад, з використанням ретроспективних епідеміологічних даних поширеності ВІЛ-інфекції та СНІДу за 2014–2018 рр. та формули (29) було встановлено, що інтенсивність передачі ВІЛ у 1,67 разів більша для осіб ( $\beta_1 = 0,00055$  та  $\beta_2 = 0,00092$ ),

які не приймають ВААРТ, що узгоджується із гіпотезою про те, що ВІЛ-позитивні особи, які приймають ВААРТ, мають менше вірусне навантаження, а отже, й меншу здатність та ймовірність передачі ВІЛ при різних типах контактів, що дає додатковий фармакоекономічний ефект від своєчасного виявлення ВІЛ-позитивних осіб та надання їм фармацевтичної допомоги (рис. 19).

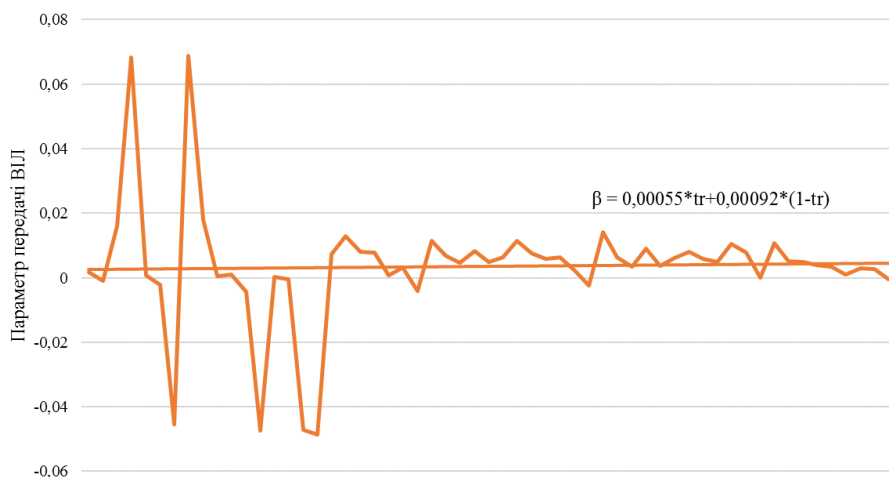


Рис. 19. Моделювання параметра передавання збудника ВІЛ та ефекту від своєчасного виявлення і надання фармацевтичної допомоги ВІЛ-позитивним особам

Принципи моделювання клініко-епідеміологічної складової ефективності фармацевтичного забезпечення профілактики ВПЛ-інфекції або ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки було реалізовано з використанням ретроспективних даних 145 жінок віком від 22 до 36 років, обстежених на наявність цих патологій. Результати епідеміологічного моделювання показали, що під час розгляду технології діагностичного скринінгу з використанням ВПЛ-тесту максимум ефективності такої технології припадає на вік 30–35 років. Наявність цервікальних неоплазій (за даними цитологічних досліджень), навпаки, є більш характерною для вікових груп, старших за 30 років. Для цитологічного тесту як самостійної діагностичної технології під час проведення скринінгу характерним є монотонне зростання кривої ефективності зі збільшенням віку жінки. Ймовірність виявлення цервікальних неоплазій за допомогою методів цитологічної діагностики патологій шийки матки відповідно монотонно зростає з віком обстежуваної особи (рис. 20).

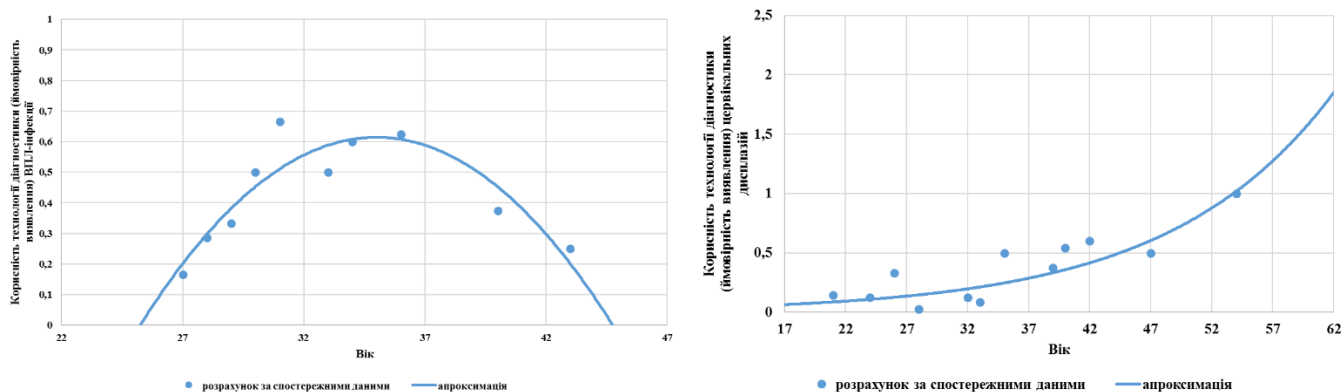


Рис. 20. Криві ефективності технологій діагностики ВПЛ-інфекції (на основі ВПЛ-тесту) (рисунок зліва) та цервікальних дисплазій (на основі цитологічного тесту) (рисунок справа)

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано нові та поглиблено відомі теоретико-методологічні й науково-практичні підходи, що у сукупності вирішують важливу та актуальну наукову проблему – розроблення універсальних наукових методологічних і прикладних засад фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій.

1. На підставі аналізу вітчизняних та іноземних наукових джерел, з огляду на клінічний перебіг, етіологічний спектр вірусних збудників, фармакотерапевтичні та фармакоепідеміологічні показники ефективності противірусних препаратів і вакцин показано актуальність наукового обґрунтування раціонального вибору схем вакцинопрофілактики вірусних інфекцій і фармакотерапії інфекційних захворювань, для яких сьогодні доказовою є вірусна етіологія, розроблені технології етіологічної діагностики та наявна низка противірусних препаратів. Показано необхідність розроблення науково-методологічних основ фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій на основі поєднання методів фармакоеконімічного аналізу та математичного моделювання з урахуванням епідемічного процесу та перебігу вірусного захворювання.

