

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Соловйов Сергій Олександрович

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

ДИСЕРТАЦІЯ

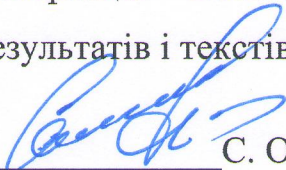
**Наукове обґрунтування фармацевтичного забезпечення етіологічної
діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій**

15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


С. О. Соловйов

Науковий консультант:
Трохимчук Віктор Васильович,
доктор фармацевтичних наук, професор
заслужений працівник освіти України

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Соловйов 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.

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. Проаналізовано сучасні напрями розроблення нових засобів етіологічної діагностики вірусних інфекцій, протівірусних препаратів та вакцин. Показано необхідність розроблення науково-методологічних основ фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій на основі поєднання методів фармакоекономічного аналізу та математичного моделювання з урахуванням характеристики епідемічного процесу та перебігу вірусного захворювання.

Обґрунтовано принципи проведення мультикритеріального аналізу медичної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій та її моделювання на основі визначених операційних характеристик діагностичних тестів: чутливості, специфічності та діагностичного спектра з використанням моделі дерева альтернатив. Розроблено модель економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій, що ґрунтується на відношенні розрахованих значень очікуваної медичної ефективності. Принципи моделювання було проілюстровано на прикладі порівняння діагностичних технологій

на основі ІХА-тестів та ПЛР-методу, які застосовуються для діагностики гострих респіраторних та кишкових вірусних інфекцій.

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 умови досягнення економічної ефективності включення $\alpha 2b$ -інтерферону у формі супозиторіїв у комплексну фармакотерапію ротавірусної інфекції у новонароджених. Проведене моделювання також показало, що ефективність витрат на додаткову фармакотерапію негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології можуть бути зменшені, якщо спиратись на динаміку нормалізації клініко-лабораторних показників на прикладі включення препарату вітаглутаму як додаткової противірусної фармакотерапії пацієнтів з негоспітальною пневмонією.

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 ротавірусної інфекції показано, що впровадження діагностичного моделювання у практику охорони здоров'я дозволить збільшити рівень економічної ефективності додаткової фармакотерапії із включенням препаратів цинку сульфату за умови постійних витрат на неї.

Уперше розроблено модель біомедичної ефективності вірусних вакцин, що ґрунтується на динаміці молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників та ефективності вірусної вакцини проти штамів з різними генотипами. Результати моделювання біомедичної ефективності вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції

показали, що збільшення рівня охоплення вакцинацією призводить до зменшення загальної ефективності вакцинації, поступово наближаючись до сталого значення.

Удосконалено модель біомедичної ефективності забезпечення населення вірусними вакцинами, що ґрунтується на рекомендованому характері вакцинації та інформації про кількість вакцинованих осіб із часом. У результаті дослідження було визначено коефіцієнт інтенсивності вакцинації із 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 для планування обсягів охоплення вакцинацією населення та очікуваних наслідків вакцинації.

Науково обґрунтовано інтегральну модель фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій на основі даних епідемічного процесу вірусного захворювання та можливості розвитку ускладнень. Показано, що запропонована модель може бути використана як для оцінювання ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики для всього населення, так і для його окремої групи. На прикладі епідеміологічного моделювання вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції було показано, що фармакоекономічні показники є чутливими до епідеміологічних параметрів, зокрема, до зниження набутого вакцинного імунітету.

Розроблено концептуальні основи моделювання соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення населення діагностичними тестами та вакцинами для профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій, що ґрунтуються на математичному моделюванні витрат. Показано перспективність моделювання епідемічного процесу та розвитку хронічного вірусного захворювання для аналізу фармацевтичного забезпечення населення засобами діагностичного скринінгу та профілактики ВІЛ-інфекції / СНІДу, а також ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

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

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Соловійов 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. Соловійов 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 оцінюванні 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., Соловійов 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. Соловійов 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. Соловійов 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., Соловійов 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 – розроблення 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 – розроблення аналітичної моделі, оформлення статті*).

9. Соловйов С. О. Використання семантичного диференціала в оцінці корисності 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 – розроблення та реалізація інформаційної технології, написання статті*).

11. Дзюблик І. В., Артемчук Г. П., Соловйов С. О., Ковалюк О. В. Визначення функцій корисності як критеріїв оцінки основних стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Одеський медичн. журн*. 2015. № 6. С. 50–55. (*Особистий внесок – обґрунтування аналітичного подання функцій корисності 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 подання функції корисності 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. *Фармацевтичний 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 – розроблення 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. *Фармацевтичний журн.* 2018. № 5-6. С. 97–104. doi:10.32352/0367-3057.5-6.18.8 (Особистий внесок – розроблення 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. *Фармацевтичний 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. Фармакоєкономічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2019. № 34. С. 262–271. (Особистий внесок – обґрунтування, розроблення та аналіз фармакоєкономічної моделі вакцинопрофілактики грипу, написання статті).

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

21. Соловйов С. О., Жук С. І., Кондратюк В. К., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Фармакоєкономічні дослідження технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Фармацевтичний 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. Соловйов 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., Соловйов 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., Соловйов 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 – розроблення епідеміологічної моделі фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції, написання статті).

25. Соловйов С. О., Трохимчук В. В., Дзюблик І. В. Фармакоєкономічні дослідження схем фармакотерапії негоспітальних пневмоній із включенням противірусних препаратів. *Фармацевтичний 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. *Международ. науч.-практ. журн. для фармацевтов и врачей.* 2014. № 6 (98). С. 119–128. (Особистий внесок – розроблення 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. *Международ. науч.-практ. журн. для фармацевтов и врачей.* 2015. № 2 (100). С. 151–156. (Особистий внесок – розроблення 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 фармакоєкономічного 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 – розроблення 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 в комплексну фармакотерапію новонароджених з підозрою на РВІ, оформлення статті).

Статті в інших наукових виданнях України

33. Дзюблик Я. О., Соловійов 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., Соловійов С. О., Дзюблик І. В. Грип і пневмонія: як вони пов'язані. *Здоров'я суспільства*. 2013. № 2. С. 52–56. (Особистий внесок – обґрунтування та розроблення 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 фармакоекономічних 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 респіраторних вірусних інфекцій людини. *Управляющие системы и машины*. 2014. № 3. С. 49–58. (Особистий внесок – обґрунтування методу фармакоекономічного дослідження, розроблення 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 розроблення 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 розроблення моделі епідемічного процесу ротавірусної інфекції, написання статті*).

42. Дзюблик О. Я., Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Капітан Г. Б., Мухін О. О. Фармакоеконімічна доцільність застосування протівірусної терапії у комплексному лікуванні хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію середньотяжкого перебігу. *Укр. пульмонологічний журн*. 2019. № 4. С. 11–17. doi:10.31215/2306-4927-2019-106-4-11-17 (*Особистий внесок – проведення фармакоеконімічного дослідження включення вітаглутаму в 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-го розділу*).

45. Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Кукало О. В., Ковалюк О. В., Соломко Ю. О. Фармакоеконімічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій : метод. рек. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2016. 35 с. (*Особистий внесок – участь у написанні 3, 4, 5-го розділів*).

46. Соловйов С. О., Мальчиков В. В., Ковалюк О. В., Дзюблик І. В. Моделі та методи фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики

вірусних інфекцій : монографія. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського. 2019. 172 с. *(Особистий внесок – участь у написанні 2, 3, 4-го розділів).*

Патенти

47. Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення очікуваної корисності діагностичних технологій для етіологічної діагностики вірусних інфекцій / Трохименко О. П., Дзюблик І. В., Ковалюк О. В.; заявник Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. № u201805194 ; заявл. 11.05.2018 ; опубл. 25.03.2019. Бюл. № 6, 2018 р. *(Особистий внесок – обґрунтування та розроблення аналітичної моделі очікуваної корисності 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, розроблення 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. Соловійов, 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. 2017. № 3. 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. N 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. N 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. *XXI International conference “Problems of decision making under uncertainties” (PDMU-2013): ABSTRACTS*, Сходниця, 13-17 трав. 2013 р. Київ: КНУ ім. 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. N 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*. N 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*. N 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 Pharmacoepidemiology. P. 166.

64. Soloviov S., Mokhort H., Kovaliuk 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. *VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика-2014»*. Сб. тр. [под ред. В. И. Покровского]. Москва: ООО «Издательство МБА», 2014. Т. 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., Dziublyk 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., Kovaliuk O., Kondratyuk V., Dziublyk 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.

ABSTRACT

Serhii O. Soloviov. The scientific basis of pharmaceutical support 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.

ЗМІСТ

| | |
|--|-----------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | 23 |
| ВСТУП..... | 25 |
| РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО | |
| ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ, | |
| ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ | |
| ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ | |
| | 36 |
| 1.1 Соціально-економічна значущість | |
| вірусних інфекцій людини | 36 |
| 1.2 Дослідження сучасного стану фармацевтичного | |
| забезпечення технологій етіологічної діагностики, | |
| вакцинопрофілактики та фармакоterapiї | |
| вірусних інфекцій..... | |
| | 39 |
| Висновки до розділу 1 | 57 |
| РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ, ОБ’ЄКТІВ | |
| І МЕТОДІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ..... | |
| | 59 |
| 2.1 Обґрунтування напрямів дисертаційного дослідження..... | |
| | 59 |
| 2.2 Загальна методологія вирішення завдань | |
| дисертаційного дослідження | 64 |
| Висновки до розділу 2 | 92 |
| РОЗДІЛ 3 НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ | |
| ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ | |
| ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ | |
| | 93 |
| 3.1 Мультикритеріальний аналіз медичної | |
| ефективності технології етіологічної | |
| діагностики вірусних інфекцій | 93 |
| 3.2. Обґрунтування моделі економічної ефективності | |
| фармацевтичного забезпечення етіологічної | |
| діагностики вірусних інфекцій | 112 |

| | |
|--|------------|
| 3.3 Реалізація інформаційної технології аналізу фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій. | 118 |
| Висновки до розділу 3 | 129 |
| РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УМОВАХ ЕТІОЛОГІЧНОЇ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ | 134 |
| 4.1 Наукове обґрунтування вибору технологій фармакотерапії інфекційного захворювання в умовах етіологічної невизначеності. | 134 |
| 4.2 Дослідження клініко-діагностичних моделей в аналізі ефективності технологій фармакотерапії інфекційних захворювань невизначеної етіології | 149 |
| 4.3 Реалізація інформаційної технології аналізу економічної ефективності технологій фармакотерапії вірусних захворювань. | 152 |
| Висновки до розділу 4 | 182 |
| РОЗДІЛ 5 ІНТЕГРАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ ВІРУСНИМИ ВАКЦИНАМИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ. | 186 |
| 5.1 Аналіз стратегій вакцинопрофілактики вірусних інфекцій | 186 |
| 5.2 Дослідження складових інтегральної моделі ефективності фармацевтичного забезпечення населення вірусними вакцинами | 193 |

| | |
|--|------------|
| 5.3 Реалізація інформаційної технології аналізу ефективності фармацевтичного забезпечення населення вірусними вакцинами для профілактики гострих вірусних інфекцій | 211 |
| Висновки до розділу 5. | 240 |
| РОЗДІЛ 6 КОНЦЕПТУАЛЬНІ ОСНОВИ МОДЕЛЮВАННЯ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. | 246 |
| 6.1 Аналіз технологій профілактики хронічних вірусних захворювань в сучасній системі охорони здоров'я | 246 |
| 6.2 Розроблення концепції моделювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій | 249 |
| 6.3 Дослідження клініко-епідеміологічних основ моделювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. | 262 |
| Висновки до розділу 6. | 279 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ | 283 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 288 |
| ДОДАТКИ. | 325 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|-------|--|
| ААН | ациклічні аналоги нуклеозидфосфонату |
| АБ | антибіотик |
| АМ | агентне моделювання |
| АНФ | ациклічний нуклеозидно-фосфонатний |
| АТХ | анатомо-терапевтично-хімічна класифікація |
| ВААРТ | високоактивна антиретровірусна терапія |
| ВГА | вірус гепатиту А |
| ВГВ | вірус гепатиту В |
| ВГС | вірус гепатиту С |
| ВЗВ | вірус Варіцелла-Зостер |
| ВІЛ | вірус імунодефіциту людини |
| ВКР | високий канцерогенний ризик |
| ВПГ | вірус простого герпесу |
| ВПЛ | вірус папіломи людини |
| ГАВІ | Глобальний альянс для вакцинації та імунізації |
| ГКІ | гострі кишкові інфекції |
| ГРВІ | гостра респіраторна вірусна інфекція |
| ДКП | доконтактна профілактика |
| ДКТ | добровільні консультування і тестування |
| ДРЛЗ | державний реєстр лікарських засобів |
| ДФЛЗ | державний формуляр лікарських засобів |
| ЕМ | електронна мікроскопія |
| ІА | імунологічний аналіз |
| ІІ | інгібітори протеази |
| ЖСБ | жінки-робітниці секс-бізнесу |
| ІФА | імуноферментний аналіз |
| ІХА | імунохімічний метод аналізу |
| КПК | кір – паратит – краснуха |
| ЛЗ | лікарські засоби |

| | |
|--------|---|
| ЛЛР | лігазна ланцюгова реакція |
| ЛПЗ | лікувально-профілактичний заклад |
| МВ | медичні вироби |
| МФА | метод флуоресцентних антитіл |
| НВ | норовірус |
| НВІ | норовірусна інфекція |
| НІЗТ | нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази |
| НІНДШ | негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів |
| НК | нуклеїнова кислота |
| ННІЗТ | ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази |
| НП | негоспітальна пневмонія |
| НПІ | Національна програма імунізації |
| ОРС | оральні регідратаційні сольові |
| ПЛР | полімеразна ланцюгова реакція |
| ПППД | протівірусні препарати прямої дії |
| РВІ | ротавірусна інфекція |
| РНГА | реакція непрямой гемаглютинації |
| РПІ | розширена програма імунізації |
| РС | респіраторно-синцитіальний |
| РШМ | рак шийки матки |
| СІН | споживач ін'єкційних наркотиків |
| СНІД | синдром імунодефіциту людини |
| СППР | система підтримки прийняття рішень |
| ФА | Фармакоєкономічний аналіз |
| ЦМВ | цитомегаловірус |
| ЧСЧ | чоловік – статевий контакт – чоловік |
| ШОЕ | швидкість осідання еритроцитів |
| ШТ | швидкі тести |
| ЮНЕЙДС | Об'єднана програма Організації Об'єднаних націй з ВІЛ/СНІДу |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вірусні захворювання людини досі залишаються однією із найбільш значущих проблем охорони здоров'я у всіх країнах світу. У ХХ столітті тільки гострі вірусні захворювання стали причиною більшої кількості смертей, ніж усі збройні конфлікти, що відбулися протягом цього періоду. Наприклад, від натуральної віспи загинуло близько 300 мільйонів людей, від грипу – близько 100 мільйонів, а від ротавірусів, що викликають гострі гастроентерити, зафіксовано близько 5 мільйонів смертей у світі тільки в період з 2000 по 2013 роки [133].

Актуальною проблемою ХХІ століття стали нові вірусні захворювання або такі, що виникають знову. Вважається, що вони є непередбачуваними та здатні викликати надзвичайні епідемічні ситуації, боротьба з якими є надзвичайно важкою або й неможливою. До емерджентних вірусних інфекцій відносять пташиний та каліфорнійський грип, нові коронавірусні інфекції (SARS, MERS та COVID-2019), значущість яких доведена численними дослідженнями як в Україні, так і у всьому світі. Крім респіраторних вірусних інфекцій, актуальними залишаються для системи охорони здоров'я України і кишкові вірусні інфекції. Всі вони характеризуються як гострі, а їх збудникам притаманні здатність до реасортації та рекомбінації генів. Нагальною проблемою залишаються хронічні та персистуючі вірусні інфекції, спричинені такими збудниками як ВІЛ та ВПЛ [19, 27, 58, 65, 75, 292].

В умовах реформування системи охорони здоров'я України особливого значення набула проблема оптимізації використання ресурсів. У державі недостатньо розроблено методологію оптимального вибору засобів етіологічної діагностики, специфічної профілактики та етіотропної терапії актуальних вірусних інфекцій людини. Агресивна маркетингова політика фірм-виробників, з одного боку, і брак системних досліджень у галузі раціонального застосування лікарських засобів (ЛЗ) та медичних виробів (МВ), з іншого, призводять до того, що вартість медичних послуг в ряді випадків виявляється завищеною [77, 107, 358].

Українська школа фармакоеконіміки на сьогодні гідно представлена двома основними осередками: 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, оцінці клінічної та економічної доцільності використання ЛЗ у лікувально-профілактичному закладі, методам фармакоеконімічного оцінювання фармакотерапії окремих захворювань. Теоретичні основи та практичне використання фармакоеконімічної оцінки ЛЗ, термінологія, методи і законодавчі вимоги до фармакоеконімічного аналізу (ФА) досліджували львівські вчені. Методи фармакоеконімічного аналізу є важливими складовими формування критеріїв вибору ЛЗ та МВ. Роботи вітчизняних науковців збагатили теорію та практику фармакоеконіміки, в тому числі й у фармакотерапії вірусних захворювань [38, 46, 53, 56, 69, 80, 81, 115, 126].

Дотепер сформульовано велику кількість різноманітних фармакоеконімічних моделей, таких як дерева прийняття рішень, марківські моделі, епідеміологічні моделі тощо, для проведення ґрунтового аналізу раціонального використання ЛЗ та МВ. 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 запитання, яким чином побудувати ефективну систему фармацевтичного забезпечення. Для відповіді на це запитання, необхідно чітко формалізувати медичну, економічну та соціальну складові ефективності таких складних систем, до яких належать охорона здоров'я та фармацевтичне забезпечення. В 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 [346, 368, 428, 435].

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» (№ держреєстрації 0118U100306), а також як фрагмент науково-дослідної роботи «Оптимізація стратегій діагностики, профілактики та лікування актуальних вірусних інфекцій на основі клініко-лабораторних, фармакоекономічних та фармакоепідеміологічних досліджень» (№ держреєстрації 0115U002161) з 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 фармакоекономічного аналізу та математичного моделювання.

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

- проаналізувати та 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 з інфекційними захворюваннями в умовах етіологічної невизначеності;

- дослідити діагностичну складову моделі економічної ефективності фармацевтичного забезпечення протівірусної 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 з 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 державному формулярі лікарських засобів (ДФЛЗ) України, державному реєстрі лікарських засобів (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 основана 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, марківські моделі, диференціальні рівняння)* – для формалізації епідемічного процесу та клінічного перебігу вірусних інфекцій, застосування медичних технологій; *експертних оцінок* – для формалізації якісних характеристик медичних технологій; *комп'ютерного моделювання* – для практичного застосування розроблених критеріїв, методів та моделей ефективності 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 противірусного 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 біомедичної 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 немедичною 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) (Додаток Б), 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 фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» (м. Київ, 2019 р.).

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 фармакоекономічних 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 «Фармакоекономічні 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 фармакоекономічного 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 впроваджено 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; під час розроблення 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 (Додаток В).

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

Автором власноруч визначено мету і завдання дослідження, розроблено загальну методологію та обрано методи дослідження, виконано заплановані заходи на усіх етапах дослідження, здійснено збір і аналіз первинних даних, проведено теоретичні обґрунтування та прикладні дослідження, побудовано комплекс структурно-логічних та математичних моделей різного рівня, проведено аналіз та узагальнення одержаних результатів, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи, підготовлено матеріали до опублікування.