2. Вперше науково обґрунтовано принципи проведення мультикритеріального аналізу медичної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій та її моделювання на основі визначених операційних характеристик діагностичних тестів з використанням моделі дерева альтернатив, в якій кожна альтернатива – результат етіологічної діагностики – має ефективність, яку визначають на основі експертних оцінок залежно від вимог та мети лабораторного дослідження, а ймовірність кожної альтернативи визначають за операційними характеристиками діагностичних технологій: чутливістю, специфічністю та діагностичним спектром.

3. Розроблено модель економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій, за якою досліджувана діагностична технологія буде раціональним вибором порівняно із базовою, якщо на час проведення дослідження відношення їх вартості буде меншим за відношення розрахованих значень очікуваної медичної ефективності. Принципи моделювання було проілюстровано на прикладі порівняння діагностичних технологій на основі ІХА-тестів та ПЛР-методу, які застосовують для діагностики гострих респіраторних та кишкових вірусних інфекцій. Результати моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики норовірусної інфекції показали, що використання ІХА-тестів буде обґрунтованим вибором за умови, якщо вартість ІХА-тесту не буде перевищувати 30,3 % вартості дослідження ПЛР-методом. Моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики респіраторних вірусів показало, що використання ІХА-тестів буде оптимальним вибором лише за умови, якщо вартість одного дослідження ПЛР-методом не буде перевищувати вартості 21-го дослідження за допомогою ІХА-тестів, що свідчить про обґрунтованість впровадження ПЛР-методу у мультиплексному форматі як технологію етіологічної діагностики пацієнтів з респіраторними захворюваннями.

4. Розроблено модель економічної ефективності включення противірусного препарату в комплексну фармакотерапію інфекційних захворювань в умовах етіологічної невизначеності та попередньої етіологічної діагностики на основі як нормалізації клініко-лабораторних показників, так і тривалості госпіталізації та методу мінімізації витрат. Із застосуванням запропонованої моделі було досліджено економічну ефективність включення  $\alpha 2b$ -інтерферону у формі супозиторіїв у комплексну фармакотерапію РВІ у новонароджених. Проведене моделювання показало, що ефективність витрат на додаткову фармакотерапію буде монотонно спадати з її зростанням, а попередня етіологічна діагностика та застосування  $\alpha 2b$ -інтерферону будуть обґрунтованими, якщо витрати на них не перевищуватимуть витрат на 15 днів базисної фармакотерапії. Моделювання економічної ефективності включення препарату вітаглютаму як додаткової противірусної фармакотерапії пацієнтів з НП за нормалізацією як сукупності клініко-лабораторних показників, так і тривалості госпіталізації показало, що витрати на додаткову фармакотерапію НП вірусно-бактеріальної етіології можуть бути зменшені в середньому на 29 %, якщо спиратись на динаміку нормалізації клініко-лабораторних показників порівняно із днями госпіталізації, що свідчить про економію ресурсів у разі впровадження такого методу аналізу ефективності фармакотерапії.

5. Досліджено діагностичну складову моделі економічної ефективності фармацевтичного забезпечення противірусної фармакотерапії інфекційних захворювань в умовах етіологічної невизначеності, яка основана на формалізації взаємозв'язку між окремими показниками пацієнтів, що стосуються демографії, клінічних проявів та наявності етіологічного збудника. На прикладі включення препарату цинку сульфату у комплексну фармакотерапію пацієнтів з клінічними симптомами гострого гастроентериту на фоні можливої РВІ показано, що його впровадження у практику охорони здоров'я дозволить збільшити рівень економічної ефективності додаткової фармакотерапії із включенням препаратів цинку сульфату більше ніж у два рази за умови постійних витрат на неї.

6. Вперше розроблено модель біомедичної ефективності вірусних вакцин, що ґрунтується на динаміці молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників та ефективності вірусної вакцини проти штамів з різними генотипами. Модель дозволяє визначити, чи може вакцинація привести до витіснення вакцинних штамів та зміни коефіцієнта ефективності вірусної вакцини з часом. Результати моделювання біомедичної ефективності вакцинопрофілактики РВІ показали, що збільшення рівня охоплення вакцинацією приводить до витіснення штамів ротавірусів з найбільшою гомологією щодо вакцинного штаму генотипами з меншим ступенем гомології, а отже, до зменшення загальної ефективності вакцинації, поступово наближаючись до сталого значення – 83 %.

7. Удосконалено модель біомедичної ефективності забезпечення населення вірусними вакцинами, що ґрунтується на рекомендованому характері вакцинації та інформації про кількість вакцинованих осіб із часом. Запропоновану модель було використано для аналізу поведінки населення щодо вакцинації проти грипу. У результаті дослідження було визначено коефіцієнт інтенсивності вакцинації із середнім значенням протягом сезону (0,22) та монотонно загасаючим характером. Таке дослідження дає змогу оцінити реальний рівень охоплення вакцинопрофілактикою

проти грипу протягом сезону, виходячи із початкової інформації щодо вакцинованих осіб, що стає важливим під час планування обсягів охоплення вакцинацією населення та очікуваних наслідків вакцинації.