Основними співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації: Дзюблик І. В. «Патогенетичні механізми продуктивної ротавірусної інфекції та вдосконалення методів її лабораторної діагностики» (Київ, 1994), Трохимчук В. В. «Фізико-хімічні перетворення лікарських засобів спеціального призначення під впливом вражаючих факторів сучасної зброї та методи їх виявлення» (Київ, 1998), Заліська О. М. «Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні» (Львів, 2004), Ковалюк О. В. «Інтерферогенні властивості ротавірусів та стан системи інтерферону у новонароджених дітей при ротавірусній інфекції» (Київ, 2006), Обертинська (Кукало) О. В. «Поширення ротавірусів на території України та удосконалення методичних підходів до їх визначення у водних об'єктах довкілля» (Київ, 2010), Дзюблик Я. О. «Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів: технології етіологічної діагностики та оптимізація

антимікробної хіміотерапії» (Київ, 2014), Піняжко О. Б. «Фармакоєкономічні дослідження лікарських засобів для лікування гінекологічних захворювань» (Львів, 2017), Хакім Мохамад Саїфудін «Hepatic and Enteric Viral Infections: Molecular epidemiology, immunity and antiviral therapy» (Роттердам, 2018), Убогов С. Г. «Методологічні та прикладні засади інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації і медичного застосування» (Київ, 2019).

Здобувачем одноосібно опубліковано п'ять 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, Додаток А), 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. Із вищевказаних наукових праць у дисертаційній роботі наведено лише ті положення, розробки і 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 фармакоєкономіки ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького), О. Б. Піняжко (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 економіки і організації фармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), професорами С. . 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 провідним науковим співробітником 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» (Сходниця, 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 фармакоеконімічних 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 симпозіумі в межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки «Програми залучення до спільної біологічної діяльності» (Київ, 2017),

3-му щорічному регіональному науковому симпозіумі в межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки Програми зменшення біологічної загрози в Україні (Київ, 2018), другій науково-практичній конференції «Заклади охорони здоров'я і виробники лікарських засобів: ефективне співробітництво у процесі медикаментозного забезпечення населення України» (Київ, 2018), четвертому щорічному регіональному науковому симпозіумі 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 монографію; 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 210 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ, ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

1.1 Соціально-економічна значущість вірусних інфекцій людини

У ХХІ столітті тягар інфекційних захворювань вірусної етіології значно скоротився завдяки безлічі зусиль, направлених на розроблення та впровадження різноманітних технологій охорони здоров'я. Наприклад, після ліквідації натуральної віспи у світі у 1980 році діяльність ВООЗ була спрямована на ліквідацію поліомієліту, кору та краснухи, які є керованими інфекціями і проти яких були розроблені відповідні вакцини. Як результат, кількість летальних випадків, спричинених цими інфекціями, значно зменшилася порівняно з минулим, а у багатьох країнах світу вони взагалі були ліквідовані [416, 432].

Донедавна вважалося, що інфекційні захворювання, у тому числі вірусної етіології, будуть поступово зникати в сучасному суспільстві, насамперед завдяки розробленню нових технологій виробництва вакцин і фармацевтичних препаратів. Проте сьогодні вони все ще загрожують здоров'ю суспільства, а смертність від них – на другому місці серед причин смертності у світі. Наразі відбувається глобалізація поширення вірусних інфекцій, з'являються нові варіанти або штами вірусів з неочікуваними властивостями, насамперед стійкістю до наявних фармацевтичних препаратів. Глобалізації вірусних інфекцій сприяють такі чинники, як міграція населення, глобальні зміни клімату, поява ремерджентних вірусних інфекцій, які до цього часу були контрольованими. Крім того віруси є еволюційно динамічними, а тому перелік захворювань, викликаних одним вірусним агентом, постійно зростає [361].

Невпинно зростає роль вірусів у виникненні та розвитку інфекційних захворювань органів дихання людини. Тільки на початку ХХІ століття з'явилося 11 нових респіраторних вірусів, більшість з яких здатні викликати тяжкі захворювання органів дихання, що нерідко завершуються летально. Серед них

велике занепокоєння викликають нові коронавіруси людини, які отримали назву SARS-CoV (від англ. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus) і MERS-CoV (від англ. Middle East respiratory syndrome Coronavirus). Обидва віруси спричиняють захворювання органів дихання з високими показниками летальності. Так, «новий» коронавірус людини, який поширився світом протягом кількох місяців з моменту появи у 2002 році, став причиною виникнення тяжкого гострого респіраторного синдрому та смерті близько тисячі осіб. Пандемія грипу у 2009 році стала першою пандемією грипу у XXI столітті, яка охопила 214 країн світу та стала причиною 16 тисяч лабораторно підтверджених летальних випадків. Поява «нових» штамів вірусу грипу (підтипів H5N1, H1N1, H7N9) залишається загрозою виникнення нових пандемій грипу у найближчому майбутньому. Нещодавно в Китаї був виявлений новий штам пташиного грипу, патогенного для людини, який проявляв високу вірулентність, викликав важкі респіраторні захворювання в організмі при інфікуванні та призводив до летальних випадків [21, 232, 247, 296, 342].

Значною залишається проблема глобального поширення гострих кишкових інфекцій (ГКІ), оскільки вони займають одне з провідних місць серед інфекційних захворювань, поступаючись за частотою лише грипу та гострим респіраторним захворюванням. Гострі кишкові інфекції посідають четверте місце у структурі захворюваності по всьому світу після пневмонії, ускладнень передчасних пологів та ускладнень при народженні, як основної причини смертності серед дітей віком до 5 років, що становить 9 % від загальної кількості смертей і вбиває більше дітей, ніж ВІЛ-інфекція, малярія та кір. Спектр збудників, що викликають ГКІ, різноманітний і включає патогенні та умовно-патогенні бактерії, найпростіші, а також віруси. Ряд досліджень показав, що саме віруси викликають від 25 до 60 % випадків ГКІ, серед яких у структурі дитячих ГКІ вірусної етіології провідна роль належить ротавірусам. За даними дослідження «Глобальний тягар захворювань» у 2015 р. ротавірусна інфекція (РВІ) залишається провідною причиною захворюваності та смертності серед дітей віком до п'яти років, незважаючи на зменшення кількості випадків госпіталізації, пов'язаних із гострим гастроентеритом. Незважаючи на те, що кількість летальних випадків від ротавірусного гастроентериту знизилася з 528 тисяч у 2000 році до 215 тисяч випадків у 2013 році, з яких понад 80 % було зареєстровано

у країнах Азії та Африки, РВІ продовжує завдавати значної шкоди здоров'ю населення всіх країн незалежно від рівня економічного розвитку, обумовлюючи прямі й непрямі економічні витрати, що оцінюються сотнями мільярдів доларів на рік. Починаючи з 1973 року і до теперішнього часу більшість авторів пов'язують РВІ з дитячим контингентом, відносячи її до педіатричних проблем. Внаслідок цього у світі дорослих фактично не обстежують на наявність ротавірусів при симптомах ГКІ. Цей факт має принципове значення, оскільки не фіксується велика кількість випадків ГКІ невстановленої етіології серед населення різних вікових груп. Проте незважаючи на активну участь дорослих осіб в епідемічному процесі РВІ, домінуючу роль в його розвитку відіграють діти віком до п'яти років [16, 28, 49, 57, 76, 82, 83, 91, 101, 118, 121, 127, 166, 180, 234, 404, 423].

Вже протягом більш ніж тридцяти років з моменту відкриття вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), який викликає синдром імунодефіциту людини (СНІД), залишається причиною значної летальності у світі. Раку шийки матки належить третє місце за рівнем захворюваності у світі. У 2012 році виявлено двократне зростання патології у жінок у віці до 30 років. Щорічно у світі реєструють 370 000 нових випадків РШМ, який щорічно забирає життя 190 000 жінок. Доведеною є етіопатогенетична роль тривалої персистенції вірусів папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику. У виникненні і розвитку раку шийки матки ВПЛ – єдина група вірусів, для яких доведена їх індукуюча роль в утворенні пухлин у людини у природних умовах [8, 117, 169, 364, 389].

Для більшості захворювань, що виникають внаслідок перебігу вірусної інфекції, ускладнюється розроблення фармацевтичних препаратів та вакцин через високу швидкість еволюції вірусного збудника. Постійні генетичні мутації впливають на ефективність технологій етіологічної діагностики та фармакотерапії вірусних інфекцій. Отже, розуміння та аналіз молекулярно-біологічних змін у структурі збудника, шляхів передавання вірусу та динаміки перебігу захворювання є надзвичайно важливими в оцінюванні ефективності технологій етіологічної діагностики, у розробленні фармакоеконімічно обґрунтованих технологій вакцинопрофілактики та фармакотерапії інфекційних захворювань вірусної етіології [261].

1.2 Дослідження сучасного стану фармацевтичного забезпечення технологій етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій

На сьогодні розроблені вакцини проти 13 вірусних інфекцій, для яких не існує специфічної противірусної терапії: аденовірусні вакцини (проти аденовірусів типу 4 та 7), ротавірусні вакцини (проти генотипів ротавірусів G1, G3, G4 та G9 і RotaTeq проти генотипів ротавірусу G1, G2, G3 або G4), вакцини проти вірусу гепатиту А, поліовірусу, вірусу жовтої лихоманки, вірусу японського енцефаліту, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, сказу, натуральної віспи і вірусу гепатиту Е [200].

Крім вакцин проти згаданих інфекцій, вакцини розроблені для профілактики вірусного гепатиту В (ВГВ), вітряної віспи та оперізувального лишая, папіломавірусної інфекції та грипу. Так, ефективність імунізації проти всіх генотипів ВГВ у профілактиці хронічних інфекцій гепатиту В становить від 90 до 95 %. Завдяки успіху вакцинації проти ВГВ швидкість глобального охоплення вакцинацією проти ВГВ становить 75 %, і ця цифра набагато вища у розвинутих країнах. Дві живі ослаблені вакцини використовують для профілактики вітряної віспи та оперізувального лишая, а середня ефективність однієї дози вакцини становить 80-85 % проти всіх форм захворювання [175, 432].

Вакцинація проти папіломавірусної інфекції натеper є рекомендованою у багатьох країнах світу. Три вакцини доступні для різних типів вірусів папіломи людини (ВПЛ): проти ВПЛ 16 типу та ВПЛ 18 типу, проти ВПЛ 9 типу та проти ВПЛ 6 типу, ВПЛ 11 типу, ВПЛ 16 типу та ВПЛ 18 типу. [165].

На сьогодні розроблені та активно використовуються в медичній практиці моновалентні вакцини проти грипу А (віруси грипу А (H5N1) та А(H1N1) 2009, тривалентні вакцини проти вірусу грипу А і В та чотиривалентні вакцини проти грипу А і В), але попри їх важливу роль у профілактиці грипу ці вакцини мають певні обмеження. По-перше, після вакцинації проти грипу для розвитку імунітету потрібні 2 тижні у дорослих та 6 тижнів у дітей. По-друге, ефективність вакцинації проти грипу зменшується під дією багатьох факторів, приміром, невідповідність вакцини

штаму, який циркулює, імуносупресії тощо. По-третє, через виникнення нових штамів вірусу грипу нова вакцина може бути недоступною протягом деякого періоду до кількох місяців, і не всі особи з групи ризику можуть бути вакциновані протягом необхідного проміжку часу. Отже, необхідне додаткове забезпечення протівірусними препаратами, водночас слід враховувати, що значна варіація генетичного спектра штамів вірусу грипу може стати причиною резистентності до протівірусних препаратів. Таким чином, питання оптимального використання протівірусних препаратів все ще є актуальним [177, 291, 421].

Ера протівірусних препаратів почалася з появи ідоксуридину у 1963 р. Сьогодні відомо близько 90 найменувань препаратів для фармакотерапії дев'яти вірусних інфекцій людини, які умовно виділені у 13 функціональних груп: 1) 5-заміщені-2-деоксиуридинові аналоги; 2) нуклеозидні аналоги; 3) ненуклеозидні аналоги пірофосфату; 4) нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ); 5) ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ); 6) інгібітори протеази (ІП); 7) інгібітори інтегрази; 8) інгібітори проникнення; 9) ациклічні аналоги гуанозину; 10) ациклічні аналоги нуклеозидфосфонату (ААН); 11) інгібітори NS5A та NS5B полімерази вірусу гепатиту С (ВГС); 12) інгібітори репродукції вірусу грипу; 13) імуностимулюючі засоби, інтерферони, олігонуклеотиди та антимиотичні інгібітори. Їх дія спрямована на пригнічення дев'яти вірусних інфекцій людини, викликаних вірусами (ВІЛ, ВГВ, ВГС, цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом простого герпесу (ВПГ), ВПЛ, респіраторно-синцитіальним вірусом (РС-вірусом), вірусом Варіцелла-Зостера (ВЗВ) і вірусом грипу) серед понад 200 відомих [422].

Три протівірусні препарати (ідоксуридин, трифлуридин і бривудин) із групи 5-заміщені 2-деоксиуридинових аналогів використовують і сьогодні. Бривудин був схвалений у багатьох країнах світу для фармакотерапії ВЗВ-інфекції, насамперед оперізувального герпесу. Крім того, бривудин використовують у формі очних крапель для лікування кератиту, викликаного ВПГ-1.

Фармацевтична група нуклеозидних аналогів включає три препарати: відарабін, ентекавір і телбівудин. Існують аналоги нуклеозидів та нуклеотидів з більшою безпечністю, легкістю використання та низьким рівнем резистентності при лікуванні ВГВ, але витрати на ці препарати залишаються достатньо високими.

Тринарій фосфоформат, відомий як фоскарнет, із групи нуклеазних аналогів пірофосфату був відкритий як нова противірусна речовина у 1978 році. Фоскарнет використовують виключно при лікуванні ЦМВ- або герпетичної інфекції, збудники яких стали стійкими до класичних нуклеозидних аналогів, таких як ацикловір. Ефективність фоскарнету була продемонстрована при фармакотерапії інфекції, викликаній ВПГ з дефіцитом тимідинкінази та резистентністю до ацикловіру. Крім противірусної активності проти ЦМВ- та ВПГ-інфекції, фоскарнет ефективний проти герпесвірусу людини 6-го типу (HHV-6), значно поширеного бета-герпесвірусу, генетично пов'язаного із ЦМВ [134].

З часу відкриття у 1985 році зідовудин (азидотимідин) став не тільки першим препаратом для фармакотерапії ВІЛ-інфекції, але й першим препаратом у групі НІЗТ, дія якого спрямована на інгібування зворотної транскриптази ВІЛ. На сьогодні препарати групи НІЗТ, що запатентовані переважно до 2003 р., мають патенти із завершеним терміном дії. Завершення дії патенту, таким чином, робить НІЗТ популярними високоактивними агентами проти ВІЛ-інфекції в районах світу з обмеженими ресурсами [260].

Наприкінці 1980-х років група ННІЗТ включала п'ять препаратів проти ВІЛ: невірапін, делавірдин, ефавіренз, етравирин, і рилпівирин. У клінічній практиці ННІЗТ широко використовують як фармацевтичні препарати першої лінії у фармакотерапії ВІЛ-інфекції [199].

Інгібітори протеази ВІЛ є ключовими компонентами високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) для пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1 та / або ВІЛ-2. Тим не менше, первинні та вторинні мутації у протеазі ВІЛ залишаються проблемою при призначенні ІП пацієнтам із резистентними формами ВІЛ [417].

Попри принципові відмінності у морфології та механізмі репродукції, ВІЛ та ВГС мають деяку подібність, оскільки обидва віруси розщеплюють білки-попередники вірусними протеазами (аспарагін-залежна протеаза для ВІЛ та серин-залежна протеаза для ВГС), які можуть служити ідеальними цілями для розроблення інгібіторів протеаз. Серед численних інгібіторів протеаз є сім сполук, які ефективно інгібують активність NS3 / 4A протеази ВГС: асунапревір, боцепревір, паритаревір, симепревір, теллапревір, ваніпревір та гразопревір (серед них боцепревір і теллапревір

були заборонені з комерційних причин). Для лікування пацієнтів з ВГС 1-го генотипу використовують комбінації препаратів асунапревір + даклатасвір і ваніпревір + пегільований альфа-2b-інтерферон (PegIFN-2b) + рибавірин [194, 253].

Із часу впровадження у лікарську практику у 2007 р. три інгібітори інтегрази (ралтегравір, долутегравір та елвітегравір) у ВААРТ використовували часто. Згодом включення ралтегравіру покращило фармакотерапію ВІЛ-інфекції за рахунок зменшення вірусного навантаження. Як і ралтегравір, елвітегравір застосовують переважно в комбінації з нуклеозидними аналогами. Впроваджений у серпні 2013 р., долутегравір став третім інгібітором інтегрази на ринку. Попри те, що долутегравір і ралтегравір подібні за ефективністю та безпечністю, долутегравір виявляє вищий генетичний бар'єр для розвитку резистентності, при цьому долутегравір при прийомі один раз на день у поєднанні з двома іншими антиретровірусними препаратами забезпечує кращу вірусологічну відповідь, ніж ралтегравір при прийомі два рази на день [308, 319, 324, 365].

У групі інгібіторів проникнення існує сім препаратів, у тому числі один препарат проти ВПГ (докозанол), два препарати проти ВІЛ (енфувіртид і маравірок), два препарати на основі антитіл до РС-вірусу (паливізумаб і внутрішньовенний імуноглобулін проти РС-вірусу, [RSV-IGIV]) і два препарати на основі антитіл до ВЗВ ([VariZIG] та імуноглобулін до ВЗВ).

У групі ациклічних аналогів гуанозину відомі шість сполук: ацикловір, ганцикловір, валацикловір, валганцикловір, пенцикловір і фамцикловір. Ацикловір, мішенню якого є вірусна ДНК-полімераза, виявився особливо активним проти ВПГ-1 і ВПГ-2, але набагато менш активним проти ВЗВ. Із різних ациклічних аналогів гуанозину, виявлених згодом, пенцикловір діяв на ВЗВ, і ганцикловір став препаратом вибору проти ЦМВ-інфекції. У клінічній практиці ганцикловір поступово витісняється валганцикловіром для фармакотерапії ЦМВ-інфекції, оскільки валганцикловір покращує результати терапії у довгостроковій перспективі [289, 419].

У групі препаратів ациклічних нуклеозидно-фосфонатних (АНФ) аналогів, існує 10 препаратів, що використовуються у різних комбінаціях та інгібують активність вірусних ДНК-полімераз. У червні 1996 р. цидофовір був впроваджений для лікування ЦМВ-асоційованого ретиніту пацієнтів зі СНІДом.

Цидофовір може також використовуватися як фармацевтичний препарат проти інфекцій, викликаних ДНК-вірусами, такими як ВПГ та адено-, покс-, поліо- і папіломавіруси. Пізніше адефовір використовували для терапії ВГВ-інфекції, як і тенфовіл (TDF), (Viread), для терапії ВІЛ- та / або ВГВ-інфекції. Порівняно з іншою терапією ВІЛ-інфекції на основі TDF (Truvada, Atripla, Complera і Stribild) нещодавні клінічні дослідження свідчать про те, що монотерапія TDF видається безпечною та ефективною у пацієнтів із ВГВ [25, 197, 243].

Існує вісім затверджених препаратів або їх комбінацій у групі інгібіторів NS5A / NS5B полімерази ВГС. Противірусні препарати прямої (ПППД) дії для терапії ВГС включають чотири класи: (i) інгібітори NS3 / 4A протеази, (ii) інгібітори білку NS5A, (iii) інгібітори NS50B полімерази нуклеозидного типу (iv) інгібітори NS5B полімерази ненуклеозидного типу. Наразі вони є альтернативою комбінації пегельованих інтерферонів та рибавіріну, які були стандартом терапії хронічної ВГС-інфекції до 2013 р. [193, 198].

Серед інгібіторів NS5A існує чотири, що їх використовують на практиці: даглатасвір, ледіпасвір, омбітасвір та ельчбасвір. «Ненуклеозидними» інгібіторами NS5B полімерази є софосбувір і даезбувір, тоді як для деяких експериментальних інгібіторів (зокрема, делеобувіру, сетробувіру, белабувіру і тегобувіру) була визнана їх дія на алостеричні ділянки NS5B ВГС полімерази [193].