8. Науково обґрунтовано інтегральну модель фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій на основі даних епідемічного процесу вірусного захворювання та можливості розвитку ускладнень. Запропонована модель може бути використана як для оцінювання ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій для всього населення, так і його окремої групи з можливістю вирішення і зворотної задачі, а саме: визначення оптимальних характеристик визначеної групи населення, для якої вакцинація буде раціональним вибором за відомих витрат на неї. На прикладі епідеміологічного моделювання вакцинопрофілактики РВІ було показано, що фармакоекономічні показники є чутливими до зниження набутого вакцинного імунітету. Так, якщо втрата вакцинного імунітету відбуватиметься із швидкістю 5 % на рік, що збігається з результатами міжнародних клінічних досліджень, то рівень відшкодування витрат на вакцинацію істотно зростатиме, досягаючи значень до 70 % на четвертий рік із початку можливої вакцинопрофілактики за умови сталості характеру епідемічного процесу РВІ.

9. Розроблено концептуальні основи моделювання соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення населення діагностичними тестами та вакцинами для профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій, що включає хіміо- або вакцинопрофілактику, діагностичний скринінг або їх комбінацію, що ґрунтується на математичному моделюванні витрат. Показано перспективність моделювання епідемічного процесу або розвитку хронічного вірусного захворювання під час аналізу фармацевтичного забезпечення населення засобами діагностичного скринінгу та профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу, а також ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. У дослідженнях було встановлено, що інтенсивність передавання ВІЛ у 1,67 разів більша для осіб, які не приймають ВААРТ, що дає додатковий фармакоекономічний ефект від своєчасного виявлення ВІЛ-позитивних осіб та надання їм фармацевтичної допомоги. Показано, що під час розгляду технології діагностичного скринінгу з використанням ВПЛ-тесту максимум ефективності такої технології припадає на вік 30–35 років. Для цитологічного тесту як самостійної діагностичної технології характерним є монотонне зростання кривої ефективності зі збільшенням віку жінки.

Фрагменти дисертаційних досліджень увійшли до змісту монографії, методичних рекомендацій, інформаційних листів, нововведень у практику охорони здоров'я, навчальних планів і програм циклів післядипломної підготовки провізорів, лікарів та фахівців з вищою немедичною освітою, впроваджено в освітній процес і науково-дослідну роботу кафедр медико-профілактичного та фармацевтичного профілю ЗВО.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Статті у наукових фахових виданнях України

1. Соловйов С. О. Створення та аналіз динамічної моделі захворюваності на ротавірусну інфекцію та оцінка можливих наслідків її специфічної профілактики в Україні. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2013. № 10. С. 117–122.
2. Соловйов С. О., Дзюблик І. В. Деякі підходи до моделювання повторних випадків захворювання на ротавірусну інфекцію серед дітей України. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2013. № 22 (4). С. 506–515. (Особистий внесок – дослідження ролі повторних випадків захворювання в оцінці ефективності вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції, оформлення статті).
3. Самборська І. Ф., Костенко І. Г., Ковалишин Г. Г., Надрага О. Б., Литвин Г. О., Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Вороненко С. Г. Норовірусна інфекція у дітей раннього віку за даними вірусологічних досліджень та клінічних спостережень. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2013. № 22 (2). С. 349–355. (Особистий внесок – визначення основних операційних характеристик технологій етіологічної діагностики норовірусної інфекції, написання статті).
4. Соловйов С. О. Обґрунтування та методологія розробки інформаційних технологій для проведення фармакоекономічного аналізу стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій людини. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. № 23 (4). С. 532–539.
5. Соловйов С. О. Концепція системи підтримки прийняття рішень в клініко-фармацевтичному менеджменті негоспітальних пневмоній вірусно-бактеріальної етіології. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. № 24 (1). С. 567–574.
6. Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Обертинська О. В., Пономаренко М. С. Фармакоекономічне дослідження стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій людини: науково-методологічні підходи та їх реалізація. *Ліки України плюс*. 2015. № 1 (22). С. 23–28. (Особистий внесок – обґрунтування методу та реалізація фармакоекономічного дослідження технологій діагностики, написання статті).
7. Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Мальчиков В. В., Дихановська Т. А., Федченко О. А. Оптимальне забезпечення вакцинами проти грипу населення України як підхід до зменшення кількості постгрипозних ускладнень. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. № 24 (3). С. 198–206. (Особистий внесок – розробка аналітичної моделі оптимального забезпечення грипозними вакцинами, написання статті).
8. Соловйов С. О., Дзюблик І. В., Заліська О. М., Сахно Г. О. Аналітичне обґрунтування включення противірусного препарату в схему лікування пацієнтів з підозрою на гостре вірусне захворювання. *Аннали Мечниковського ін-ту*. 2016. № 4. С. 18–26. (Особистий внесок – розробка аналітичної моделі, оформлення статті).
9. Соловйов С. О. Використання семантичного диференціалу в оцінці ефективності методів етіологічної діагностики вірусних інфекцій. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. № 29. С. 437–443.
10. Soloviov S. O., Kovaliuk O. V., Leleka M. V., Ivanov M. O., Dzyublyk I. V. Information technologies in clinical and pharmaceutical management of newborn patients with rotavirus infection: retrospective analysis. doi:10.5281/zenodo.1303964. *Аннали*



*Мечниковського ін-ту. 2018. № 2. С. 20–26. (Особистий внесок – розробка та реалізація інформаційної технології, написання статті).*

11. Дзюблик І. В., Артемчук Г. П., Соловйов С. О., Ковалюк О. В. Визначення функцій ефективності як критеріїв оцінки основних стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Одеський мед. журн. 2015. № 6. С. 50–55 (Особистий внесок – обґрунтування аналітичного представлення функцій ефективності діагностичних технологій, написання статті).*

12. Соловйов С. О., Артемчук Г. П., Ковалюк О. В., Дзюблик І. В. Клініко-епідеміологічне обґрунтування комбінованої стратегії скринінгу захворювань шийки матки серед жінок України. *Аннали Мечниковського ін-ту. 2015. № 3. С. 53–58. (Особистий внесок – обґрунтування аналітичного представлення функції ефективності комбінованої стратегії діагностичного скринінгу, написання статті).*