Досягнення кліренсу для повного одужання при хронічній вірусній інфекції, такій як ВГС, різко контрастує із ситуацією щодо ВГВ та ВІЛ-інфекції. Використання антиретровірусних препаратів вимагає неперервної фармакотерапії, тоді як фармацевтична терапія ВГВ-інфекції може привести до повного одужання лише невеликої частини пацієнтів із ВІЛ-інфекцією.

Амантадин (1-адамantanамін) був першою противірусною сполукою, відкритою у 1966 р. для фармакотерапії грипу А. Ця сполука блокує транспорт іонів водню через білкові канали M2 у внутрішньому шарі вірусної частинки, тим самим запобігаючи роздягання частинки вірусу грипу всередині ендосоми. Після відкриття амантадину деякі похідні амантадину та римантадин були синтезовані пізніше, але вони не вийшли на ринок, крім амантадину та римантадину. Незважаючи на їх використання для фармакотерапії дорослих пацієнтів, амантадин і римантадин не

сприяють профілактиці, терапії чи зменшенню тривалості інфекції, викликаній грипом А у дітей та осіб похилого віку. Через резистентність вірусів амантадин нині не використовують для фармакотерапії грипу [137, 298].

Комп'ютерне моделювання молекули занамівіру ознаменувало нову еру в розробленні протівірусних препаратів. Високоселективний інгібітор нейрамінідази вірусів грипу А і В занамівір запобігає виходу вірусу в циклі репродукції. Крім занамівіру у формі інгаляцій, був розроблений озельтамівір, який міг бути введений перорально. Використання озельтамівіру і занамівіру дозволило значно знизити смертність та тривалість симптомів, а також запобігти ускладненням грипу чи полегшити його перебіг. Незабаром після успіху занамівіру й озельтамівіру два інгібітори нейрамінідази були впроваджені у практику для терапії грипу: перамівір, який може бути введений одноразово внутрішньовенно, і ланінамівіру октаноат, який діє ефективно, якщо його застосовують одноразово у вигляді інгаляцій. Цікаво, що при терапії важкого сезонного грипу перамівір має клінічну ефективність, аналогічну озельтамівіру, тоді як дія ланінамівіру октаноату була також ефективною при терапії сезонного грипу у дорослих осіб у випадку резистентності до озельтамівіру. Внутрішньовенний перамівір та інгаляційний ланінамівір використовують як одноразові дози для терапії вірусів грипу А і В, але їх застосування обмежене [263, 297, 313, 415, 431].

Рибавірин (Віразол) був першим синтетичним нуклеозидним аналогом, активним проти широкого спектра РНК-вмісних вірусів (ВГС, РС-вірус і вірус грипу). Його вірусний спектр був найширшим у світі з-поміж синтетичних аналогів, які не є індукторами інтерферону. Рибавірину трифосфат, використовуваний для терапії грипу, ефективно інгібує вірусну РНК-полімеразу. Крім того, рибавірин застосовують при терапії деяких геморагічних вірусних лихоманок (наприклад, лихоманки Ласса), але цей препарат ніколи не був офіційно ліцензованим для цієї мети. Також була виявлена активність рибавірину проти РНК-вмісних вірусів, збудників емергентних вірусних інфекцій, таких як лихоманка Чікунгунья, норовірус, вірус Марбург, віруси Хендра та Ніпах. Фавіпіравір (також відомий як Т-705) застосовують переважно у фармакотерапії грипу. Важливо, що фавіпіравіру трифосфат демонструє інгібуючу активність

проти РНК-полімерази широкого спектра вірусів грипу (включаючи високопатогенні штами H5N1) та багато інших РНК⁺ та РНК⁻-вірусів. Нещодавно було запропоновано включити фавіпіравір у схему терапії лихоманки Еболи. Попередні результати показують, що фавіпіравір ефективно інгібує вірус Еболи на мишиних моделях, але потрібні більш глибокі дослідження. Крім того, фавіпіравір може інгібувати репродукцію норовірусів людини та аренавірусу людини (віруси Junin, Machupo, Pichinde) [2, 164, 196, 230, 241, 282, 288, 315, 334, 387].

У переліку препаратів інтерферонів, імуностимуляторів, олігонуклеотидів та антиміотичних інгібіторів наявні інтерферони для терапії ВГВ- та / або ВГС-інфекції, фомівірон (антисмисловий олігонуклеотид) для терапії ЦМВ-інфекції, подафілокс (антиміотичний інгібітор), іміквімод (імуностимулятор) і синекатехіни (фітопрепарат) для лікування зовнішніх статевих кондилом, викликаних ВПЛ-інфекцією.

Для терапії ВГВ- та ВГС-інфекції використовують пегільовані інтерферони альфа-2а (PegIFN-2a) і PegIFN-2b. У наш час схеми терапії, орієнтовані на PegIFN, використовують тільки для терапії ВГС-інфекції. Щодо механізму дії, PegIFN-2a і PegIFN-2b в основному інгібують репродукцію вірусу у двох аспектах. По-перше, вони стимулюють клітини імунітету (CD8-клітини та природні Т-кілери) для посилення нецитолітичного кліренсу вірусів цитокінами або цитолізу інфікованих клітин. По-друге, вони інгібують експресію протівірусних генів [256].

Із 1997 р. 5 %-й іміквомод у формі крему – індуктор імунної відповіді – використовують при лікуванні зовнішніх генітальних кондилом, спричинених ВПЛ-інфекцією. Клінічні дослідження показали, що 5%-й крем іміквомоду був безпечним і добре переносився при лікуванні бородавок зовнішніх статевих органів. 15%-на синекатехінова мазь (Veregen) – перший фітопрепарат для місцевого лікування бородавок зовнішніх статевих органів. Назва «синекатехіни» походить від латинської назви китайського зеленого чаю (*Camellia sinensis*) та його основного хімічного компонента (катехіни). Важливо, що катехіни відомі антиангіогенною активністю, протизапальною і імуностимулюючою дією, а також антимікробним потенціалом. Подофілокс (Канделокс) – це антиміотична сполука, виділена з коренів і кореневища та подофілу. Подофілокс є безпечним й ефективним при лікуванні тільки зовнішніх

кондиційних кондилом. Подофілокс не діє напряму на ВПЛ, є цитотоксичним препаратом зі специфічними фармакологічними властивостями, впливає на мітоз у метафазі, що призводить до переривання поділу клітин. Фомівірсен (Vitravene) – перший розроблений олігонуклеотид, дія якого ґрунтується на антисмисловому підході. Фомівірсен доповнює α -послідовність мРНК, яка кодує великий ранній регіон 2 ЦМВ; таким чином, прив'язка фомівірсену до цієї ділянки гальмує експресію генів найважливіших білків ЦМВ.

«Off-label» противірусні препарати можуть вважатися цінними, якщо відсутні затверджені схеми терапії ними. Наприклад, цидофовір може бути ефективним для терапії різних інфекцій, викликаних такими ДНК-вірусами, як поліомавірус та аденовірус людини. Три препарати (фоскарнет, ганцикловір та цидофовір), що використовуються для терапії ЦМВ-інфекції, також можуть інгібувати вірусну ДНК-полімеразу герпесвірусу типу 6 (HHV-6) [134].

Оральні регідратаційні сольові (ОРС) розчини, визнані потенційно одним з найважливіших медичних досягнень ХХ століття, є провідним методом терапії гострих гастроентеритів, у тому числі вірусної етіології, для відновлення втрачених рідин та електролітів. ОРС-розчини містять натрію хлорид, бікарбонат калію, цитрат та глюкозу або іншу форму цукру та крохмалю, змішаного з водою для утворення розчину електроліту. У 2004 р. формула 311 ммоль/л була замінена формулою 245 ммоль/л, оскільки лікування таким розчином супроводжувалося меншою кількістю блювоти, випорожнень, відсутністю необхідної позапланової внутрішньовенної терапії та був на 17 % дешевшим, ніж ОРС-розчин з попереднім складом [226, 323].

У 2004 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) виступили з рекомендацією додати препарати цинку до складу ОРС-розчинів для лікування гострих гастроентеритів серед дітей молодого віку як для лікування, так і для запобігання захворюванню в майбутньому. Ця рекомендація ґрунтувалася на аналізі десяти досліджень, в яких було встановлено, що цинк має позитивний вплив на скорочення перебігу захворювання. Проведений метааналіз підтвердив його загальну ефективність (зменшення

тривалості та тяжкості перебігу діареї), хоча серед пацієнтів спостерігалась істотна неоднорідність [225, 231, 294, 345].

У наш час велика кількість відомих та нових вірусів уражає мільйони осіб за відсутності будь-якої специфічної терапії або вакцинопрофілактики. Велика увага приділяється багатьом вірусам, таким як вірус Епштейна–Барра (ЕБВ), парвовірус людини В19, норовіруси, риновіруси, герпесвірус людини 6-го типу, коронавіруси людини, астровіруси людини, саповірус людини, вірус лихоманки Чікунгунья, вірус лихоманки денге, вірус лихоманки Західного Нілу, вірус Хендра, вірус Ніпах, вірус лихоманки Ебола, вірус (Марбург), вірус лихоманки Ласса, вірус Junin, вірус Мачупо, і, зовсім недавно, вірус лихоманки Зіка [134, 161, 172, 271, 278, 333, 335, 369, 370, 382].

Багато противірусних препаратів (наприклад, валацикловір, ганцикловір та валганцикловір) можуть активно інгібувати репродукцію ЕБВ *in vitro*, але все ще потрібні масштабні клінічні дослідження. ЕБВ-вакцини були розроблені на основі поверхневих глікопротеїнів ЕБВ GP350 і CD8 Т-клітинні пептидних епітопів, але їх ефективність потребує подальшого вдосконалення [333].

Поліомавірус людини був вперше відкритий Людвіком Гросом у 1953 р. Найбільш відомі типи поліомавірусів – віруси JC і BK, які уражають більш ніж 80 % дорослого населення планети. Визнані перспективними для фармакотерапії моноклональні антитіла людини до вірусного білка 1 JC-вірусу, які надають перехресний захист проти багатьох штамів JC-вірусів, також вони мають перехресний захист проти багатьох штамів JC-вірусів. Цидофовір може бути незамінним препаратом для фармакотерапії різних інфекцій, викликаних ДНК-вірусами (наприклад, поліомавіруси людини) [351].

Герпесвірус людини 6-го типу був виділений у 1986 р. у хворих з лімфопроліферативними розладами. Чотири фармацевтичні препарати (ганцикловір, фоскарнет, цидофовір та артесунат), що наразі використовуються для терапії інших інфекцій, потенційно можуть пригнічувати його репродукцію [134].

Парвовірус людини В19, відкритий у 1975 р., є найвідомішим вірусом у групі цих вірусів. Більшість інфекцій, викликаних парвовірусом В19 у пацієнтів в імунокомпетентному стані, не потребують ніякої терапії, тому що симптоми

зникають самі. Хоча контрольовані клінічні дослідження й необхідні, внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg) був визнаним альтернативою, оскільки є джерелом антитіл проти парвовірусу B19 (нейтралізує вірус) у пацієнтів із порушеннями імунітету. Внутрішньовенна імуноглобулінова терапія значно збільшує кількість ретикулоцитів і рівень гемоглобіну, але 33,9 % пацієнтів можуть мати рецидив у середньому протягом 4,3 місяців. Крім нейтралізуючих антитіл, нещодавнє дослідження показує, що цидофовір значно зменшує вірусну інфекційність *in vitro* [160, 190, 370].

Вірус Зіка, виявлений у 1947 р., вперше був виділений від мавпи з лісу Зіка в Уганді. З моменту першого спалаху лихоманки Зіка на островах Яп у 2007 році, поширення вірусу Зіка було зареєстроване у 64 країнах світу відповідно до даних ВООЗ у 2016 році. Останні дані свідчать, що 0,95 % вірусних інфекцій Зіка у вагітних може призвести до мікроцефалії у немовлят. Вірусна інфекція також асоціюється з важкими неврологічними ускладненнями, такими як синдром Гієна–Барре. На жаль, вакцини, противірусної терапії, якісної етіологічної діагностики для вірусу Зіка сьогодні немає. Вакцини проти вірусу Зіка нині розробляються, але створення безпечної й ефективної вакцини, ймовірно, триватиме від 3 до 10 років. У наш час профілактика, особливо для вагітних жінок і немовлят, полягає в тому, щоб уникнути укусів комарів, оскільки вірус Зіка передається переважно цими комахами [170, 182, 326, 341].

Норовірус людини вперше був виявлений у зразку фекалій людини у 1972 році. Вірусоподібні частинки на основі норовірусу з генотипом GI.1 / GI.4 розглядаються як кандидати для розроблення норовірусної вакцини, а їх ефективність є високою у фазі 1 клінічних досліджень. Багато противірусних препаратів (наприклад, EV71, рибавірин та фівіпіравір) ефективно інгібують норовірусну протеазу або РНК-полімеразу, але їх розвиток все ще не вийшов за ранню стадію [288, 290, 369].

Як відомо, коронавірус людини, відкритий у 1960-х роках, викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС) і близькосхідний респіраторний синдром (БСРС). Багато відомих противірусних препаратів (наприклад, кортикостероїди) потенційно можуть інгібувати коронавіруси людини [174].

Риновірус, який вперше був відкритий у 1950-х роках, є найбільш поширеною причиною інфекцій верхніх дихальних шляхів. Для нього наразі немає вакцинопрофілактики, але розроблено низку противірусних препаратів (наприклад, плеконаріл, вапендавір та піродавір). Однак розроблення риновірусних препаратів та вакцин залишається складним завданням, тому що геном риновірусу, представлений 100 генотипами, дуже варіабельний [271].

Віруси Денге, Чікунгунья, і Західного Нілу з родини *Flaviviridae* – це трансмісивні віруси, які є причиною значних ризиків для здоров'я людини у всьому світі. Наприклад, вірус Денге, відкритий у 1960-х роках, спричинив декількох пандемій [248, 391, 392].

Багато експериментальних інгібіторів (наприклад, синефунгін, SDM25N і CCG-3394) були розроблені проти білків NS4B та NS5 вірусу Денге. Хоча деякі вакцини-кандидати (наприклад, CYD-TDV та TDEN) показали прогрес при проведенні клінічних досліджень, залишається проблемою розроблення вірусної вакцини з оптимальною ефективністю проти всіх чотирьох серотипів вірусу лихоманки Денге [300, 378, 410, 426].

Щодо вірусу Чікунгунья, то багато противірусних препаратів (рибавірин і пегільований інтерферон альфа) та експериментальних сполук (наприклад, хлорокін, арбідол та хлорпромазин) можуть діяти на різних стадіях репродукції вірусу, але клінічних доказів цього майже немає. Що стосується вірусу Західного Нілу, є ліцензовані ветеринарні вакцини для коней та собак. Тим не менше, вакцини-кандидати та маломолекулярні інгібітори проти вірусу Західного Нілу все ще перебувають на стадії розробки [192, 215, 282, 301].

Вперше астровіруси та саповіруси були виявлені у зразках фекалій людини в 1975 та 1976 роках відповідно. Астровірусна та саповірусна інфекції викликають гострий гастроентерит у людей і тварин. Через відсутність комерційного інтересу розвиток вакцин та противірусних препаратів для астровірусів та саповірусів людини досить повільний. Ефективно запобігти вірусній інфекції може покращення заходів санітарії та гігієни, оскільки передаються астровіруси та саповіруси перш за все фекально-оральним шляхом [161].

Віруси Ебола та Марбург з сімейства *Filoviridae* вперше були виявлені в 1976 і 1967 роках відповідно, їх переносниками були кажани. Дотепер проти цих вірусів немає жодних вакцини або противірусного препарату. Для клінічних випробувань були застосовані такі препарати, як фавіпіравір, глюкопротеїди та вакцини проти Еболи [306, 316, 408, 420].

Терапевтичні технології з використанням хімічних агентів (наприклад, непланоцину А, ВСХ4430, і лектинів) проти вірусної інфекції Еболи були розглянуті вище. Щодо інфекцій, викликаних вірусом Марбург (МРВ-інфекція), то в клінічній практиці застосовують лише підтримуючу терапію. Нещодавнє дослідження показало, що АVI-7288, який є олігомером фосфородіамідатом морфоліну, потенційно може використовуватися для постконтактної профілактики МРВ-інфекції. Ефективність противірусних препаратів-кандидатів (наприклад, рибавіріну, РМО-Plus і моноклональних антитіл) проти МРВ-інфекції дотепер клінічними дослідженнями доведена ще недостатньо [195, 254, 315, 349].

Хендра і Ніпах – віруси із сімейства *Paramyxoviridae*, вперше були виявлені у 1994 та 1999 роках відповідно. В Австралії була розроблена ветеринарна вакцина Equivac NeV для коней, проте розробка вакцини для людей гальмується комерційними перевагами, оскільки з 1994 року було зареєстровано тільки 7 випадків вірусної інфекції Хендра. Щодо вірусної інфекції Ніпах, вакцини-кандидати (наприклад, розчинна G глікопротеїнова субодинична вакцина [NeV-sG] вірусу Хендра) натепер перебувають на доклінічній стадії розробки. Ефективно пригнічувати репродукцію геніпавірусів може рибавірін, що підтверджено експериментами *in vitro* [164, 320, 377]. Більше того, попередні клінічні дослідження свідчать про те, що рибавірін може інгібувати вірус Хендра і Ніпах, незважаючи на суперечливі результати, про які повідомляють різні дослідження. Попри те, що все ще потрібні клінічні докази, рибавірін може бути використаний як «off-label» терапія геніпавірусної інфекції, коли немає інших схем терапії [164].

Віруси Джунін, Ласса та Мачупо – це аренавіруси людини з родини *Arenaviridae*. Було показано, що фавіпіравір може ефективно інгібувати репродукцію аренавірусів (Джунін, Мачупо і віруси Пічінде). Кілька вакцин-кандидатів проти вірусів Ласса та Джунін (наприклад, Candid #1, ML-29 та

вакцина на основі вірусу Tacaribe [TACV]) були використані у дослідженнях на тваринах та людях, проте розробленню вакцини для вірусу Ласса та філовірусів перешкоджає відсутність комерційного інтересу [221, 230, 241, 336].

В цілому для боротьби з вірусними інфекціями застосовують як вакцинопрофілактику, так і противірусні препарати – вибір і комбінація залежать від властивостей вірусу. На сьогодні для 22 вірусних інфекцій прописано протоколи вакцинопрофілактики і / або противірусної терапії, але залишився поки що неохопленим широкий спектр нових вірусів. Відомо, що віруси однієї групи зазвичай мають подібні властивості, і багато з емергентних вірусів належать до таких родин вірусів, що мають принаймні один вірус, для якого існують вакцини та / або противірусні препарати.

Протягом останніх років спостерігається стрімкий розвиток нових технологій лабораторної діагностики найбільш поширених та соціально значущих вірусних інфекцій. Так, пандемічного поширення набула ВІЛ-інфекція / СНІД; за медичними та соціально-економічними характеристиками загрозою людству стали парентеральні вірусні гепатити В, D, С; на високому рівні тримається захворюваність на герпесвірусні інфекції, серед яких актуальними залишаються герпетична, VZV-інфекція, цитомегаловірусна інфекція. Встановлення клінічного діагнозу, призначення противірусної терапії та моніторинг її ефективності безпосередньо залежать від застосування окремого методу лабораторної діагностики, правильного вибору, відбору, транспортування, презентації досліджуваного біоматеріалу, коректної інтерпретації результатів лабораторних досліджень лікарем та визначення ним алгоритму дій пацієнта, що вимагає від лікаря-вірусолога постійного підвищення кваліфікації. Встановлено, що одним із шляхів підвищення ефективності післядипломної підготовки лікарів-вірусологів із проблем лабораторної діагностики вірусних інфекцій є більш широке впровадження дистанційного навчання у навчальний процес кафедр відповідного профілю [37].