13. Соловйов С. О., Ковалюк О. В., Дзюблик І. В., Олійник О. А. Формування методології фармакоеконічного аналізу стратегій скринінгу патологій-предикторів раку шийки матки. *Проблеми військової охорони здоров'я. 2015. № 44(2). С. 328–335. (Особистий внесок – обґрунтування методології проведення фармакоеконічного аналізу, оформлення статті).*

14. Соловйов С. О., Мохорт Г. А., Лелека М. В., Курсенко Л. О. Аналіз повторних випадків захворювання в оцінці вартості захворювання на ротавірусну інфекцію. *Фармац. часопис. 2018. № 2. С. 96–101. doi:10.11603/2312-0967.2018.2.9004 (Особистий внесок – обґрунтування ролі повторних випадків у фармакоеконічному аналізі вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції, написання статті).*

15. Соловйов С. О., Дзюблик І. В. Етапи фармакоеконічного аналізу лабораторного моніторингу цервікальних дисплазій та раку шийки матки. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2016. № 26. С. 254–261. (Особистий внесок – розробка алгоритму фармакоеконічного аналізу, оформлення статті).*

16. Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Ковалюк О. В. Ретроспективний аналіз ефективності застосування рекомбінантного альфа 2-інтерферону в комплексному лікуванні новонароджених дітей з ротавірусною інфекцією. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2017. № 28. С. 42–50. (Особистий внесок – ретроспективний аналіз ефективності альфа 2-інтерферону, написання статті).*

17. Соловйов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Біоінформаційний аналіз ефективності ротавірусних вакцин. *Фармац. журн. 2018. № 5–6. С. 97–104. doi:10.32352/0367-3057.5-6.18.8 (Особистий внесок – розробка та реалізація методу біоінформаційного аналізу ротавірусних вакцин, оформлення статті).*

18. Соловйов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармац. журн. 2019. № 1. С. 97–104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09 (Особистий внесок – обґрунтування вибору критеріїв ефективності противірусного препарату, оформлення статті).*

19. Трохимчук В. В., Соловйов С. О., Лелека М. В., Артемчук О. О. Фармакоеконічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2019. № 34. С. 262–271. (Особистий внесок – обґрунтування, розробка та аналіз фармакоеконічної моделі вакцинопрофілактики грипу, написання статті).*

20. Соловійов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоєкономічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. *Фармац. журн.* 2019. Т. 74. № 5. С. 35–43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04 (Особистий внесок – розробка аналітичної моделі фармацевтичного забезпечення профілактики хронічних вірусних інфекцій, оформлення статті).

21. Соловійов С. О., Жук С. І., Кондратюк В.К., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Фармакоєкономічні дослідження технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Фармац. журн.* 2019. Т. 74. № 6. С. 22–32. doi:10.32352/10.32352/0367-3057.6.19.03 (Особистий внесок – фармакоєкономічне моделювання технологій профілактики, написання статті).

22. Соловійов С. О. Інформаційно-комп'ютерні технології в клініко-фармацевтичному менеджменті вірусно-бактеріальних пневмоній. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2018. № 30. С. 100–108.

23. Дзюблик І. В., Ковалюк О. В., Соловійов С. О., Ковалишин Г. Г., Степанюк С. В. Досвід проведення циклів тематичного удосконалення з елементами дистанційного навчання вірусологічного напрямку. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2017. № 27. С. 38–46. (Особистий внесок – визначення основних операційних характеристик ефективності діагностичних технологій, написання статті).

24. Дзюблик І. В., Соловійов С. О. Епідеміологічне обґрунтування фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2018. Вип. 32. С. 273–285. (Особистий внесок – розробка епідеміологічної моделі фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції, написання статті).

25. Соловійов С.О., Трохимчук В. В., Дзюблик І. В. Фармакоєкономічні дослідження схем фармакотерапії негоспітальних пневмоній із включенням противірусних препаратів. *Фармац. журн.* 2020. Т. 75. № 1. С. 33–40. doi:10.32352/0367-3057.1.20.04. (Особистий внесок – проведення фармакоєкономічного дослідження схем фармакотерапії негоспітальних пневмоній, оформлення статті)

### Статті у зарубіжних наукових виданнях

26. Соловьев, С. А., Дзюблик, Я. А., Обертинская, О. В., Дзюблик, И. В. Фармакоэкономический анализ для оценки стратегий диагностики респираторных вирусных инфекций. *Рецепт : Междунар. науч.-практ. журн. для фармацевтов и врачей.* 2014. № 6 (98). С. 119–128. (Особистий внесок – розробка методу фармакоєкономічного аналізу, обґрунтування вибору операційних характеристик діагностичних технологій, написання статті).

27. Соловьев С. А., Дзюблик И. В., Обертинская О. В. Информационно-компьютерные технологии в фармакоэкономическом анализе стратегий этиологической диагностики респираторных вирусных инфекций. *Междунар. науч.-практ. журн. для фармацевтов и врачей.* 2015. № 2(100). С.151–156. (Особистий внесок – розробка інформаційно-комп'ютерної технології, написання статті).

28. Soloviov S., Dzyublyk I., Zaliska O., Piniashko O., Dediuk S. Cost-effectiveness study of diagnosis strategies of acute viral infections in Ukraine. *Journal of Health Policy and Outcomes Research.* 2016. № 1. P. 53–61. doi:10.7365/JHPOR.2016.1.9 (Особистий

внесок – обґрунтування вибору досліджуваної вибірки пацієнтів, проведення фармакоеконічного аналізу, оформлення статті).

29. Soloviov S. O., Hakim M. S., Nirwati H., Aman A. T., Soenarto Y., Pan Q., Dzyublyk I. V., Andreeva T. I. Quality of symptom-based diagnosis of rotavirus infection based on mathematical modeling. *Advances in computer science for engineering and education*. 2019. № 754. P. 555–566. doi:10.1007/978-3-319-91008-6\_56\_(Особистий внесок – розробка та аналіз діагностичної моделі ротавірусної інфекції, оформлення статті).

30. Soloviov S. O., Mokhort H. A., Trokhimenko O. P., Zahoriy H. V., Trokhymchuk V. V., Kolesnikova I. P., Dziublyk I. V. Pharmacoeconomic and epidemiological bases of optimal rotavirus vaccine supply for Ukrainian population. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. № 7. P. 1274–1280. (Особистий внесок – фармакоеконічне дослідження вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції, написання статті).

31. Hakim M. S., Soloviov S. O., Nirwati H., Soenarto Y., Dzyublyk I. V., Leleka M. V., Trokhymchuk V. V. Pharmacoeconomic rationale of zinc supplementation in the management of acute diarrhea in children with rotavirus infection in Indonesia. *Indonesian Journal of Pharmacy*. № 30(4). 2019. P. 301–308. doi:10.14499/indonesianjpharm30iss4pp285 (Особистий внесок – фармакоеконічне дослідження включення цинку сульфату в комплексну фармакотерапію гострих гастроентеритів, оформлення статті).

32. Soloviov S. O., Ubohov S. H., Aleksandrina T. A., Kovaliuk O. V., Dziublyk I. V., Trokhymchuk V. V., Zahoriy H. V. A cost minimization analysis of  $\alpha 2b$ -interferon supplementation in complex pharmacotherapy of rotavirus infection in newborns. *Česká a slovenská farmacie*. № 69. 2020. P. 83–89. (Особистий внесок – фармакоеконічне дослідження включення рекомбінантного інтерферону в формі супозиторіїв у комплексну фармакотерапію новонароджених з підозрою на РВІ, оформлення статті).

### Статті в інших наукових виданнях України

33. Дзюблик Я. О., Соловйов С. О. Ретроспективний аналіз захворюваності на грип та пневмонії в окремих регіонах України та синергізму між ними. *Проблеми екології і медицини*. 2014. Т. 18. № 3–4. С. 19–23. (Особистий внесок – аналіз ретроспективних даних захворюваності на грип та пневмонії, оформлення статті).

34. Дзюблик Я. О., Соловйов С. О., Дзюблик І. В. Грип і пневмонія: як вони пов'язані. *Здоров'я суспільства*. 2013. № 2. С. 52–56. (Особистий внесок – обґрунтування та розробка аналітичної моделі зв'язку між грипом та пневмоніями, написання статті).

35. Дзюблик А. Я., Обертинская О. В., Соловьев С. А., Дзюблик И. В. Анализ эффективности новых стратегий диагностики респираторных вирусов человека. *Профілактична медицина*. 2014. № 3–4 (26). С. 17–24. (Особистий внесок – дослідження фармакоеконічних критеріїв вибору технологій етіологічної діагностики, написання статті).

36. Соловйов С. О., Гальчинський Л. Ю., Собков А. В., Дзюблик І. В. Розробка комп'ютерного модуля для оцінки і прогнозування економічної ефективності стратегій діагностики респираторних вірусних інфекцій людини. *Управляющие системы и машины*. 2014. № 3. С. 49–58. (Особистий внесок – обґрунтування методу

фармакоекономічного дослідження, розробка комп'ютерного модуля, написання статті).

37. Дзюблик І. В., Кукало О. В., Соломко Ю. О., Соловйов С. О. Бокавірус людини – новий інфекційний патоген в етіології гострих респіраторних захворювань *Мистецтво лікування*. 2015. № 1–2 (117–118). С. 4–10. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, оформлення статті).

38. Соловйов С. О., Дзюблик І. В. Фармакоекономічний аналіз стратегій діагностики гострих вірусних інфекцій: операційні характеристики, методи та приклад оцінки. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 1. С. 62–72. doi:10.11603/1681-2727.2016.1.5963 (Особистий внесок – обґрунтування та розробка методу фармакоекономічного аналізу діагностики гострих вірусних інфекцій, оформлення статті).

39. Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Ковалюк О. В. Етіологічна діагностика гострих вірусних інфекцій: роль у сучасній системі охорони здоров'я та економічна ефективність. *Інфекційні хвороби*. 2018. № 1. С. 46–53. doi:10.11603/1681-2727.2018.1.8672 (Особистий внесок – дослідження показників економічної ефективності технологій етіологічної діагностики, написання статті).

40. Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Ковалюк О. В., Трохименко О. П. Операційні характеристики ефективності сучасних тестів в етіологічній діагностиці вірусних інфекцій та їх інтерпретація. *Профілактична медицина*. 2017. № 3–4 (29). С. 103–120. (Особистий внесок – дослідження операційних характеристик діагностичних тестів, написання статті).

41. Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Мохорт Г. А. Особливості епідемічного процесу ротавірусної інфекції в Україні та побудова його математичної моделі. *Профілактична медицина*. 2017. № 1–2 (28). С. 17–28. (Особистий внесок – обґрунтування та розробка моделі епідемічного процесу ротавірусної інфекції, написання статті).

42. Дзюблик О. Я., Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Капітан Г. Б., Мухін О. О. Фармакоекономічна доцільність застосування противірусної терапії у комплексному лікуванні хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію середньотяжкого перебігу. *Український пульмонологічний журнал*. 2019. № 4. С. 11–17. doi:10.31215/2306-4927-2019-106-4-11-17 (Особистий внесок – проведення фармакоекономічного дослідження включення вітаглутаму у комплексну фармакотерапію, оформлення статті).

43. Дзюблик І. В., Самборська І. Ф., Соловйов С. О. Швидкі тести та їх місце в етіологічній діагностиці гострих кишкових вірусних інфекцій. *Здоров'я суспільства*. 2013. Т. 2. № 2. С. 50–57. (Особистий внесок – визначення та аналіз операційних характеристик швидких тестів, написання статті).