Довгий час діагностичні та наукові лабораторії спиралися у діяльності на різноманітний діапазон класичних методів етіологічної діагностики вірусних інфекцій. У розвинених країнах електронна мікроскопія (ЕМ) вважалася ефективним інструментом прямого виявлення вірусів шляхом візуалізації та

підрахунку вірусних частинок у клінічному матеріалі або гістопатологічних зразках. Однак ЕМ вимагає ґрунтовних технічних навичок та знань. Поєднання ЕМ з методами культури клітин зробило етіологічну діагностику вірусних інфекцій більш ефективною, такий підхід, як і серологічна діагностика, досі залишається актуальним у практиці деяких лабораторій.

Метод культур клітин – один з найпопулярніших методів виділення вірусів у живих тест-системах. Активність вірусу проявляється через цитопатичну дію на рівні клітини. Ідентифікація вірусів можлива за допомогою методу флуоресцентних антитіл (МФА). Між тим виділення вірусів з використанням клітинних ліній неможливе, якщо віруси не культивуються у клітинних лініях (норовіруси, вірус гепатиту) або не проявляють цитопатичної дії. Час, потрібний для виділення вірусів у клітинних лініях, може бути довгим, обмежуючи корисність цієї методики щодо швидкості діагностики. Метод клітинних ліній вимагає висококваліфікованого та досвідченого персоналу для точної інтерпретації цитопатичної дії та відповідної матеріально-технічної бази [26, 258].

Автоматизовані методи імунологічного аналізу (ІА) найчастіше використовують для діагностики інфекційних захворювань, вони ефективні через високу специфічність зв'язування антигенів та антитіл. Принцип тесту ґрунтується на формуванні імунокомплексу між антитілами, присутніми в клінічному зразку, та антигеном, присутнім у тест-системі, або навпаки. Імунологічний аналіз використовує мітки, зв'язані з антитілами або антигенами, зафіксовані на твердій фазі, для захоплення відповідних антигенів або антитіл, наявних у клінічному зразку. Ці мітки можуть бути радіоактивними ізотопами або ферментами, що викликають зміну кольору або інтенсивне випромінювання світла.

Імуноферментний аналіз (ІФА) – використання лужної фосфатази або пероксидази хрому як маркерів; ці ферменти викликають зміну інтенсивності випромінювання або кольору відповідно і дозволяють визначити кількість аналіту. Імуноферментний аналіз використовувався найдзвичайно широко і довгий час вважався еталонним методом, має численні варіанти, які різняться використанням ферментом і принципом детекції сигналу [11].

Автоматизовані методи імуноаналізу для виявлення вірусів дозволяють вирішити проблеми, з якими стикаються класичні вірусологічні методи. Попри популярність імунологічного аналізу в лабораторних дослідженнях, хибні результати, які вносять у тестування невідповідності, можуть виникати з багатьох причин. Імуноаналіз більш схильний до втручань, ніж будь-який інший аналіз, що веде до хибнопозитивного або хибнонегативного результату. У більшості випадків хибний результат пов'язаний з наявністю ендогенних антитіл (аутоантитіла, гетероантитіла або антитіла до антитіл людини), що мають структурну подібність з реагентами, а ймовірність хибного результату залежить від концентрації перешкоджаючих антитіл та аналіту. Їх зв'язування для захоплення антитіл та виявлення антитіл за відсутності антигену (аналіт) найчастіше призводить до хибнопозитивного результату. В імуноаналізі якість забезпечується регулярним калібруванням та контролюванням реагентів, використанням стандартизованих зразків, поставлених виробниками. Ще одним недоліком ІА є висока вартість реагентів та обладнання, зокрема, в умовах обмежених ресурсів [155, 216].

Після відкриття К. Муллісом у 1987 році ампліфікація нуклеїнової кислоти шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) стала основою молекулярної діагностики інфекційних захворювань. ПЛР-діагностика ґрунтується на ампліфікації нуклеїнової кислоти з використанням термостабільного ферменту та специфічних праймерів. Продукти амплікації ідентифікують за допомогою флуоресцентної системи виявлення, результат отримують у міжнародних одиницях (МО) / мл. Невдовзі після цього винаходу були розроблені і запатентовані різні модифікації ПЛР для покращення можливостей аналізу. Метод ампліфікації нуклеїнових кислот застосовують у діагностиці та фармакотерапії вірусних інфекцій (ВГВ, ВГС, ВІЛ, вірусів грипу тощо), оскільки він дозволяє визначати вірусне навантаження. У більшості випадків його вважають еталонним методом, або «золотим стандартом» серед діагностичних методів, таких як скринінг крові на виявленні вірусів (ЦМВ, ВІЛ, ВГС тощо). Нині найбільш широко використовують підсилені варіанти: ПЛР в реальному часі (кількісна ПЛР), ПЛР із зворотною транскрипцією (ПЛР) як орієнтири під час

оцінювання вірусного навантаження. Комбінація обох методів підвищує чутливість при виявленні різних вірусів, зокрема вірусу грипу. Нещодавно ВООЗ схвалила розроблений метод діагностики на основі ЗТ-ПЛР після першої смерті від MERS-CoV у 2012 році. Інші модифікації, такі як метод ампліфікації рибосом РНК (NASBA) та транскрипт послідовності ампліфікації, використовують для виявлення РНК-вірусів шляхом детекції мРНК замість кДНК [84, 131, 318, 333].

Серед останніх вдосконалень у ПЛР-аналізі – виділення, ампліфікація та детекція у зразках крові, об'єднані в межах однієї системи, приміром, як у технології BioFire Film Array, в якій виконуються послідовні ампліфікації і виявляються кілька респіраторних вірусів з високою чутливістю протягом однієї години в межах одного тесту. Впровадження проточних технологій в ПЛР-аналіз дозволило скоротити час виявлення (15 хв) й підвищити чутливість та економічну ефективність діагностики [350].

Під час пандемії 2009 р. дослідження вірусу H1N1 великою мірою орієнтувались на ПЛР-аналіз на мікрочипах. Портативний формат такої системи дуже зручний під час епідемій та спалахів вірусних захворювань [388].

Мультиплексні методи ампліфікації нуклеїнових кислот (НК) призначені для виявлення кількох вірусів або підтипів за один аналіз. Їхні платформи, використовуючи різноманітні панелі, можуть підтримувати виявлення до 20 вірусів, наприклад, одночасно виявляти вірус гепатиту А (ВГА), ВГВ та ВГС [344].

При гепатиті В ПЛР-аналіз вважають золотим стандартом для оцінювання кількості ДНК ВГВ з високою точністю, стандартизованим відповідно до вимог ВООЗ. Міжнародний стандарт виявлення вірусу гепатиту В (NIBSC), такий як еталонний тест Roche Cobas TaqMan HBV, був першим затвердженим аналізом із границею виявлення 10,2 МО / мл. Комбінована система з Cobas AmpliPrep має автоматичний процес вилучення зразків і є високочутливою для виявлення всіх генотипів ВГВ [362].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, що приймають антиретровірусну терапію АРТ, ультрачутливі методи дозволяють оцінити низькі рівні кількості копій підтипів ВІЛ (<50 копій / мл) у клітинних лізатах, що зазвичай не містять нуклеїнової

кислоти. Такі аналізи можуть бути цінним інструментом у великих когортних дослідженнях або під час пандемій [409].

Попри економічну ефективність та надійність для етіологічної діагностики вірусних інфекцій слід пам'ятати про обмеження ПЛР-аналізу:

- дуже високий ризик контамінації у процесі проведення аналізу, особливо під час підготовки зразка;

- ПЛР у реальному часі має час довший період виконання (2-5 год) порівняно з іншими методами діагностики;

- багато досліджень на основі ПЛР призначені для виявлення лише певного підтипу вірусу, а отже, необхідні розробки специфічних праймерів;

- також ПЛР-аналіз схильний до хибнопозитивних результатів.

Метод секвенування нового покоління (Next-Generation Sequencing, NGS) є одним з найбільших досягнень сучасної епохи. Крім виявлення послідовностей геному відомих організмів, цей метод дозволяє виявити нові віруси, відповідальні за невідомі раніше захворювання людини, та відстежувати спалах і пандемію вірусних захворювань, таких як грип, щоб зрозуміти їх виникнення і шляхи передавання збудників. У дослідженнях, що розпочалися в 1970-х роках з робіт Ф. Сенгера, а потім А. Максама і В. Гілберта, було описано принцип зчитування послідовності олігонуклеотидів. З того часу цей принцип залишився практично незмінним, але поліпшення та автоматизація різко підвищили швидкість і точність доправлення максимального об'єму даних порівняно з дидезоксинуклеотидним секвенуванням. Технічно метод NGS включає три основні етапи: підготовка зразка, аналіз послідовності та аналіз результатів. Ефективну і точну етіологічну діагностику вірусних інфекцій з використанням NGS-методу дедалі частіше застосовують для забезпечення точності діагностики за найкоротший час і з мінімальними витратами. Біоінформаційні платформи є ключовими компонентами NGS-аналізу та дозволяють інтерпретувати вихідний сигнал послідовності шляхом обчислювального аналізу, а потім перетворити їх у корисну інформацію про види, генотипи та наявність мутацій, що надають вірулентність або стійкість до противірусних препаратів [150, 269, 295, 327].

Піросеквенування у наш час є методом вибору NGS-аналізу. На основі виявлення пірофосфату, після введення нуклеотиду за допомогою люциферази та детекцією випромінювання світла. Ілюміна вважається найбільш часто використовуваною платформою для пірофосфату; Roche є першим аналізатором високої пропускної здатності на ринку, що був використаний для визначення різних типів ВПЛ, підтипів та варіантів, наявних у цервікальних зразках. Генерування великого обсягу даних послідовності дозволило скласти базу даних та додавати нові послідовності, щоб зрозуміти генетичну мінливість вірусу простого герпесу. Досі у генотипуванні ВГВ були успішними лише методи секвенування, на відміну від традиційної ПЛР чи серологічного методу аналізу. Таким чином, NGS-метод дозволив поліпшити фармакотерапію ВІЛ-інфекції та пов'язані з цим ускладнення. Для аналізу даних використовують останні технічні підходи, що включають програмне забезпечення для одночасного виявлення генотипів і мутантів клінічної важливості й часткової послідовності генів вірусу S з високою чутливістю, враховуючи ділянку більшості мутацій, які відповідають за резистентність. Тим не менше впровадження NGS у практику зростає, особливо для виявлення резистентності з ВІЛ та ВГС. Основними вимогами для NGS-аналізу є доступ до секвенатора та значні навички у сфері біоінформатики, а також наявність системи керування для зберігання отриманих даних. Незважаючи на позитивні результати, отримані за прототипами в ході досліджень, багато розробок все ще лишаються на дослідницькому рівні й поки не схвалені для використання в рутинній діагностиці [151, 272, 393, 414].

NGS-аналіз, безумовно, є ключовою технологією у спеціалізованій лабораторній діагностиці, але його реалізація у багатьох країнах все ще проблемна, оскільки, з одного боку, лабораторії мають обмежені ресурси і не можуть дозволити собі придбати секвенатор та сплачувати за доступ до біоінформаційних бібліотек, а з другого, переважна більшість населення не може собі дозволити такий тест через його високу вартість.

Після спалаху геморагічної лихоманки Еболи в 2014 році Департамент енергетики уряду США розробив інноваційний швидкий портативний тест для виявлення вірусу цієї лихоманки, який дозволяє отримати результати за декілька

секунд. Тест здатний виявляти й інші емергентні віруси, такі як віруси лихоманки Денге та Західного Нілу, та призначений для ефективного контролю спалахів вірусних захворювань. Мікропроточна технологія видається перспективною для контролювання вірусних інфекцій, забезпечуючи своєчасну фармакотерапію. Використання подібних тестів оптимальне, коли час є вирішальним або коли незадовільні умови роботи повноцінної лабораторії. Пристрій, виготовлений за технологією Lab-on-a-chip (LOC) – дуже маленький, але об'єднує різні лабораторні процеси у межах декількох квадратних сантиметрів. Він використовує дуже малий об'єм зразків для діагностики в межах одного чипа або в портативному пристрої. Отже, мікропроточна технологія діагностики конкурує з великими лабораторіями для проведення лабораторних досліджень з меншими витратами, що надає переваги для регіонів з обмеженим бюджетом. Широкий спектр пристроїв на основі LOC-технологій був впроваджений для діагностики вірусних інфекцій, таких як грип, ВІЛ та ВГВ [168, 436].

Висновки до розділу 1

1. На підставі аналізу вітчизняних та іноземних наукових джерел показано активний розвиток напрямів розроблення нових засобів етіологічної діагностики вірусних інфекцій, противірусних препаратів та вакцин для понад двадцяти вірусних інфекцій. Аналіз показав, що методи етіологічної діагностики вірусних інфекцій надали значні можливості врятувати тисячі життів у розвинених країнах, проте точний етіологічний діагноз все ще залишається складним завданням на практиці через труднощі з придбанням обладнання та його технічною підтримкою. Актуальним залишається наукове обґрунтування раціонального вибору схем вакцинопрофілактики вірусних інфекцій, а також фармакотерапії інфекційних захворювань, для яких сьогодні доведено є можлива вірусна етіологія, розроблено технології етіологічної діагностики та низку противірусних препаратів, з огляду на клінічний перебіг, етіологічний спектр вірусних збудників, фармакотерапевтичні та фармакоепідеміологічні показники ефективності противірусних препаратів та вакцин.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Дзюблик І. В., Ковалюк О. В., Соловйов 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 операційних характеристик ефективності діагностичних технологій*).
2. 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*).
3. 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. (*Особистий внесок – визначення концепції економічної ефективності технологій етіологічної діагностики*).
4. 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 – дослідження операційних характеристик швидких тестів*).
5. 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 – участь у написанні 1-го розділу*).

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ, ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування напрямів дисертаційного дослідження

Виходячи з мети дослідження та поставлених завдань, було визначено 5 основних етапів дисертаційних досліджень, в яких виділено наукові напрями, їх науково-практичне обґрунтування та показано результати наукової роботи у вигляді наукової, навчальної, методичної продукції і практичних впроваджень (рис. 2.1, представлений як п'ять окремих частин а-д).

На першому етапі дисертаційного дослідження проаналізовано 436 наукових джерел інформації та визначено сучасний стан розробки нових засобів етіологічної діагностики вірусних інфекцій, противірусних препаратів та вакцин. Обґрунтовано актуальність науково-методологічного забезпечення раціонального вибору схем вакцинопрофілактики вірусних інфекцій, а також фармакотерапії інфекційних захворювань, для яких сьогодні доказаною є можлива вірусна етіологія, є розробленими технології етіологічної діагностики та низка противірусних препаратів (рис. 2.1а).

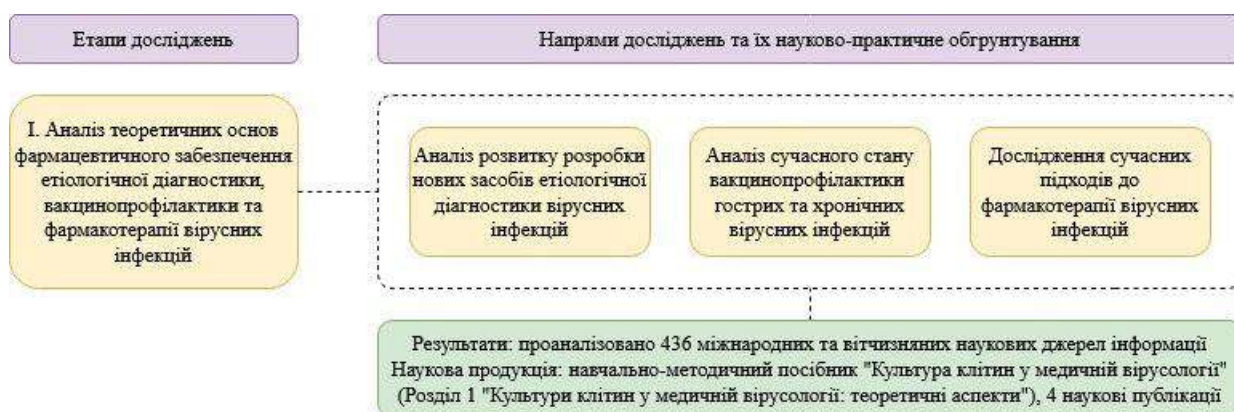


Рис. 2.1а. Загальна методика дисертаційного дослідження (етап I)

На другому етапі дисертаційної роботи наведено науково-методологічне обґрунтування проведення мультикритеріального аналізу та моделювання медичної ефективності діагностичної технології для виявлення вірусів, особливістю якого є застосування експертних оцінок. Розроблено методологію моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій, яку було впроваджено як в освітній процес закладів вищої освіти (ЗВО), так і у практику охорони здоров'я (рис. 2.16).

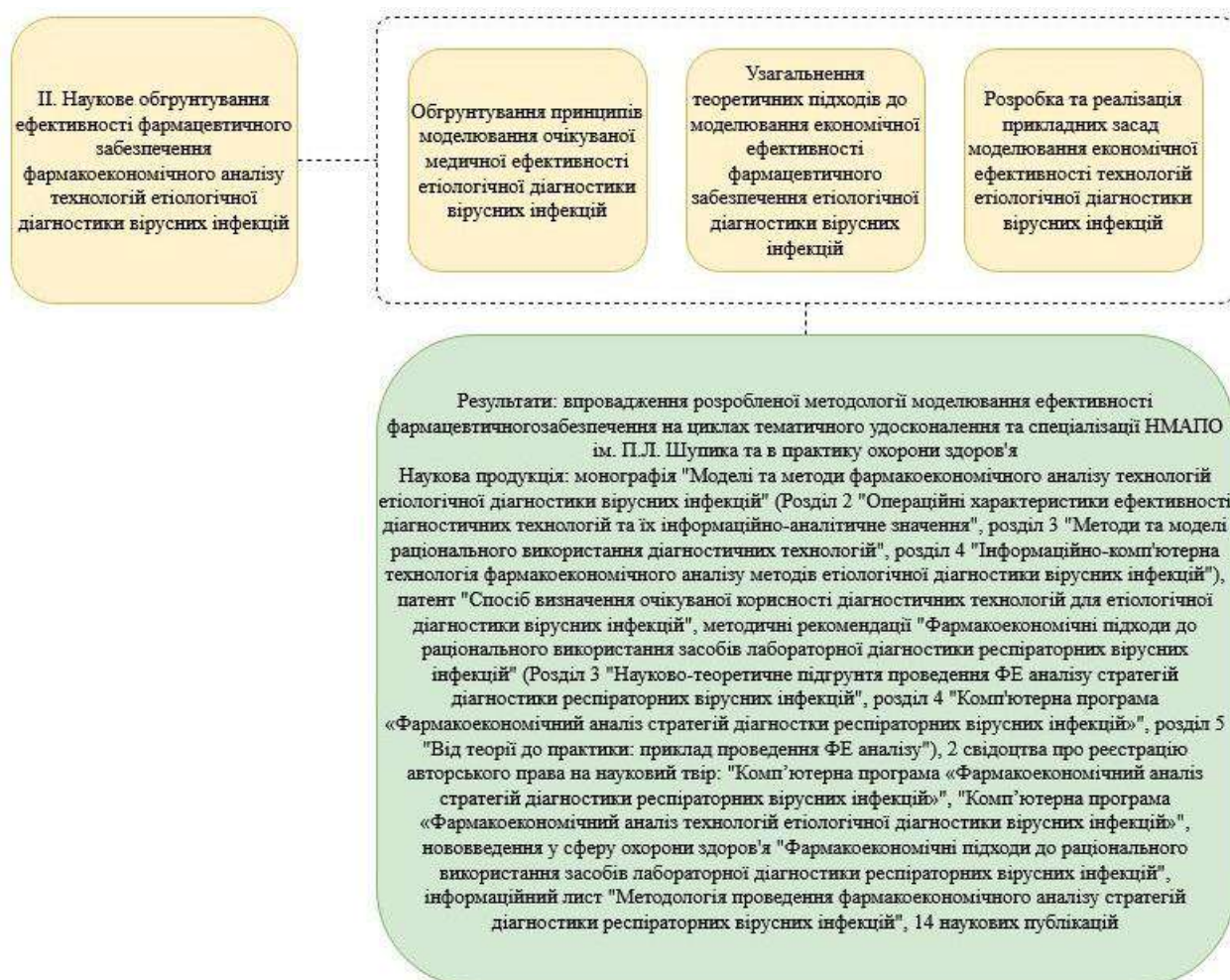


Рис. 2.16. Загальна методика дисертаційного дослідження (етап II)

На третьому етапі дисертаційної роботи обґрунтовано та розроблено модель економічної ефективності включення протівірусного препарату у фармацевтичне забезпечення пацієнтів із інфекційними захворюваннями в умовах етіологічної

невизначеності. Реалізовано комплексний підхід до моделювання, ґрунтуючись як на тривалості госпіталізації пацієнтів, так і на тривалості нормалізації окремих клініко-лабораторних показників з наступним визначенням рівня надмірного використання ресурсів охорони здоров'я. Розроблений підхід було проілюстровано при проведенні ретроспективного аналізу комплексної фармакотерапії РВІ у 85 новонароджених пацієнтів з патологіями різного генезу та противірусної фармакотерапії 114 дорослих пацієнтів з не госпітальною пневмонією (НП). Досліджено діагностичну складову моделі економічної ефективності включення противірусного препарату в комплексну фармакотерапію інфекційних захворювань, які ґрунтуються на взаємозв'язку між окремими показниками, на прикладі ретроспективних даних 964 та 983 пацієнтів віком до п'яти років з діагнозом гострий гастроентерит (рис. 2.1в).