### **Монографії, навчальні посібники та методичні рекомендації**

44. Дзюблик І. В., Трохименко О.П., Соловйов С.О. Культура клітин у медичній вірусології : навч.-метод. посіб. Вінниця : ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015. 144 с. (Особистий внесок – написання 1 розділу).

45. Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій : метод. рекомендації /

Дзюблик І. В. та ін. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика, 2016. 35 с. (*Особистий внесок – участь у написанні 3, 4, 5 розділів*).

46. Моделі та методи фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій : монографія / Соловйов С. О., Мальчиков В. В., Ковалюк О. В., Дзюблик І. В. Київ : КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. 172 с. (*Особистий внесок – участь у написанні 2, 3, 4 розділів*).

### Патенти

47. Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення очікуваної ефективності діагностичних технологій для етіологічної діагностики вірусних інфекцій / Трохименко О. П., Дзюблик І. В., Ковалюк О. В. ; заявник Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – № u201805194 ; заяв. 11.05.2018 ; опубл. 25.03.2019, Бюл. № 6, 2018 р. (*Особистий внесок – обґрунтування та розробка аналітичної моделі очікуваної ефективності діагностичних технологій, оформлення патенту*).

### Авторські свідоцтва на твір

48. А. с. 54807 Україна. Комп'ютерна програма «Фармакоекономічний аналіз стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій» / С. О. Соловйов, А. В. Собков, Я. О. Дзюблик, Л. Ю. Гальчинський, І. В. Дзюблик. 54807 ; опубл. 16.05.2014.

49. А. с. 79685 Україна. Комп'ютерна програма «Фармакоекономічний аналіз технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» / С. О. Соловйов, М. В. Віннічук, О. І. Бандурка, І. В. Дзюблик. 79685 ; опубл. 08.06.2018.

50. А. с. 79686 Україна. Комп'ютерна програма «Клініко-фармацевтичний менеджмент вірусних інфекцій» / С. О. Соловйов, М. О. Іванов, О. І. Бандурка, І. В. Дзюблик. 79686 ; опубл. 08.06.2018.

51. А. с. 79687 Україна. Комп'ютерна програма «Епідеміологічний аналіз вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції» / С. О. Соловйов, Л. О. Курсенко, О. І. Бандурка, І. В. Дзюблик. 79687 ; опубл. 08.06.2018.

52. А. с. 92431 Україна. Комп'ютерна програма «Інформаційна технологія для ефективного менеджменту хронічних захворювань» / С. О. Соловйов, О. І. Бандурка, Г. А. Басалик. 92431 ; опубл. 08.10.2019.

### Інформаційні листи

53. Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Кукало О. В. Методологія проведення фармакоекономічного аналізу стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій : інформ. лист. Київ. № 74, 2016. 4 с. (*Особистий внесок – обґрунтування методології фармакоекономічного аналізу, розробка комп'ютерної програми, оформлення інформаційного листа*).

### Публікації у реєстрі нововведень

54. Реєстр. № 186/3/16 Україна. Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. / І. В. Дзюблик, С. О. Соловйов, О. В. Кукало, О. В. Ковалюк, Ю. О. Соломко.

Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 3, 2017. С. 177–178.

### Тези доповідей

55. Soloviov S., Artemchuk H., Dutchak I., Kovalyuk O., Dzyublyk I. Analytical representation of utility functions for cervical screening strategies in their evaluation with "cost-utility" method. *ISPOR 18th Annual European congress*, Milan, Italy, 7–11 November 2015. *Value in Health*. 2015. № 18(7). P. A857–858. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.472.

56. Soloviov S., Artemchuk H., Kovalyuk O., Dzyublyk I., Dutchak I. Construction of simulation techniques for development of optimal cervical cancer screening strategies: experience of Ukraine. *ISPOR 18th Annual European congress*, Milan, Italy, 7–11 November 2015. *Value in Health*. 2015. № 18(7). P. A689–690. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2559.

57. Соловійов С. О., Лобач С. М., Дзюблик І. В. Статичні та динамічні моделі прогнозування захворюваності та ефективності контролю вірусних інфекцій *Problems of decision making under uncertainties (PDMU-2013)* : XXI International conference: ABSTRACTS, Сходниця, 13–17 трав. 2013 р. Київ : КНУ імені Тараса Шевченка. С. 195–196.

58. Dzyublyk I., Soloviov S., Galchynsky L. Optimization of pharmaceutical care of patients with community-acquired pneumonia of viral and viral-bacterial etiology. *The 2nd International scientific conference modern problems of management: economics, education, health care and pharmacy* : conference proceedings, Opole, Poland, October 23–27, 2014. Opole : Publishing house WSZiA, 2014. P. 155–156.

59. Soloviov S., Symchuk A., Dzyublyk I., Dzyublyk Ya., Obertynska O., Sobkov A. Pharmacoeconomic analysis of strategies for diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in the focus of viral etiology. *The Asian Pacific society of respirology 19th congress*, Bali, Indonesia, 13–16 November 2014. *Respirology. Special Issue (s3): 19th APSR Congress abstracts*. 2014. № 19 (Supplement 3). P. 46.

60. Dzyublyk I., Dzyublyk Y., Soloviov S., Lobach S. Model-based study of synergy between pneumonia, influenza and other respiratory diseases in Ukraine. *The 16th International congress on infectious diseases (ICID)*, Cape Town, South Africa, 2–5 April 2014. *International Journal of Infectious Diseases*. 16th International Congress on Infectious Diseases (ICID) Abstracts. № 21 (Sup. 1). P. 394.

61. Soloviov S., Dzyublyk Y., Dzyublyk I. Pharmacoeconomic analysis of multiplex PCR testing for diagnosing virus infections of lower respiratory tract. *The 22nd International congress of clinical chemistry and laboratory medicine*, Istanbul, Turkey, June 22–27, 2014. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. № 52 (Special Supplement), 2014. P. 52.