Рис. 2.1в. Загальна методика дисертаційного дослідження (етап III)

На четвертому етапі дисертаційної роботи було представлено метод біомедичної ефективності вірусних вакцин, що ґрунтується на зворотному зв'язку між впровадженням вакцинопрофілактики та динамікою різних генотипів вірусного збудника й проілюстровано з використанням ретроспективних даних молекулярної

епідеміології різних типів ротавірусів у 2007–2015 роках в Україні. Розроблено принципи біоповедінкового моделювання населення, що ґрунтуються на рекомендованому виборі вакцинації та інформації про кількість вакцинованих осіб протягом сезонного підйому захворюваності або в розрізі багатьох років спостережень, які було проілюстровано з використанням ретроспективних даних кількості вакцинованих проти грипу осіб за 2016–2017 роки. Досліджено використання кореляційного зв'язку між вірусною інфекцією та її можливим ускладненням як додаткового критерію економічної ефективності забезпечення населення України вірусними вакцинами на прикладі ретроспективних даних захворюваності на грип та негоспітальні пневмонії у 2007–2011 роках. Розроблено інтегральну модель економічної ефективності вакцинопрофілактики вірусних інфекцій, яка бере до уваги як епідемічний процес вірусного захворювання, поведінку населення щодо вакцинації, так й особливості молекулярної епідеміології вірусних збудників, які його викликають, та ймовірність розвитку ускладнень (рис. 2.1г).



Рис. 2.1г. Загальна методика дисертаційного дослідження (етап IV)

На п'ятому етапі дисертаційної роботи сформульовано загальну концепцію моделювання соціально-економічної ефективності впровадження технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій, що включають вакцино- або хіміопротекцію, діагностичний скринінг або їх комбінацію та ґрунтуються на спостережних клініко-епідеміологічних даних. Досліджено епідеміологічну складову запропонованої концепції і показано, що моделювання епідемічного процесу або розвитку хронічного вірусного захворювання з часом є перспективним при аналізі фармацевтичного забезпечення населення засобами діагностичного скринінгу та профілактики. Проілюстровано можливості такого моделювання з використанням ретроспективної захворюваності та поширеності ВІЛ-інфекції / СНІДу у 2014–2018 роках, а також з використанням ретроспективних даних 145 жінок віком від 17 до 63 років з ВПЛ-інфекцією та ВПЛ-асоційованими патологіями шийки матки (рис. 2.1д).



Рис. 2.1д. Загальна методика дисертаційного дослідження (етап V)

Таким чином, виходячи з мети дослідження та поставлених завдань, нами опрацьована послідовність етапів виконання дисертаційної роботи й отримані відповідні результати. Опрацювання визначених напрямів дослідження здійснювалось за допомогою методології, яка описана нижче.

2.2 Загальна методологія вирішення завдань дисертаційного дослідження

Фармакоекономічний аналіз досить широко використовують у різних країнах, де існують відповідні настанови, що регулюють питання про доцільність включення препаратів до переліків для забезпечення населення, розроблення формулярів та настанов з лікування, встановлення цін на фармацевтичні препарати. У сфері практичного застосування фармакоекономічного аналізу є й деякі проблеми. Слід зазначити, що більшість досліджень, на яких ґрунтується аналіз, проводиться за кошти фірм-виробників, які визначають дизайн дослідження, обирають препарат порівняння та дані для подальшого аналізу. Розроблено рекомендації щодо публікації результатів фармакоекономічного аналізу, що акцентують на необхідність переконаності в незалежності дослідників від виробників, однак у подібних рекомендаціях не вирішено кардинальних проблем, насамперед зацікавленості й дослідників, і виробників в одних і тих самих кінцевих результатах. Крім того, особливістю фармакоекономічного аналізу є абсолютна неможливість перенесення результатів досліджень, проведених за кордоном, в Україну. Пояснюється це, зокрема, відмінністю економічної ситуації. Особливо неприпустимо копіювати західні рекомендації у сфері противірусної терапії, коли фіксуються істотні відмінності в етіологічному спектрі та рівнях резистентності патогенів, а внаслідок цього – змін не тільки в ефективності витрат, але і в клінічній та профілактичній ефективності. У наш час розробляється теорія, згідно з якою при виборі технології охорони здоров'я бажано враховувати не тільки коефіцієнт ефективності витрат, але і розмах його варіювання. Наслідком цього також є необхідність ретельної стратифікації пацієнтів при проведенні розрахунків [42, 43, 44].

Під час проведення дослідження обов'язковим елементом є визначення його перспективи. Це означає, що слід уточнити, з чиєї позиції встановлюється економічна доцільність застосування тієї чи іншої медичної технології. Один із найбільш важливих аспектів – відбір джерел інформації при проведенні фармакоекономічного аналізу. Як правило, в рекомендаціях йдеться про доцільність використання результатів рандомізованих клінічних випробувань, доповнених

іншою доступною інформацією. Однак у більшості клінічних досліджень економічні дані не аналізуються протягом дослідження й доводиться проводити ретроспективний аналіз. Крім того, навіть якщо дані й збираються одночасно з аналізом клінічної ефективності, можуть знадобитися додаткові дані, що стосуються популяції, періоду або місця втручання. У таких випадках додаткову інформацію може дати аналіз рішення. Коли в досліджуваній області бракує опублікованих даних, для проведення аналізу можливе використання думки експертів.

Основні види фармакоекономічного аналізу – «мінімізація витрат», «витрати / ефективність», «витрати / користь», «витрати / вигода». Метод «мінімізація витрат» (cost / minimisation) може бути використаний для порівняння двох видів лікування за однакових клінічних результатів, а обирається технологія, при якій вартість лікування нижча. Метод «витрати / ефективність» (cost / effectiveness) є методом аналізу, за якого вартість лікування оцінюється у грошовому вираженні, а клінічні переваги – у вигляді «натуральних» одиниць вимірювання (наприклад, витрати у розрахунку на один попереджений випадок захворювання і под.) або у вигляді додаткових років життя. Це найбільш поширений метод аналізу. Особливо виправданим є його використання при фармакотерапії захворювань з гострим перебігом. «Витрати / користь» (cost / utility) – метод аналізу, за якого лікування оцінюється у грошовому вираженні, а клінічні переваги – з урахуванням якості життя (QALY – quality-adjusted life year – рік життя з урахуванням якості). Цей метод аналізу найчастіше використовують при лікуванні захворювань із хронічним перебігом. «Витрати / вигода» (cost / benefit) – метод аналізу, за якого у вартісному вираженні оцінюють і вартість лікування, й одержувані вигоди. Раніше аналіз практично не застосовувався через численні методологічні складнощі. (До них, насамперед, належить той незаперечний факт, що дуже складно оцінити 1 QALY у грошовому вираженні.) Крім того, попри простоту цей метод аналізу не позбавлений труднощів інтерпретації. У наш час аналіз «витрати / вигода» привертає більшу увагу у зв'язку з розробленням таких методів аналізу, як «готовність платити». При цьому вигода може стосуватися пацієнта, страхової компанії і суспільства в цілому. Методика «готовність платити»

може бути широко використана і при розробленні різних соціальних програм [7, 41, 42, 43, 44, 50, 368].

Під час проведення фармакоеконімічного аналізу всі витрати можуть бути поділені на прямі медичні, прямі немедичні, непрямі й невловимі. Прямі медичні витрати включають вартість медикаментів, вартість витратних матеріалів, вартість діагностичних і медичних процедур, вартість утримання пацієнта у стаціонарі або оплати медичних послуг, що надаються на дому, оплати робочого часу медичного персоналу, плату за використання медичного обладнання та площ. Прямі немедичні витрати враховують витрати пацієнта (наприклад, оплати додаткових послуг у медичній установі), а також витрати на транспорт і витрати соціальних служб. Непрямі витрати викликані втратою працездатності пацієнта або виробничими втратами членів його сім'ї. Доцільність включення в розрахунки непрямой вартості не така однозначна, як прямої вартості, оскільки остаточно не визначено методи, за допомогою яких її може розраховувати. Невловимі витрати пов'язані з погіршенням якості життя під час лікування. Найчастіше, проводячи фармакоеконімічний аналіз, обмежуються урахуванням прямих медичних витрат. Рекоменувати використання нової технології можна в тих випадках, коли ефективність нової технології вища, а витрати на неї не перевищують витрат порівнянно з існуючою технологією, а також якщо за однакової ефективності нова технологія приводить до зниження витрат. Не рекомендувати нову технологію можна в тих випадках, коли за однакової або нижчої ефективності витрати на нову технологію вищі, ніж на традиційно використовувану, а також якщо за однакових витрат ефективність нової технології нижча, ніж старої. В інших випадках рішення приймають, зважаючи на розраховані коефіцієнти ефективності витрат і додаткових витрат, вплив використання нової технології з урахуванням рівня захворюваності, а також рівня фінансування [46].

Одне з основних питань, що викликає дискусії при прийнятті рішень у сфері охорони здоров'я – доцільність використання моделюючих досліджень і методологія їх проведення. Нерідко вважається, що рандомізовані клінічні випробування і моделювання є альтернативними варіантами оцінювання клінічної ефективності та ефективності витрат. Насправді ж це взаємодоповнювальні методи дослідження,

причому клінічні випробування – надійна основа для відповідного моделювання. Клінічні дослідження протівірусних препаратів та вакцин широко використовують для оцінювання їх ефективності, однак вони досить обмежені через етичну сторону проблеми, а отримані результати не можуть бути легко узагальнені через їх специфічність та проведення в умовах, далеких від реальних. Все це є причиною зростання важливості й практичного використання математичного та комп'ютерного моделювання у науковому обґрунтуванні фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій. Математичні моделі є логічним, кількісним інструментом оцінювання фармацевтичного забезпечення діагностики, фармакотерапії та профілактики вірусних захворювань, оснований на ретроспективних клініко-лабораторних та епідеміологічних даних, даних щодо витрат тощо, що можна пов'язати з фармакоекономічним аналізом та доказовою медициною. Для досягнення максимальної достовірності побудова таких моделей повинна мати логічну структуру і враховувати ймовірність настання подій та їх наслідки. Математичні моделі мають бути своєчасними, гнучкими, часто вони є єдиним інструментом для отримання необхідної інформації про медико-соціальний та економічний ефект етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики і фармакотерапії захворювань [233, 368].

Переваги моделей полягають у тому, що вони зрозумілі, включають обґрунтування величини параметрів і тому доступні для обговорення і коригування. При цьому вони є базою для досягнення консенсусу і виявлення протиріч. Після коригування або на рівні національних епідеміологічних відмінностей, або на рівні окремих регіонів чи лікувальних установ, модель може бути легко використана для прийняття рішення. Це ефективний спосіб поширення отриманої інформації. Крім того, моделі дуже зручні як елементи освітніх програм. Моделювання дуже привабливе в тих випадках, коли складно отримати точні дані. У цій ситуації воно може допомогти визначити вплив використаних припущень на прийняття рішення.

Водночас моделювання не позбавлене й недоліків. Якщо воно ґрунтується на некоректних клінічних судженнях, то включає і всі притаманні їм помилки. Некоректним може бути дизайн моделі. Найбільш часто трапляється така

помилка, як надмірне спрощення, при цьому з поля зору можуть випадати різні змінні, що впливає на кінцевий результат. Нарешті, результати моделювання можуть бути неправильно інтерпретовані, а при прийнятті рішення може не враховуватися ступінь невизначеності.

На жаль, як правило, неможливо побудувати модель всього процесу поширення вірусної інфекції або перебігу вірусного захворювання через складність впливу багатьох чинників і результатів, що пов'язані з обмеженим розумінням деяких аспектів захворювання та його наслідків. Кількість фармакоеконічних досліджень, пов'язаних із інфекційними захворюваннями, у тому числі вірусної природи, значно збільшилася за останні роки. Тим не менше, більшість таких досліджень ґрунтуються на моделях, які є досить складними для повсякденної практики. Водночас для проведення економічного оцінювання фармацевтичних втручань для боротьби із вірусними інфекціями необхідно знати основні особливості різних типів моделей інфекційних захворювань, ситуації, в яких вони мають бути застосовані, й наслідки вибору певної моделі з огляду на біологічні та епідеміологічні властивості вірусного збудника.

Як реальні клінічні дослідження, так і математичне моделювання можуть бути використані для обґрунтування фармацевтичного забезпечення втручань для боротьби із вірусними інфекціями, враховуючи деякі подібності та відмінності обох підходів. Контрольовані клінічні дослідження є дорогим, але незамінним методом для оцінювання короткострокової або середньострокової перспективи, ефективності втручання в чітко визначеній популяції осіб в ідеальних умовах. Їх результати мають високу внутрішню достовірність, але непридатні для використання у рутинній медичній практиці. Достовірна математична модель є менш витратним способом аналізу клінічних та епідеміологічних даних з метою впровадження його результатів та отримання інформації, яка є актуальною і може бути довгостроковою, наприклад, тривалість життя. Тим не менше, фармакоеконічні моделі беруть до уваги додаткові припущення про менеджмент та споживання наявних ресурсів охорони здоров'я. Вони також мають взяти до уваги наявні економічні стимули, такі як субсидії, варіабельність витрат, роздрібні ціни, різні форми фармацевтичного

забезпечення і споживання ресурсів. Економіка охорони здоров'я пов'язана з раціональним використанням обмежених ресурсів охорони здоров'я. Більшість видів фармакоеконічного аналізу зосереджені здебільшого на фармакотерапевтичних моделях, які мають суттєвий вплив на бюджет. Вони включають високу ціну нових фармацевтичних засобів або використання їх значного обсягу. Головна цінність математичного моделювання полягає у пов'язанні ефективності вірусного контролю захворювання і споживання ресурсів для цього із визначенням параметрів, які можуть потребувати більш детального вивчення [252].

На всіх етапах фармакоеконічного аналізу медичних технологій може враховуватись думка експертів. При використанні рейтингових шкал зміни у відповідях менш ніж на 15 % свідчать про стабільність процесу, у зв'язку з чим відпадає необхідність у проведенні додаткових досліджень. На практиці найчастіше обмежуються двома раундами. Номінальна групова техніка – метод оцінювання, за якого учасники індивідуально дають відповіді на запитання, після чого ці відповіді збираються і відкрито обговорюються, але без оголошення автора. Потім можуть бути проведені наступні тури з уточненням тих чи інших деталей. Результати розгляду питань кожним з членів групи зводять в таблицю і представляють усій групі. Остаточну відповідь визначають голосуванням / ранжуванням. Техніку простої експертної оцінки, або «круглі столи», використовують дуже часто. Вона полягає в роботі групи експертів в один раунд (очний або заочний). Особливість – попередня необізнаність експертів з думкою інших членів групи. Дані усереднюють і використовують у наступному аналізі.

Під час проведення моделюючих досліджень, що ґрунтуються на результатах клінічних випробувань, факт слід враховувати, що дані щодо ефективності в окремих пацієнтів відсутні, у зв'язку з чим стандартні статистичні методи для аналізу невизначеності використовувати не можна. Незважаючи на те, що необхідність аналізу невизначеності очевидна, документи, що регламентують його проведення, вкрай нечисленні. Є два основних види невизначеності – невизначеність, пов'язана з моделюванням, і невизначеність параметрів. У свою чергу, невизначеність параметрів може бути підрозділена на невизначеність, пов'язану з характеристиками пацієнтів, і

власне невизначеність досліджуваних параметрів. Невизначеність може бути пов'язана з параметрами, величину яких вивчають під час проведення дослідження. Моделювання невизначеності, пов'язаної з невизначеністю параметрів, що вивчаються у процесі дослідження, має на увазі здійснення аналізу чутливості. Існують кілька типів аналізу чутливості:

- простий аналіз чутливості за одним параметром є систематичним вивченням впливу кожного параметра дослідження шляхом його зміни в широких межах, тоді як інші незмінні й відповідають «базовим сценаріям»;
- аналіз чутливості за двома або трьома параметрами одночасно;
- «пороговий» аналіз (threshold analysis). Цей вид аналізу порівнює критичні значення інкрементального показника співвідношення витрат і ефективності з порогом готовності платити. У цьому випадку будують криву прийнятності клініко-економічної ефективності – графічне подання ймовірності того, що інкрементальний показник співвідношення витрат і ефективності досліджуваного ЛЗ є клініко-економічно прийнятним;
- «екстремальний» аналіз (extremes analysis) – вивчення впливу на кінцеву величину зміни однієї або більшої кількості змінних до екстремальної величини. При цьому може бути виявлений найбільш «поганий» і найбільш «хороший» сценарій;
- вельми цікавим є імовірнісний аналіз чутливості, що враховує розподіл параметрів, які входять у модель, на основі даних клінічних досліджень, однак на практиці його використовують вкрай рідко, оскільки оцінити розподіл величин досліджуваного параметра дуже складно.

Під час проведення аналізу можна врахувати і взаємодії між параметрами, але, на жаль, найчастіше про них нічого не відомо. Важливо, що імовірнісний аналіз може бути використаний лише для тих параметрів, які в принципі можуть бути оцінені під час проведення дослідження. Інші параметри, що належать до характеристики пацієнтів і використовуваних аналітичних методів, не повинні включатися в імовірнісний аналіз, оскільки невизначеність цих параметрів не пов'язана з варіабельністю вибірки.

Отже, загальним є алгоритм багатокритеріального оцінювання технологій охорони здоров'я, що використовуються для профілактики та фармакоterapiї вірусних інфекцій (рис. 2.2).

За алгоритмом багатокритеріального оцінювання збирають необхідні ретроспективні дані клінічних або епідеміологічних досліджень та експертних думок. Попередньо оцінюють терапевтичну, епідеміологічну або діагностичну ефективність технологій охорони здоров'я, що розглядаються, після чого розробляють критерії прийняття рішення з урахуванням економічної складової ефективності, які аналізують за допомогою математичного моделювання, та визначають оптимальну технологію охорони здоров'я.



Рис. 2.2. Алгоритм прийняття рішення щодо раціонального вибору медичної технології

Аналіз рішень або альтернатив – вид моделюючого дослідження, який передбачає визначення варіантів фармакотерапії або вакцинопрофілактики, побудову дерева альтернатив, оцінювання ймовірності того чи іншого результату та його клінічної ефективності. Аналіз за різними гілками дерева альтернатив дозволяє визначити оптимальну технологію охорони здоров'я, якою залежно від оцінюваних параметрів є технологія з максимальним або мінімальним коефіцієнтом. Після цього проводять аналіз чутливості, щоб з'ясувати, чи впливає зміна цих параметрів у реальних межах на вибір технології. Дерево альтернатив можна використовувати як для одно-, так і для багатокритеріальної оцінки.