62. Soloviov S., Dzyublyk I. Pharmacoepidemiological model for influenza vaccine effectiveness: population-based approach. *ISPE's 9th Asian conference on pharmacoepidemiology: proceedings*, bangkok, thailand, november 14–16, 2015. Bangkok : International Society for Pharmacoepidemiology. P. 165.

63. Soloviov S., Symchuk A., Dzyublyk I. Analytical approach to pharmacoepidemiological study of rotavirus vaccine use among children under 5 years in middle-income country. *ISPE's 9th Asian conference on pharmacoepidemiology: proceedings*,

Bangkok, Thailand, November 14–16, 2015. Bangkok : International Society for Pharmaco-epidemiology. P. 166.

64. Soloviov S., Mokhort H., Kovalyuk O., Kolesnikova I., Dzyublyk I. Analytical tool for the evaluation of rotavirus vaccination effectiveness. *Third annual BTRP Ukraine regional one health research symposium: abstract directory*, Kyiv, 16–20 April 2018. Kyiv : BTRP Ukraine Science Writing Mentorship Program. P. 37

65. Soloviov S., Dzyublyk I., Fedchenko O. An analytical framework for the evaluation of optimal influenza vaccine coverage. *The Asian Pacific society of respirology 20th congress*, Kuala Lumpur, Malaysia, December 3–6, 2015. *Respirology. Special Issue: 20th APSR Congress abstracts (s3)*. P. 132

66. Дзюблик Я. А., Соловьев С. А., Дзюблик И. В. Экономическое обоснование целесообразности использования метода полимеразной цепной реакции для диагностики внебольничных вирусных инфекций нижних дыхательных путей. *Молекулярная диагностика -2014 : VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием : сб. трудов / под ред. В. И. Покровского*. Москва : ООО «Издательство МБА», 2014. Том 1. С. 312–313.

67. Dzyublyk I., Solovyov S., Trohimenko O., Symchuk A. Rotavirus infection: analysis of morbidity dynamics and efficiency of specific prevention. *Bioresources and viruses. VII International conference: abstract book*, Kyiv, September 10–13, 2013. Kyiv : Taras Shevchenko National University of Kyiv. P. 30.

68. Soloviov S., Symchuk A., Bulakh O. Population-based modeling as the first step in optimization of HIV interventions in Ukraine. *HepHIV 2017 conference. HIV and viral hepatitis: challenges of timely testing and care: Abstract book*, Valletta, Malta, 31 January – 2 February 2017. Valletta : HepHIV 2017 conference organizing committee, 2017. P. 56–57.

69. Soloviov S., Horbatiuk O., Bandurka O., Trokhymenko O., Trokhychuk V., Dzyublyk I. Time- and age-dependent molecular epidemiological modeling in pharmaco-economic analysis of rotavirus vaccination. *Fourth annual BTRP Ukraine regional one health research symposium: abstract directory*, Kyiv, May 20–24 2019. Kyiv : BTRP Ukraine Science Writing Mentorship Program, 2019. P. 86.

70. Soloviov S., Basalyk H., Bandurka O., Kovalyuk O., Kondratiuk V., Dzyublyk I. Mathematical modeling in assessment of human papillomavirus-related disease diagnostic technologies. *Fourth annual BTRP Ukraine regional one health research symposium: abstract directory*, Kyiv, May 20–24, 2019. Kyiv : BTRP Ukraine Science Writing Mentorship Program, 2019. P. 87.

## АНОТАЦІЯ

**Соловійов С. О. Наукове обґрунтування фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертація присвячена науковому обґрунтуванню універсальних методологічних підходів до створення моделей ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій з використанням методів фармакоекономічного та математичного моделювання.

Обґрунтовано принципи проведення аналізу медичної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій. Розроблено моделі економічної ефективності включення противірусного препарату в комплексну фармакотерапію інфекційних захворювань, біомедичної ефективності вірусних вакцин, інтегральну модель фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій на основі даних епідемічного процесу вірусної інфекції. Розроблено концептуальні основи моделювання соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення населення діагностичними тестами та вакцинами для профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій.

**Ключові слова:** фармацевтичне забезпечення, вірусна інфекція, моделювання, фармакоекономіка, фармакотерапія, вакцинопрофілактика, діагностика.

## АННОТАЦИЯ

**Соловьев С. А. Научное обоснование фармацевтического обеспечения этиологической диагностики, вакцинопрофилактики и фармакотерапии вирусных инфекций.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2020.

Диссертация посвящена научному обоснованию универсальных методологических подходов к созданию моделей эффективности фармацевтического обеспечения этиологической диагностики, вакцинопрофилактики и фармакотерапии вирусных инфекций с использованием методов фармакоэкономического и математического моделирования.

Обоснованы принципы проведения анализа медицинской эффективности фармацевтического обеспечения этиологической диагностики вирусных инфекций. Разработаны модели экономической эффективности включения противовирусного препарата в комплексную фармакотерапию инфекционных заболеваний, биомедицинской эффективности вирусных вакцин, интегральная модель фармацевтического обеспечения вакцинопрофилактики острых вирусных инфекций на основе данных эпидемического процесса вирусной инфекции. Разработаны концептуальные основы моделирования социально-экономической эффективности фармацевтического обеспечения населения диагностическими тестами и вакцинами для профилактики социально значимых хронических вирусных инфекций.

**Ключевые слова:** фармацевтическое обеспечение, вирусная инфекция, моделирование, фармакоэкономика, фармакотерапия, вакцинопрофилактика, диагностика.



## ABSTRACT

**Serhii O. Soloviov. The scientific basis of pharmaceutical provision for etiological diagnostics, vaccine prophylaxis and pharmacotherapy of viral infections.** — Qualification postgraduate research, published as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences, specialty 15.00.01 “Technology of medicines, organization of pharmacy, and judicial pharmacy”. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2020.