Аналіз ефективності витрат – один з основних інструментів при виборі технології фармакотерапії і вакцинопрофілактики вірусних інфекцій. В охороні здоров'я його почали використовувати в кінці 70-х років, а як одну з основних характеристик медичних технологій його стали розглядати з середини 90-х років. Нині дедалі частіше говорять про необхідність ще більш активного його застосування при прийнятті рішень. У найбільш загальному вигляді модель аналізу альтернатив етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій показано на рис. 2.3.



Рис. 2.3. Універсальна модель аналізу альтернативних технологій етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії

Дерева альтернатив структурно являють собою прості направлені графи і є одними з перших та найбільш широко використовуваних фармакоекономічних моделей. Вибір альтернатив оснований на ймовірностях досягнення кожного з можливих результатів, які, як правило, отримують з ретроспективних клінічних

досліджень, метааналізу невеликих досліджень, даних епідеміологічних спостережень тощо. Дерево альтернатив може бути розбите на три компоненти: 1) вузол вибору альтернативи – формальне уявлення моменту часу, коли відбувається вибір між конкуруючими альтернативами; 2) альтернатива – набір певних дій або випадкових подій; 3) результати, які підтверджують ефективність або корисність вибору кожної дії або події. Очікуваний результат кожної альтернативи на основі дерева рішень визначають «усередненням» як суму добутків ймовірності проходження по одній гілці та результату цієї гілки. Ступінь невизначеності кожного результату виражається випадковою ймовірністю від нуля до одиниці, а результати подають у вигляді довільних значень.

Аналіз залежить від точної логічної структури дерева альтернатив. Вона має включати більшість можливих результатів, але зазвичай це є спрощеним уявленням реального світу. Прикладом використання дерев альтернатив є дослідження ефективності використання емпіричних противірусних препаратів, що показують їх якісну дію, а також надають змогу визначати групи осіб, які потребують нагальної специфічної терапії. У фармакотерапії та вакцинопрофілактиці вірусних інфекцій визначення оптимального вибору ґрунтується на порівнянні загальних витрат для кожної альтернативи з урахуванням поширеності етіологічних агентів вірусної інфекції. Такі моделі широко використовувались для аналізу ефективності попередньої діагностики грипу при призначенні противірусної терапії, а також вакцинопрофілактики РВІ [129, 187, 386, 399].

Перші роботи, присвячені економічному аналізу лабораторної діагностики, стосувалися її ефективності, і хоча вони були присвячені інструментальним методам досліджень, основні принципи аналізу застосовні й до лабораторної медицини. У 1999 році був проведений аналіз ефективності витрат на діагностику на основі побудованого дерева рішень та аналіз невизначеності з використанням довірчого інтервалу параметрів моделі. Деякі інші дослідження, хоча й опосередковано, показали, як результати лабораторних досліджень впливають на ефективність медичних втручань та догляду за хворим. Без сумніву, нові діагностичні технології повинні сприяти більш ефективним діям лікаря під час

лікування пацієнта. Крім того, вони повинні полегшити повторне використання системних ресурсів, що дозволяє економію витрат, при цьому ФА є пріоритетним для визначення нових економічно ефективних технологій для підвищення якості діагностичної та клінічної ефективності лабораторної діагностики. Стрімкий розвиток біомедичних технологій вимагає від керівників діагностичних центрів прийняття управлінських рішень щодо впровадження нових медичних технологій з обґрунтуванням того, як вигоди переважають витрати на нову технологію, у тому числі з точки зору медико-соціального благополуччя пацієнта [122, 182, 222].

Саме такий підхід віднедавна почали активно застосовувати у діагностиці інфекційних захворювань. Підтвердженням цьому служать роботи з економічного обґрунтування доцільності використання методів ПЛР у мультиплексному форматі. Так, переконливо доведено, що, попри відносно високу вартість методу мультиплексної ПЛР, її включення в алгоритм лабораторної діагностики респіраторних вірусів у хворих з НП є економічно обґрунтованим рішенням [13, 98, 113, 125, 204, 381].

Для фармакоеконімічного аналізу можливого прогнозу розвитку захворювання у групи пацієнтів найчастіше використовуються марковські моделі. У початковий період часу пацієнти перебувають у тому чи іншому клінічному стані, і протягом проміжку часу, названого марковським циклом, визначається ймовірність переходу з одного стану в інший. Марковський ланцюг – форма марковської моделі, в якій інтенсивність переходу з одного стану в інший є стаціонарною, тобто незмінною в часі.

Марковська модель може бути проаналізована кількома способами. Найчастіше використовують когортний підхід, коли гіпотетична група пацієнтів поміщається в той чи інший стан і простежується протягом всього часу моделювання. При цьому можна розрахувати, яка частина групи в певний момент часу перебуває в тому чи іншому стані та яка середня тривалість її знаходження в цьому стані.

Марковські моделі являють собою циклічні частково направлені графи та зазвичай є підґрунтям багатьох фармакоеконімічних моделей, що їх використовують для опису розвитку хронічних або гострих вірусних захворювань

у часі для певної групи осіб, наприклад, пацієнтів з НП, прогресуванням ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки тощо. Така модель охоплює певну кількість дискретних періодів часу («циклів») та описує два або більше взаємовиключних станів здоров'я з переходами між цими станами та відповідними ймовірностями переходів. Особи можуть залишатися у певному стані невизначений проміжок часу або перейти до іншого стану. Одним із можливих станів здоров'я є смерть або повне одужання – «поглинаючий стан».

В основі марковських моделей лежить «марковське припущення» про те, що ймовірність переходу «не має пам'яті», тобто не залежить від історії попередніх переходів. Крім того, ймовірність переходу між станами може залежати від часу, наприклад, для включення зростаючого ризику смерті з віком особи або ймовірності одужання з кожним проведеним днем у лікарні (напівмарковська модель).

Як і будь-яка модель, марковська модель – спрощення реального життя. Найбільш важливий аспект, який називають марковським припущенням, полягає у тому, що інтенсивність кожного переходу залежить тільки від безпосередньо попереднього стану і не залежить від усіх інших попередніх станів. Аналіз марковської моделі дозволяє визначити тривалість перебування пацієнтів у різних клінічних станах. У найбільш загальному вигляді процес переходу між станами здоров'я в моделі Маркова показаний на рис. 2.4. Смерть або одужання є абсорбуючим станом, що не допускає переходу в інші стани. Марковська модель може і не включати абсорбуючих станів, у цьому випадку її називають ергодичною.

В аналізі марковських моделей істотним моментом є дисконтування переваг (а в аналізі ефективності витрат – і вартості), що свідчить про більш високу значущість переваг і витрат у певний час порівняно з перевагами і витратами у віддаленому майбутньому.

Марковські моделі використовують, наприклад, коли вибір альтернативи залежить від стадії вірусного захворювання в минулому або окремих характеристик пацієнта. Так, у дослідженнях ефективності вакцинації проти РВІ у Франції дітей до 5 років з використанням марковської моделі було показано, що поточний показник покриття вакцинацією зменшує захворюваність до 9 % на рік,

а в разі подальшого проведення вакцинації цей показник зростає до 24 %, а кількість важких випадків захворювання, як показує інше дослідження, зменшується на 83 %. Дерево альтернатив було використано, щоб показати ефективність етіологічної діагностики фармакотерапії грипу [157, 312, 399].

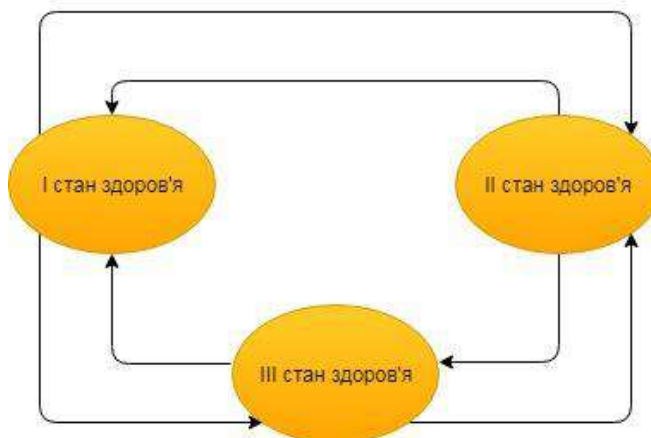


Рис. 2.4. Загальний вигляд переходу між станами здоров'я у марковській моделі

Математичне моделювання на основі марковських ланцюгів також використовували для оцінювання скринінгових програм для ВПЛ-інфекції. У контексті РШМ було проведено численні дослідження, які використовували за основу марковські моделі для подання природної історії розвитку РШМ та наслідків скринінгу, виявлення та лікування, а також оцінювання рентабельності різних технологій скринінгу. Було визначено ефективність витрати при розширенні інтервалів скринінгу ВПЛ-тесту патологій серед жінок з попередніми нормальними результатами цитології з використанням ДНК ВПЛ-тесту у поєднанні з ПАП-тестом для первинного скринінгу серед жінок старших за 30 років. Математична модель була використана для розроблення динамічних, залежних від віку технологій скринінгу, змінюючи кількість обстежень у різних вікових категоріях протягом життя [314, 399].

Очікується, що вакцинація проти ВПЛ-інфекції зменшить поширеність передракових патологій шийки матки. З уведенням вакцин для профілактики ВПЛ-інфекції використовувалися імітаційні моделі для оцінювання ефективності програм

вакцинації. Наприклад, оцінювалась ефективність потенційної вакцинації проти високоонкогенних штамів ВПЛ за допомогою марковської моделі природного розвитку РШМ. Досліджено альтернативні технології вакцинації з використанням чотиривалентної вакцини Gardasil проти ВПЛ та ефективність витрат на вакцинацію проти ВПЛ у жінок віком 35-45 років та було визначено ефективність витрат дев'ятивалентної вакцини з аналогією з чотиривалентною. Визначено вплив вакцинації проти ВПЛ на прогностичну цінність ПАП-тесту, з використанням моделювання популяцій з різними показниками поширеності захворювання [205].

У сучасну епоху «доказової медицини», яку можна визначити як «сумлінне, явне та розумне використання найкращих клінічних результатів у прийнятті рішень» у діагностиці та фармакотерапії вірусних інфекцій стали активно використовуватися прогностичні моделі. Клініко-прогностичні моделі можуть бути доказовою базою для спільного прийняття рішень, оскільки надають оцінки окремих ймовірностей, ризиків та вигод втручання. Вони поєднують ряд характеристик (наприклад, пов'язаних із пацієнтом, специфічністю вірусного захворювання та наданою фармакотерапією) для прогнозування діагностичного або фармакотерапевтичного ефекту. У дослідженні залежності ретроспективних даних та захворюваності було показано залежність цих даних для пацієнтів віком до 21 року [263, 329].

Загалом, клініко-прогностичні моделі є цінними для медичної практики та дослідницьких цілей. У сфері охорони здоров'я вони можуть допомогти спрямувати профілактичні та фармацевтичні втручання на осіб, які мають відносно високий ризик наявності та розвитку вірусного захворювання. У медичній практиці прогностичні моделі можуть інформувати про ймовірність ефективності етіологічної діагностики або фармакотерапії. Деякі з таких моделей можуть бути достатньо дієвими порівняно з іншими моделями, а також експертними оцінками [266].

Прогнози можуть бути корисними для оцінювання ймовірності наявності збудників вірусного захворювання. Якщо ймовірність відносно висока, призначення відповідної фармакотерапії є методом вибору, якщо ймовірність низька, фармакотерапія не призначається, а діагностика стає необхідною.

Прогнозування також можна розглядати як взаємодію різних характеристик предикторів. Предиктори можуть бути пов'язані з особою (наприклад, демографічні, поведінкові, психосоціальні), вірусним захворюванням (наприклад, клінічні прояви, наявність вірусного збудника тощо) та застосованою фармакотерапією (рис. 2.5).

У дослідженні клініко-діагностичних моделей найбільшу увагу традиційно отримували безперервні результати прогнозування, особливо при використанні лінійної регресії як еталонної статистичної моделі. Безперервні результати досить поширені в медичних, епідеміологічних та економічних дослідженнях, але не так часто розглядаються при побудові діагностичних моделей наявності вірусної інфекції, наприклад грипу [181, 266, 280].



Рис 2.5. Прогнозування ефективності фармакотерапії як синергетична модель різних клініко-лабораторних показників

Регресійна модель є гнучкою, оскільки вона може включати категоріальні і безперервні предиктори, нелінійні перетворення й умови взаємодії між іншими. Численні принципи лінійної регресії також застосовують для логістичної регресії, яка є прикладом узагальненої лінійної моделі. Як і в лінійної регресії, бінарний результат подають його ймовірністю, пов'язаною з лінійною комбінацією предикторів з коефіцієнтами регресії з використанням логістичної функції.

Крива операційних характеристик, або ROC-крива, є критерієм клініко-прогностичної моделі, що використовує бінарну класифікацію та відображає співвідношення частки об'єктів як правильно класифіковані, оскільки вони мають ознаку, і частки об'єктів, що не мають ознаки, але помилково класифіковані як такі, що мають ознаку, з варіюванням заданого порогу вирішального правила класифікації [61, 70].

Дослідження епідемічного процесу вірусного захворювання має декілька складових та визначається переходом частини сприйнятливих осіб до стану інфікованих. Якщо особа інфікована, то починається латентний період, за яким слідує інфекційний, коли особа стає заразною для інших осіб. Довжина латентного періоду може варіювати від декількох днів (грип) до десятиліть (ВПЛ-інфекція). Заключним етапом є вихід з інфікованого стану через одужання або смерть. Різні стадії захворювання також починаються з моменту інфікування. Перша стадія захворювання – інкубаційний період, зазвичай триває до настання заразного, а потім симптоматичного періоду. Тим не менше, деякі інфекції можуть перебігати безсимптомно. Хоча мета фармацевтичного втручання, зрештою, полягає у зменшенні тягара вірусного захворювання, а не інфекції, необхідно враховувати незареєстровані випадки (як безсимптомні, так і симптоматичні), оскільки вони сприяють передаванню збудника вірусної інфекції, а отже, впливають на наслідки втручання. Одним із таких прикладів є пандемія грипу 2009 року, коли офіційна статистика кількості випадків захворювання була меншою за рахунок безсимптомних випадків та природного імунітету в популяції. Особа, яка одужує після перенесеного захворювання, може отримати природний імунітет. Більшість епідеміологічних моделей не розглядають детальних біологічних механізмів імунної відповіді, але натомість роблять одне з декількох припущень про природний імунітет та структуру моделі. Прямі лінії на рис. 2.6 показують рух осіб між групами в різних станах здоров'я, тоді як пунктирні лінії вказують на зворотний вплив інфікованих осіб на загальну захворюваність [149].

Недосконалість епідеміологічних моделей, з огляду на динаміку епідемічного процесу вірусних інфекцій, пов'язана із затримкою, яка зменшує

швидкість, з якою поширюється захворювання в популяції. Це також може стосуватися фази, коли особа є заразною, але не має симптомів, що може бути важливим, якщо особи, як очікується, змінюють інтенсивність контактів після появи симптомів.

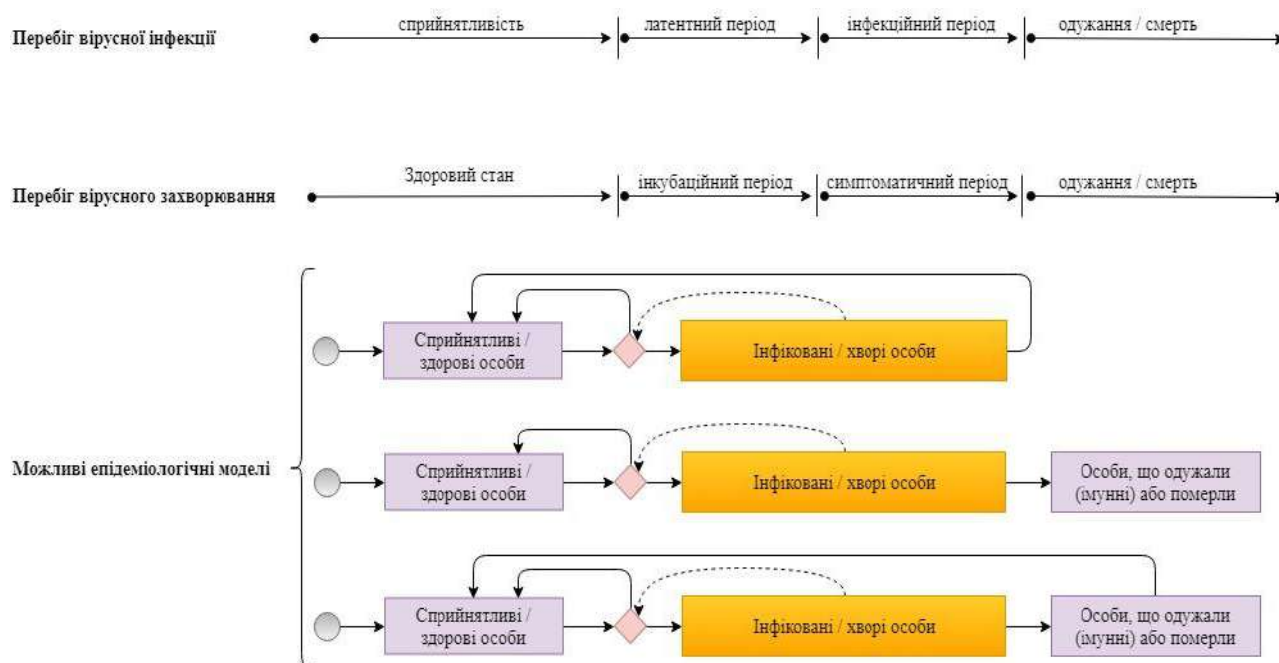


Рис. 2.6. Природний розвиток вірусної інфекції та вірусного захворювання разом із можливими епідеміологічними моделями

Розвиток природного імунітету моделюється з урахуванням ефективності витрат на втручання. Втручання, таке як вакцинація населення проти інфекції, матиме великий ефект і, отже, найбільш економічно ефективно в моделі, де природний імунітет сприяє появі осіб, які вже стійкі до інфекції і, отже, не можуть отримати вигоду від імунізації. Часто моделі обирають з огляду на відсутність даних про формування та збереження імунітету.

Зазвичай методи аналітичного моделювання включають дискретні та безперервні моделі, їх широко використовують у сфері прийняття управлінських рішень та аналізу ефективності витрат. Однак ці підходи можуть мати обмеження, які унеможливають їх використання для вирішення багатьох медичних проблем.

Такі моделі, як правило, не враховують взаємодію між окремими особами, наприклад, у передаванні збудника вірусного захворювання. У результаті ці моделі можуть іноді недооцінювати переваги медичних втручань, ігноруючи непрямі ефекти. Наприклад, вакцинація проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) може знизити інтенсивність передавання збудника інфекції – перевага, яку має бути враховано при оцінюванні ефективності програми вакцинації. Аналогічно, антиретровірусна терапія ВІЛ-інфікованих осіб може також зменшити вірусне навантаження та передавання вірусу неінфікованим особам (тобто лікування як захід профілактики). Таким чином, традиційні методи моделювання не можуть бути застосовні в багатьох складних ситуаціях або обмежені для вивчення реальних проблем, особливо з урахуванням гетерогенності осіб [140, 274, 286, 382].

Агентне моделювання (АМ) є відносно новим методом, який долає деякі з обмежень інших методів, що зазвичай використовуються для економічного аналізу, якими є лінійність, однорідність і стаціонарність. Агенти в АМ є автономними суб'єктами, які взаємодіють один з одним і з навколишнім середовищем. Агентне моделювання забезпечує індуктивний («знизу-вгору») підхід, тобто поведінка на індивідуальному рівні визначає поведінку системи [211].

Навколишнє середовище забезпечує простір для взаємодії між агентами. Усі агенти діють у межах свого середовища, а також можуть взаємодіяти із навколишнім середовищем. Навколишнє середовище може включати пасивні об'єкти, такі як дороги або повітряний транспорт для подорожування агентів у їх середовищі, або активні об'єкти, що надають агентам необхідні ресурси, наприклад, охорону здоров'я.

Однією з найбільш важливих і унікальних характеристик АМ є те, що воно описує виникнення явищ, які є результатом взаємодії окремих осіб. За визначенням, явище, що виникає, розвивається непередбачуваним чином. Ключове питання – характер динаміки системи: поведінки агентів та характеристик їх навколишнього середовища. Наприклад, яким чином рішення про вакцинацію або обмеження контактів на індивідуальному рівні під час сезону

грипу впливає на загальну захворюваність населення. Моделювання поведінки на рівні окремих осіб та їх взаємодії дозволяє дослідити динаміку системи в цілому. Іншими прикладами є зниження ризикованої поведінки використання презервативів та їх вплив на поширення ВІЛ-інфекції в популяції; як дотримання індивідом добровільного карантину може вплинути на епідемію лихоманки Ебола. Система характеристик є не просто сумою властивостей окремих осіб, а залежить від взаємодії між ними [178, 245, 366].

Впровадження імунізації привело до статистично значущого скорочення рівня захворюваності на РВІ, що, безсумнівно, свідчить про формування популяційного імунітету при імунізації населення. Зважаючи на важливість непрямого ефекту ротавірусних вакцин була розроблена математична модель ефективності вакцинації проти РВІ, яка показала зменшення рівня важких форм ротавірусного гастроентериту на 55–100 %. Також було проведено моделювання, в яких порівнюються ефективність вакцинації порівняно з технологією «нічого не робити» [139, 186, 352, 381].

На основі розробленої моделі економічної ефективності було визначено, що впровадження масової вакцинації проти РВІ в РФ дозволить попередити щорічно в середньому 1394 звертань за амбулаторною допомогою з приводу ротавірусного гастроентериту, а також 686 випадків госпіталізації в розрахунку на 10 тис. вакцинованих немовлят. Моделювання показало, що за умови високого рівня охоплення профілактичними щепленнями (95 % новонароджених осіб) вдасться знизити витрати, пов'язані з РВІ, протягом перших 10 років від початку кампанії вакцинації на 45,31 млрд руб., з яких 18,98 млрд руб. – витрати на амбулаторні випадки РВІ, 26,33 млрд руб. – на випадки РВІ, що потребували госпіталізації. В цілому зекономлені витрати бюджету Міністерства охорони здоров'я складуть 20,04 млрд руб., а попереджені непрямі витрати – 25,27 млрд руб [87].

Схеми вакцинації проти РВІ ґрунтуються на результатах, отриманих на базі рандомізованих клінічних досліджень, які оцінюють ефективність вакцини на індивідуальному рівні. Коли стануть доступними дані про реальну ефективність,

можуть виникнути питання про те, чи є початкова схема вакцинації найбільш підходящою для досягнення максимальної користі в умовах обмежених доступних ресурсів охорони здоров'я. Вплив зміни кількості доз вакцини й економічний ефект такої зміни в умовах обмеженого бюджету вакцинації може бути досліджено за допомогою побудови математичних моделей [394].

На сьогодні розроблені три математичні моделі вакцинопрофілактики РВІ зі стандартизованими параметрами: POLYMOD, Roxanne і CoRoVa. Модель POLYMOD була розроблена в контексті проекту Європейського Союзу з аналогічною назвою за участі аналітиків з медичних закладів Бельгії, Фінляндії, Франції та Нідерландів і ґрунтується на характері епідеміологічного процесу РВІ та економічної ефективності вакцинації у п'яти країнах: Бельгії, Англії, Уельсі, Фінляндії та Нідерландах. На відміну від більшості стаціонарних моделей оцінки ефективності вакцинопрофілактики, у структуру моделі було явно включено зниження вакцинного імунітету. Крім того, були опубліковані інші моделі, орієнтовані на конкретні країни. Модель Roxanne була розроблена як дерево прийняття рішень із включенням марковських циклів. Вона була реалізована в Microsoft Excel 2007 з використанням Visual Basic і включала модулі оцінювання ефективності витрат і впливу на бюджет. Спочатку модель була параметризована з використанням даних із Франції, але дозволяє використовувати аналогічні дані з будь-якої країни. Подібні моделі було використано для оцінювання ефективності (як економічної, так і загалом) вакцинації [183, 238, 274, 307, 376, 429].

Окрім оцінювання ефективності вакцинації, модель дозволяє порівнювати різні схеми вакцинації. Очевидно, що результати такого аналізу головним чином залежать від точних характеристик і властивостей, що застосовуються для схем вакцинації двома та трьома дозами. Модель Roxanne дозволяє проводити всеохоплюючий ймовірнісний аналіз чутливості, використовуючи надбудову At Risk для Excel. Особливість моделі Roxanne полягала в явному включенні в моделювання захисту від важких випадків РВІ при грудному годуванні. Модель CoRoVa була розроблена для Нідерландів і націлена на досягнення консенсусу

між різними групами аналітиків, які раніше працювали над оцінкою рентабельності вакцинації проти РВІ. В Excel була розроблена модель з урахуванням вікової структури, яка включала часовий горизонт у п'ять років з часовими циклами в один місяць для дітей віком від одного року. Результати моделювання були класифіковані за ступенем важкості: ті, що потребують консультацій сімейних лікарів і / або госпіталізації, внутрішньо-лікарняні інфекції та летальні випадки. Особливостями моделі є можливість включити зниження імунітету, захист материнських антитіл проти інфекції при годуванні груддю і популяційний імунітет. Тим не менше, модель не є динамічною та ґрунтується на стаціонарних середніх значеннях параметрів. Аналогічно до моделі Roxanne модель CoRoVa також використовувала програмне забезпечення At Risk для проведення ймовірнісного аналізу чутливості [163, 240, 264, 307, 309, 376].

Незважаючи на відмінності в підходах, результати моделювання економічної ефективності були досить схожими. Відмінності між результатами економічної ефективності моделювання (тобто між вартістю вакцинації та отриманими вигодами), які у наш час вивчаються, пов'язані з п'ятьма аспектами моделей:

- з багатокоординуваним характером моделі POLYMOD, яка є зручною під час роботи з охопленням вакцинацією (і, відповідно, враховує витрати на вакцинацію, а також попереджені випадки захворювання);
- із впливом на ефективність різних схем вакцинації в моделі CoRoVa;
- із припущенням про розподіл випадків за рівнем важкості в межах однорічних вікових груп у моделі Roxanne;
- з можливістю моделювання повторних епізодів РВІ і / або епізодів з багатократними проявами захворювання (наприклад, прогресуюча від легкого до важкого ступеня) і використання в галузі охорони здоров'я.

Відмінності між моделями в окремих питаннях економічної ефективності можуть бути пов'язані з їх деякими конкретними загальними характеристиками щодо охоплення й ціноутворення, а також зменшення ефективності різних схем вакцинопрофілактики. Аналіз чутливості показав, що економічна ефективність

вакцинації проти РВІ вкрай чутлива до вартості вакцини й кількості летальних випадків. Використання цих моделей часто пов'язане з їх складністю і труднощами для адекватного їх розуміння. Однак для подальшої роботи важливо проаналізувати такі динамічні моделі, враховуючи їх основну перевагу включення динаміки епідеміологічного процесу РВІ, включаючи ефект популяційного імунітету і потенційні вікові зсуви у структурі епідеміологічного процесу. Крім того, відмінності в рівнях охоплення вакцинацією між країнами з високим, середнім і низьким рівнем доходів мають бути проаналізовані з використанням динамічних моделей, враховуючи різні впливи рівнів охоплення вакцинацією. Три описані моделі, були в основному розроблені для країн з високими доходами, але для країн третього світу, в яких рівень доходу на душу населення доволі низький, також було розроблено динамічні моделі [129, 147, 376, 343, 407].

Розроблення технологій фармацевтичних втручань може зменшити очікувану кількість хворих, смертність та кількість госпіталізацій, спричинених грипом. Вона включає використання математичних та імітаційних моделей поширення грипу та інших ГРВІ. Ці моделі також можуть представляти технології фармацевтичного втручання (наприклад, вакцинація) для оцінювання впливу цих технологій на поширення захворювання. У результаті можна порівняти базовий сценарій (тобто без технології втручання) та сценарії з технологією втручання. Встановлено кілька критеріїв, які роблять епідеміологічні моделі грипу придатними для оперативного прийняття рішень. По-перше, вони повинні включати епідеміологічні спостереження в режимі реального часу для побудови точної епідеміологічної моделі. Моделювання поведінки населення на індивідуальному рівні є важливою складовою для вибору технологій втручання на популяційному або індивідуальному рівнях, здатною описувати велику кількість населення [357].

Так, було розроблено епідеміологічну модель для описання спалаху грипу H1N1 у 2009 році, але вона виявилась занадто складною для аналізу. Використання епідеміологічної моделі дозволило описати процес поширення пташиного грипу (H5N1) в Аризоні [430].

Епідеміологічна модель захворюваності на грип з урахуванням сезонності була використана для прогнозування пандемії грипу H1N1 у 2009 році з використанням даних Центру з контролю і профілактики захворювань США. Ця модель розглядала велику цільову аудиторію (населення США), але подібно до інших досліджень вона не брала до уваги неоднорідність населення [400, 430].

В іншій роботі брався до уваги антигенний дрейф вірусів грипу, що було покладено в основу епідеміологічної моделі, яка передбачала втрату стійкості до циркулюючого штаму вірусу через кілька років [210].

Існують роботи, присвячені моделюванню захворюваності на грип та інші ГРВІ з урахуванням формування часткового імунітету або серед різних вікових груп населення [191, 273, 317].

Останні дослідження ретроспективних даних пандемій грипу дозволяють припустити, що більшість смертей значною мірою були викликані ускладненнями, асоційованими із вторинними бактеріальними інфекціями, найбільш поширеним з яких є бактеріальна негоспітальна пневмонія. На основі цього було запропоновано математичну модель виникнення вторинної бактеріальної інфекції після перенесеного грипу. У такій моделі було враховано групи осіб, інфікованих вірусом грипу, та групи осіб з ускладненнями бактеріальної етіології. Запропоновано також іншу модель, яка однаково враховує особливості як вірусної, так і бактеріальної інфекції. У моделі враховувалися безсимптомні та симптоматичні випадки захворювання, одночасне або послідовне інфікування вірусом грипу та бактеріальними інфекційними агентами. Між тим складність моделі обмежує її практичну здатність. Інші дослідження припускають, що існує затримка в часі між двома досліджуваними захворюваннями [138, 179, 249].

Щоб проаналізувати дані захворюваності РСВ-інфекцію у медичних закладах та на популяційному рівні, були застосовані методи статистичного моделювання [227].

Відомі ймовірнісні моделі, що їх застосовують для прогнозування можливих переваг вакцинації проти грипу для зменшення захворювання на негоспітальну

пневмонію серед дорослих осіб з використанням стохастичних моделей, які дозволяють отримати найбільш ймовірні оцінки ефективності вакцинації проти грипу та НП на основі різних припущень та невизначеностей у кількох факторах, що впливають на ефективність фармацевтичних втручань [383].

Ефективність вакцинації проти сезонного грипу залежить від багатьох факторів, включаючи інфекційність, патогенність та вірулентність сезонних штамів вірусу грипу, вікової групи або наявності супутніх захворювань. Концепцію ефективності вакцинації та кількості випадків захворюваності, яких можна уникнути, поєднали два опубліковані дослідження [205, 359, 360].

Динаміка поширення респіраторних інфекцій вимагає розуміння епідеміологічних моделей для прогнозування наслідків заходів громадського здоров'я, спрямованих на контроль за захворюванням грипу та інші ГРВІ. Витрати на вакцинацію проти грипу були оцінені для багатьох країн, методи оцінювання та вартість заходів контролю були різними у кожній країні. Опубліковані дослідження забезпечують методи аналізу витрат та враховують прямі (госпіталізація або вакцинація) та непрямі (втрата працездатності) витрати у разі захворювання, порівнюючи їх з різними сценаріями, такими як рівень охоплення вакцинацією. Інші заходи контролю передбачають інженерні підходи (приміром, вентиляція, високоефективна фільтрація твердих частинок та ультрафіолетове опромінення), засоби індивідуального захисту (наприклад, маски для захисту дихальних шляхів) та втручання з огляду на з громадське здоров'я (ізоляція та гігієна рук). Таким чином, актуальним є аналіз економічної ефективності потенційних заходів контролю. Використання аналізу економічної ефективності допоможе більш ефективно використовувати медичні ресурси, і це має бути частиною комплексної технології. Аналіз ефективності витрат у сфері охорони здоров'я включає ідентифікацію усіх відповідних альтернативних видів використання ресурсів разом з оцінюванням очікуваних результатів у сфері охорони здоров'я, отриманих у результаті впровадження цього ресурсу [212, 132, 148, 411].

У роботі [385] було розроблено модель оптимізації вакцинопрофілактики грипу з використанням географічного розподілу поштових індексів на основі поштових індексів. За поштовим індексом було визначено зони для оптимізації розподілу противірусних препаратів серед населення [169].

Для розроблення відповідної політики у сфері охорони здоров'я важливе значення мають точні економічні оцінки витрат на лікування грипу. Стандартні показники соціальних витрат на лікування грипу зазвичай не містять витрат на захворювання, пов'язані із грипом, для яких грип не є діагнозом, та у випадку відпустки у зв'язку з хворобою.

Врахування витрат на охорону здоров'я у зв'язку із захворюваннями, пов'язаними із грипом, може збільшити загальні витрати приблизно на 30 %, а включення витрат на відпустку через захворювання може збільшити загальні витрати на 40 %. На підставі цих даних можна зробити висновок, що вакцинація від пандемічного грипу може бути економічно ефективною навіть за низьких показників охоплення вакцинацією [427].

Під час майбутніх пандемій, щоб знизити кількість захворювань та запобігти тяжким наслідкам, може бути важливим своєчасне та ефективно фармацевтичне забезпечення противірусними препаратами. Оптимізаційні моделі можуть бути інструментом планування та ефективного розповсюдження препаратів серед цільових груп, таких як малозабезпечені, високоризикові або різні за віком категорії населення. Цей інструмент також сприятиме швидкому та адаптивному прийняттю рішень під час пандемії, якщо окремий регіон потребує додаткових поставок або змінюється структура населення. Як і в багатьох дослідженнях з оптимізації, загальна ідея може бути такою ж цінною, як і сам інструмент оптимізації [385].

Для країн, що мають потенціал і ресурси для моделювання економічної ефективності різних технологій профілактики, порівняльний аналіз може допомогти в розробленні нових чи виборі наявних моделей для підтримки прийняття рішень на національному рівні. Таким чином, наявні моделі вимагають

адаптації до регіональних умов. Різні моделі дають аналогічні оцінки економічної ефективності, що підтверджує – вибір моделі може бути не настільки важливим, як вибір припущень і значень параметрів для включення в цю модель. Донедавна ВООЗ рекомендувала технологію добровільного консультування і тестування ДКТ на ВІЛ-інфекцію в регіонах з помірною її поширеністю та цілеспрямоване тестування осіб з субклінічними та клінічними симптомами ВІЛ-інфекції у регіонах концентрованих епідемій. Поширення ВІЛ-інфекції у більшості країн за межами африканського регіону на північ від Сахари зосереджене у ключових групах ризику, у тому числі серед чоловіків, що мають статеві контакти з чоловіками (ЧСЧ), споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), а також жінок-робітниць секс-бізнесу (ЖСБ). У країнах Африки на південь від Сахари тестування на ВІЛ, навпаки, рекомендовано з охопленням всього населення через високу поширеність інфекції. Нещодавно оновлені рекомендації ВООЗ пропонують тестування в медичних установах, що обслуговують населення, яке належить до груп ризику. Ці принципи також йдуть на крок вперед, рекомендуючи поєднання звичайних і цільових технологій діагностики в моделях охорони здоров'я з огляду на регіональну епідеміологічну ситуацію та наявні ресурси для забезпечення однакового доступу до тестування, консультування та інших медичних послуг, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією [156, 185, 239, 246].

За останнє десятиліття у деяких регіонах з концентрованою епідемією ВІЛ-інфекції/СНІДу вже почали переглядати існуючі рекомендації до тестування. Рутинне тестування у деяких країнах було визнане прийнятним та ефективним, у тому числі в Аргентині, Іспанії та Великобританії. Між тим, дослідження, проведене в США, показало лише помірні успіхи у виявленні нових випадків захворювання, здебільшого на пізніх стадіях при впровадженні загального скринінгу на ВІЛ у відділеннях невідкладної допомоги. Проте дослідження на основі економічного моделювання вказують на те, що плановий діагностичний скринінг є економічно ефективним з зору огляду на отримання додаткових якісних років життя ВІЛ-інфікованої особи, хоча його ефективність

істотно залежить від рівня поширеності та припущень при побудові математичної моделі. Рекомендації та протоколи щодо тестування на ВІЛ в деяких країнах з концентрованою епідемією вже набули чинності. Наприклад, Цільова група США з профілактики нещодавно рекомендувала діагностичний скринінг всього населення в цілому, який був впроваджений Центром з контролю і профілактики захворювань у 2006 році. Планове тестування рекомендується у Великобританії для будь-яких медичних установ з показником поширеності ВІЛ-інфекції вище 0,2 % [255, 279, 321, 367, 373, 374].

Економічно-математичним моделям розподілу ресурсів в галузі боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом у минулому приділялось недостатньо уваги. Відомі моделі були зосереджені переважно на специфічній фармакотерапії, а не на технології діагностичного скринінгу. Серед таких моделей розподілу ресурсів виділяють моделі на основі часових рядів, детерміновані нелінійні епідеміологічні моделі, а також стохастичні агентні моделі. На відміну від моделей на основі часових рядів, епідеміологічні моделі відображають нелінійний характер поширення ВІЛ-інфекції і можуть враховувати зміни рівня захворювання через можливе впровадження технологій діагностичного скринінгу. Стохастичні агентні моделі є більш складними і можуть бути використані під час вивчення ефективності комбінованих технологій [135, 136, 162, 185, 293].

Математичне моделювання застосовують для аналізу технологій діагностичного скринінгу на ВІЛ-інфекцію з точки зору економіки охорони здоров'я для оцінювання економічної ефективності таких технологій. Фармакоекономічне моделювання було використано для визначення оптимального охоплення тестуванням на ВІЛ-інфекцію для груп високого ризику. Стохастичне моделювання виявило, що при поточному охопленні тестуванням ЧСЧ у Новому Південному Уельсі збільшення охоплення ВААРТ лише незначно зменшить захворюваність на ВІЛ-інфекцію, проте збільшення охоплення діагностичним скринінгом і його частоти, ймовірно, матиме більший вплив на захворюваність у країнах з більш низьким рівнем охоплення тестуванням. Наприклад, використано просту модель, що

не враховує динаміки захворювання, для оцінювання економічної ефективності різних рівнів використання діагностичного скринінгу серед груп високого ризику в США, і виявлено, що рівень тестування, рекомендований центрами з контролю і профілактики, є занадто консервативним, а збільшення охоплення діагностикою є економічно ефективним для всіх груп ризику [145, 242, 303].

Для визначення потенційних змін у поширеності ВІЛ-інфекції в Сіетлі використали нелінійну модель, дослідивши впровадження швидких тестів на ВІЛ у домашніх умовах як альтернативу діагностики ЧСЧ в клініках. Було виявлено, що поширеність ВІЛ-інфекції за такого сценарію буде зростати, навіть із більшим у домашніх умовах охопленням діагностикою, оскільки період виявлення ВІЛ-інфекції в таких умовах становить 90 днів, на відмінну від 15 хвилин для тестування на ВІЛ у клініці [281].