The thesis focuses on theoretical substantiation, development of methodological bases and practical application of methods and models in the pharmacoeconomic analysis of pharmaceutical provision of etiological diagnostics, vaccine prophylaxis, and pharmacotherapy of viral infections. In this study analysis of modern areas for the development of new etiological diagnostic tools for viral infections, antiviral medicines, and vaccines is conducted. We demonstrate the necessity of developing scientific and methodological basis for pharmaceutical provision of etiological diagnostics, vaccine prophylaxis and pharmacotherapy of viral infections, which relies on the combination of methods of pharmacoeconomic analysis and mathematical modeling considering characteristics of epidemic process and course of viral disease.

The model of the alternatives tree is used to justify the principles of multicriteria analysis of medical efficacy of pharmaceutical provision of etiological diagnosis of viral infections and diagnosis modeling based on selected operational characteristics of diagnostic tests such as sensitivity, specificity and diagnostic spectrum. An economic efficiency model is developed for of pharmaceutical provision of etiological diagnosis of viral infections, which is based on the ratio of assessed values of expected medical efficacy. The principles of modeling are illustrated in the showcase of comparing diagnostic technologies based on immunochromatographic tests and PCR method, which are used to diagnose acute respiratory and intestinal viral infections.

We developed a model of economic efficiency of incorporating antiviral medicine in complex pharmacotherapy of infectious diseases under the conditions of etiological uncertainty and preliminary etiological diagnostics based on normalization of clinical and laboratory indicators, duration of hospitalization, and method of minimization of expenses. Using the proposed model, we studied the conditions for achieving the cost-effectiveness of the incorporating of  $\alpha 2b$ -interferon in the form of suppositories in the complex pharmacotherapy of rotavirus infection in newborns. The modelling also showed that the cost of additional pharmacotherapy of community-acquired pneumonia of both viral and bacterial etiology can be reduced if decision maker relies on the dynamics of normalization of clinical and laboratory parameters shown in the case of the inclusion of vitaglutam as an additional antiviral pharmacotherapy in patients with community-acquired pneumonia.

We investigated the diagnostic component of the model of economic efficiency of pharmaceutical provision of antiviral pharmacotherapy of infectious diseases under the conditions of etiological uncertainty, which is based on formalization of relations between certain indicators of patients concerning demography, clinical manifestations and presence of etiological causative agent. In the case of inclusion of zinc sulfate in the complex pharmacotherapy of patients with clinical symptoms of acute gastroenteritis on the

background of possible rotavirus infection it is shown that diagnostic modeling implementation in health care will increase the cost-effectiveness of additional pharmacotherapy with the inclusion of zinc sulfate at a constant cost.

A novel model of biomedical efficacy of viral vaccines is developed, which is based on the dynamics of the molecular genetic spectrum of viral pathogens and the effectiveness of the viral vaccine against strains with different genotypes. The results of modeling the biomedical efficacy of rotavirus infection vaccine prophylaxis demonstrated that increasing the level of vaccination coverage leads to a decrease in the overall vaccination efficacy, which gradually approaches a constant efficacy value.

The model of biomedical efficiency of population coverage by viral vaccines has been improved. The model is based on the recommended vaccination and the statistics of the number of vaccinated subjects over time. As a result of the study, the intensity of vaccination with a monotonically attenuating character was determined. This study allows us to assess the actual level of influenza vaccination coverage during the season given the initial statistics of vaccinated subjects, which becomes important when planning the extent of vaccination coverage and the expected effect of vaccination.

The integrated model of pharmaceutical provision of vaccine prophylaxis of acute viral infections is scientifically validated on the data of viral disease epidemic process and possibility of development of complications. It is shown that the proposed model can be used both to assess the effectiveness of pharmaceutical provision of vaccine prophylaxis for both the whole population and its subgroup. In the case of epidemiological modeling of rotavirus infection vaccine prophylaxis, it is shown that pharmacoeconomic indicators are sensitive to epidemiological parameters, in particular to the decrease in acquired vaccine immunity.

Conceptual base is developed for modeling of social and economic efficiency of pharmaceutical provision of the population with diagnostic tests and vaccines for prevention of socially significant chronic viral infections, which utilizes mathematical modeling of expenses. We also show the prospects of modeling the epidemic process and the development of chronic viral disease in the analysis of pharmaceutical provision of the population by means of diagnostic screening and prophylaxis of HIV/AIDS, as well as HPV infection and HPV-associated cervical pathologies.

**Keywords:** viral infection, etiology, epidemic process, diagnostics, pharmacotherapy, vaccination, pharmacoeconomics, modeling.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АТХ-класифікація	анатомо-терапевтично-хімічна класифікація
ВААРТ	високоактивна антиретровірусна терапія
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВПЛ	вірус папіломи людини
ГКІ	гострі кишкові інфекції
ГРВІ	гостра респіраторна вірусна інфекція
ДРЛЗ	державний реєстр лікарських засобів
ДФЛЗ	державний формуляр лікарських засобів
ІХА	імунохімічний метод аналізу
ЛЗ	лікарські засоби
МВ	медичні вироби
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
НАМН	Національна академія медичних наук
НВІ	норовірусна інфекція
НДСЛ	Національна державна спеціалізована лікарня
НМАПО	Національна медична академія післядипломної освіти
НП	негоспітальна пневмонія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РВІ	ротавірусна інфекція
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ШТ	швидкі тести

Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»  
Свідоцтво про державну реєстрацію: серія ДК № 5354 від 25.05.2017 р.  
просп. Перемоги, 37,  
м. Київ, 03056

Підп. до друку 30.09.2020. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Папір офс. Гарнітура Times.  
Спосіб друку – ризографічний. Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 2,09. Наклад 100 пр.  
Зам. № 20-087.

Видавництво «Політехніка» КПІ ім. Ігоря Сікорського  
вул. Політехнічна, 14, корп. 15  
м. Київ, 03056  
тел. (044) 204-81-78