Відносна ефективність випадкового діагностичного скринінгу на ВІЛ-інфекцію була проаналізована з використанням математичної моделі на основі диференціальних рівнянь, що описують інтенсивність інфікування та прогресію захворювання. За такою моделлю щойно інфікованих осіб відносять до одного з декількох епідеміологічних класів з певним рівнем інфекційної активності, що відображає зміну ризикованої поведінки у популяції. Поширення захворювання за такою моделлю підтримують суперрозповсюджувачі, які часто практикують поведінку високого ризику. Субпопуляції інфікованих осіб проходять через різні клінічні стадії захворювання з різним рівнем інфекційної активності, які уособлюють гостру, латентну стадії та стадію СНІДу. Автори вважають, що відстеження контактів є більш ефективним у боротьбі з поширенням ВІЛ-інфекції, якщо динаміка відповідає моделі різної інфекційної активності. Проте випадковий скринінг є більш ефективним, якщо динаміка поширення ВІЛ-інфекції відповідає моделі поетапної прогресії захворювання [265].

Висновки до розділу 2

1. Показано, що лавиноподібне зростання фармацевтичного ринку, поява нових витратних медичних технологій, збільшення потреби в медичній допомозі, пов'язане зі старінням населення, погіршенням екологічної ситуації, підвищенням ефективності діагностичних технологій зумовлюють необхідність розробки фармакоекономічних критеріїв вибору технологій фармакотерапії та вакцинопрофілактики, які мають ґрунтуватися на принципах доказової медицини та експертних оцінках. Визначено, що у наш час одним із найбільш широко рекомендованих методів проведення фармакоекономічного аналізу є моделюючі дослідження, які дозволяють швидко отримати необхідні результати і не вимагають значного обсягу фінансових витрат, а надійність таких досліджень забезпечується, насамперед, адекватним вибором клініко-лабораторних та епідеміологічних даних, покладених в їх основу.

РОЗДІЛ 3

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

3.1 Мультикритеріальний аналіз медичної ефективності технології етіологічної діагностики вірусних інфекцій

Інновації останніх років в етіологічній діагностиці вірусних захворювань (серед яких технології на основі імунохроматографічного аналізу, молекулярно-біологічні технології, використання біочипів та інші) показали позитивні діагностичні та клінічні результати, що має важливе значення для вдосконалення системи охорони здоров'я. Чітке та обґрунтоване визначення етіологічних агентів вірусних захворювань стало невід'ємною частиною поліпшення якості доказової бази медичних втручань, результатів лікування та підвищення працездатності пацієнтів. Серед молекулярно-біологічних методів найбільшого визнання у світі набув метод ПЛР, в основі якого лежить принцип багатократного збільшення кількості копій специфічної ділянки ДНК. До переваг методу ПЛР відносять дуже високий рівень чутливості та специфічності тест-систем, швидкість отримання результату і можливість використання для виявлення збудника різноманітного біологічного матеріалу від хворої людини (кров, сироватка крові, мазки, змиви, біопсійний матеріал тощо). Широкому впровадженню ПЛР у практику охорони здоров'я України, безумовно, сприяє спрощення технологічних підходів до проведення молекулярно-біологічних досліджень та можливість постійного підвищення професійного рівня виконавців [24, 33, 61, 96].

В Україні діагностика вірусних захворювань із застосуванням швидких тестів (ШТ), відома як «лабораторія в кишені», успішно впроваджується в медичну практику охорони здоров'я населення впродовж останніх десяти років. Значного практичного досвіду роботи із ШТ у нашій країні набули

лікарі-інфекціоністи, педіатри, акушери-гінекологи, дерматовенерологи, сімейні лікарі, лікарі швидкої та невідкладної медичної допомоги [23, 96, 119].

Високий попит на медичні технології значною мірою обумовлений прагненням якомога раніше виявити та мінімізувати наслідки наявної вірусної інфекції. Значна частина такого попиту на медичну допомогу залежить від проведення лабораторних досліджень. Разом із інструментальними, загальноклінічними та біохімічними дослідженнями етіологічна діагностика може становити значний відсоток витрат на охорону здоров'я [30, 96].

На відміну від досліджень у сфері кардіології, внутрішньої медицини, сімейної практики тощо, нині майже немає робіт, які стосуються механізмів визначення ефективності витрат, пов'язаних з етіологічною діагностикою вірусних інфекцій. Нещодавно лікарі та завідувачі вірусологічними лабораторіями вважали, що досягнення максимальної чутливості та специфічності діагностичних тестів (тест-систем) є достатніми критеріями для вибору інструменту дослідження. З огляду на сучасні тенденції реформуванні системи охорони здоров'я України, аналіз ефективності етіологічної діагностики вірусних інфекцій має бути оснований на формалізованих підходах до прийняття управлінських рішень з огляду на її рентабельність та ефективність [96].

У сучасній лабораторній діагностиці вірусних інфекцій сьогодні застосовують як прямі, так і непрямі методи. До прямих відносять методи, які дають можливість виявити сам збудник, його геном або антигени безпосередньо у клінічному матеріалі, відібраному від хворої особи з урахуванням патогенезу вірусної інфекції. Наприклад, єдиним прямим методом, який дає змогу візуально виявити парвовірус В19 у клінічному матеріалі – електронна мікроскопія (ЕМ), за допомогою якої можна виявити збудник у пробах, провести його індикацію та вивчити морфологію вірусних частинок. До прямих належать молекулярно-біологічні методи, що дозволяють виявити геномну нуклеїнову кислоту. За допомогою ПЛР-діагностики можливе виявлення геному збудника, починаючи з 3-6 діб від моменту інфікування, а також в період «серологічного вікна».

Застосування методу ПЛР є пріоритетним у той період, коли сероконверсія ще не відбулась. Перевагами методу є не тільки високі показники чутливості та специфічності, але й відтворюваність, експресність виконання, широкий спектр і малий об'єм досліджуваного матеріалу, автоматизація етапів проведення ПЛР-діагностики та обліку результатів із можливістю їх відеодокументування. Наприклад, виявлення ДНК парвовірусу В19 свідчить про наявність збудника в організмі. До прямих методів також відносять метод ІФА, призначений для виявлення антигену збудника [2, 20, 60, 61, 71, 86, 96].

Непрямі методи віддзеркалюють реакцію макроорганізму на збудник на різних стадіях перебігу інфекції, даючи змогу визначити специфічну імунну відповідь (імуноглобуліни класів IgM, IgA, IgG) на вірусну інфекцію. Вони мають велику діагностичну значущість для визначення гострої інфекції у пацієнта, для з'ясування імунного статусу вагітних та для жінок під час планування вагітності, а також для ретроспективного визначення серопозитивної частки населення. Широкого застосування набув сьогодні ІФА, який дає змогу виявити антитіла класів IgM та IgG, а його результати можуть бути представлені в якісному та кількісному форматах. Виявлення IgG-антитіл у сироватці крові свідчить про період реконвалесценції або раніше перенесену інфекцію та наявність постінфекційного імунітету. З метою з'ясування стадії захворювання можливе використання імуноблотингу. Це високоспецифічний і високочутливий якісний тест для виявлення та ідентифікації *in vitro* антитіл до окремих білків вірусу [6, 96].

Інновації, направлені на спрощення діагностичних тестів – це інший підхід в діагностиці, що розширює можливості використання діагностичних тестів безпосередньо в місці надання медичної допомоги, як то в лікарні біля ліжка хворого, у кабінеті лікаря, в інших закладах охорони здоров'я та навіть у домашніх умовах. Такі технології демонструють свою цінність для поліпшення результатів лікування пацієнтів і підвищення якості життя, зменшення побічних ефектів лікування і зниження вартості медичної допомоги. Використання ШТ має бути вчасним, дослідження проведено належним чином згідно з інструкціями,

а інтерпретація результатів – тільки за умови спрацювання внутрішнього контролю якості. Є ще декілька факторів, які можуть негативно вплинути на результати лабораторних досліджень. Застосування будь-якої діагностичної технології, методу або алгоритму може мати низьку ефективність, а результати досліджень – бути невідповідними у разі неякісного виконання преаналітичного етапу дослідження. Насамперед йдеться про адекватний відбір клінічного матеріалу для дослідження, умов його транспортування і зберігання до проведення дослідження. Крім того, до факторів ризику відносять відсутність стандартизації збору даних і методів звітності та високу вартість отримання результатів. Оцінка результатів може бути сильно обмеженою розміром вибірки, відсутністю або неповнотою результатів діагностики в медичних картах пацієнтів, обмеженою здатністю їх використання без відповідних клінічних настанов. Із цих причин оцінювання впливу лабораторної діагностики на стан здоров'я пацієнта спирається частіше на проміжні результати, комп'ютерне моделювання, а також використання даних спостережень. Тим не менше, деякі тенденції повинні поліпшити можливості отримання очікуваних результатів лабораторної діагностики. Вони включають фактичні дані прийняття рішень, досягнення у сфері інтелектуального аналізу даних, розширення електронних систем і баз даних медичних записів, а також збільшення обсягів фінансування та пов'язаним з ними розвитком інфраструктури [23, 96, 158].

У 1919 році відомий швейцарський психіатр Ейген Блейлер у книзі «Аутичне недисципліноване мислення в медицині та як його подолати» сформулював основне правило для прийняття рішень у медицині в умовах невизначеності: «Ймовірності шкоди та користі медичних технологій мають бути збалансовані щодо їх вартості». Це точна формула і для прийняття оптимального рішення при виборі технологій діагностики на сучасному етапі. Такий підхід також обумовлює оптимальний вибір критерію ефективності або корисності для діагностичної технології чи методу, результати якого визначає експерт, що приймає рішення. Систематичне поєднання Блейлером корисності, шкоди

та їх ймовірностей зазвичай стосується економіки, оскільки саме вона є наукою про поведінку в ситуаціях, в яких люди повинні вибирати між недосконалими альтернативами в умовах певних обмежень. За останні 100 років економісти розробили безліч теорій про те, як люди приймають раціональні рішення – вони розрізняють ситуації, в яких наслідки дій є детермінованими, і ситуації, в яких природа «грає в кості». Економічні теорії прийняття рішень в умовах визначеності та невизначеності є універсальними і мають широке застосування. Так, саме медицина є однією з таких галузей, де економічні теорії прийняття рішень можуть бути використані особливо продуктивно. Застосування ФА у практиці лабораторної медицини обґрунтовано в тих випадках, коли виникає питання щодо порівняння двох і більше діагностичних технологій та вибору більш доцільної (прийнятної) технології лабораторної діагностики з урахуванням її ефективності та вартості [61, 99, 159].

Основними поняттями та визначеннями, які найчастіше використовують у ФА етіологічної діагностики вірусних інфекцій, є такі:

Технологія (метод) етіологічної діагностики – це сукупність дій, які спрямовані на визначення етіологічного агента інфекційного захворювання з використанням певних підходів та реагентів.

Алгоритм етіологічної діагностики – це послідовність дій лікаря-вірусолога для визначення етіологічного агента з використанням певної діагностичної технології.

Діагностична технологія – це сукупність запланованих дій, метою яких є ефективне використання наявних людських та фінансових ресурсів для визначення етіологічного агента інфекційного захворювання за певними діагностичними алгоритмами [95].

Аналітичні рівні оцінювання ефективності технологій етіологічної діагностики демонструють те, що ефективність на кожному більш низькому рівні є логічно необхідною, але не достатньою, щоб забезпечити ефективність на більш високих рівнях. Такі рівні являють собою:

- технічну якість;
- точність, чутливість, специфічність;

- вплив результатів діагностики на діагностичне мислення лікаря;
- вплив на клінічний менеджмент вірусного захворювання;
- вплив на соціальні витрати та вигоди.

Досягнення максимального ефекту від використання діагностичного тесту можливе за умови знаходження балансу між показниками трьох областей, що частково перетинаються та являють собою продуктивність методів етіологічної діагностики, особливості епідеміології вірусного захворювання, а також витрати (рис. 3.1) [96].

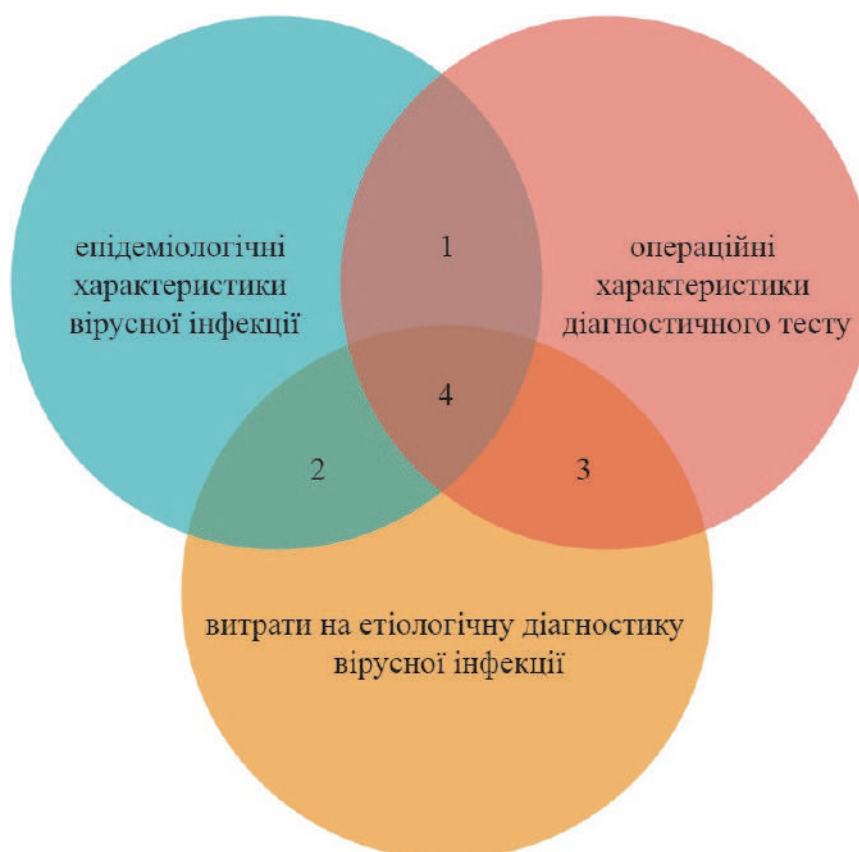


Рис. 3.1. Баланс показників продуктивності технології етіологічної діагностики, епідеміології вірусного збудника та витрат

Основними операційними характеристиками діагностичних технологій є чутливість, специфічність, відтворюваність, точність, контроль якості та час виконання. Більшість клініко-діагностичних лабораторій прагнуть максимізувати ці показники, тому іноді фахівці схильні фокусуватися тільки на них. Цей підхід

вважався достатнім у минулому, однак сьогодні бюджетні обмеження вимагають більш широкого погляду на проблему [18, 96].

Другою важливою областю є епідеміологічні характеристики вірусного захворювання, що визначаються поширеністю, наявністю клінічних симптомів, факторів ризику, в тому числі демографічних, поведінкових та клінічних. Перетин операційних характеристик етіологічної діагностики та епідеміології (1) визначає вимоги до терміну відбирання зразків та їх типу. Третьою основною областю є витрати на діагностику, включаючи вартість діагностичних тестів та інші витрати. Перетин області витрат на діагностику та епідеміологічних характеристик (2) визначає можливість профілактики захворювання. Перетин області витрат та продуктивності (3) визначає вимоги до обладнання, його пропускнуої спроможності, матеріальних засобів та відповідного кваліфікованого персоналу. Перетин всіх трьох областей визначає ефективність або корисність витрат (4). Така балансова модель для оцінювання сучасних діагностичних технологій особливо доречна для ідентифікації інфекційних агентів на основі ПЛР, лігазної ланцюгової реакції (ЛЛР), з використанням біочипів тощо. Оскільки така діагностика є достатньо витратною, то, звичайно, постає питання її рентабельності.

Критерії ефективності діагностичних технологій – їх операційні характеристики: чутливість, специфічність та багато інших показників, оснований на статистичному аналізі масивів даних клініко-лабораторних досліджень. Статистичний аналіз в етіологічній діагностиці вірусних інфекцій зокрема та в лабораторній медицині в цілому є одним з інструментів аналізу лабораторних даних, а також мовою, якою виражаються результати досліджень. Проте для практичного вірусолога необхідним є також динамічне удосконалення знань щодо деяких аспектів інтерпретації операційних характеристик ефективності діагностичних тестів та їх взаємозв'язок.

Оцінювання ефективності різних діагностичних технологій спирається на декілька операційних характеристик, оснований на статистичному аналізі та

об'єднаних у три групи, що визначають діагностичну (або аналітичну) точність, клінічну точність та клінічну корисність (табл. 3.1) [72, 406].

Таблиця 3.1

**Операційні характеристики етіологічної
діагностики вірусних захворювань**

| <i>Діагностична точність</i> | <i>Клінічна точність</i> | <i>Клінічна корисність (клінічна ефективність)</i> |
|--|---|--|
| <i>Визначення:</i> Здатність лабораторного тесту точно і надійно визначати етіологічний агент захворювання, його штам або генотип | <i>Визначення:</i> Здатність лабораторного тесту виявляти і прогнозувати патологічні стани, пов'язані з етіологічним агентом захворювання та значенням діагностики для прийняття лікувальних рішень. | <i>Визначення:</i> Баланс витрат та вигід, пов'язаних із використанням лабораторного тесту в рутинній клінічній практиці; корисність і цінність інформації, яку надає етіологічна діагностика |
| <i>Операційні характеристики:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Діагностична чутливість. • Діагностична специфічність. • Точність. • Відтворюваність. • Надійність | <i>Операційні характеристики:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Діагностичний спектр. • Позитивна прогностична цінність. • Негативна прогностична цінність. • Клінічна чутливість. • Клінічна специфічність | <i>Операційні характеристики:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Проміжні та кінцеві результати терапії |

До основних операційних характеристик, які визначають діагностичну точність лабораторного тесту, належать:

- *діагностична чутливість* (Se, sensitivity),
- *діагностична специфічність* (Sp, specificity),
- *точність* (Ac, accuracy).

Простим інструментом для визначення операційних характеристик лабораторних тестів є таблиця спряженості, в якій можливі результати

етіологічної діагностики (позитивний або негативний) у вибірці відповідають фактичній наявності або відсутності етіологічного агента (табл. 3.2) [61, 96, 146].

Таблиця 3.2

Відповідність результатів діагностики наявності етіологічного агента [91]

| Результат етіологічної діагностики | Етіологічний агент | | Сума |
|------------------------------------|--------------------|-----------|-------------------|
| | наявний | відсутній | |
| Позитивний | a | b | a + b |
| Негативний | c | d | c + d |
| Всього | a + c | b + d | n = a + d + c + d |

Визначення та позначення:

a – кількість дійснопозитивних результатів діагностики;

b – кількість хибнопозитивних результатів діагностики;

c – кількість хибнонегативних результатів діагностики;

d – кількість дійснонегативних результатів діагностики;

a/n – частка виявлення позитивних зразків;

(a + b)/n – частка позитивних результатів діагностики;

(a + c)/n – діагностичний спектр (p);

a/(a + c) – чутливість діагностичного тесту (Se);

d/(b + d) – специфічність діагностичного тесту (Sp);

(a + d)/n – точність діагностики (Ac).

Визначальною цінністю етіологічної діагностики вірусних інфекцій є отримання даних про наявність або відсутність етіологічного агента для прийняття подальших лікувальних або профілактичних рішень. Високий рівень операційних характеристик лабораторного тесту є необхідним для забезпечення якості результатів етіологічної діагностики. Діагностичні тести мають забезпечувати високу точність, відтворюваність та надійність. Точність, що є ступенем спорідненості результатів діагностики порівняно з еталонним «золотим стандартом», включає діагностичну чутливість та специфічність. Таким чином, точність показує, скільки всього правильних результатів буде отримано при

використанні певного діагностичного тесту для певної вибірки клінічних зразків. Точність діагностичного тесту залежить від діагностичної технології, на якій він оснований, та наявного лабораторного обладнання [72].

Під діагностичною чутливістю лабораторного тесту розуміють показник, який характеризує здатність тесту давати максимальну кількість дійснопозитивних результатів, а під діагностичною специфічністю – здатність тесту визначати тільки той збудник, для визначення якого він призначений. Остання характеризується мінімальною кількістю хибнопозитивних результатів. Інакше кажучи, чутливість тесту – це ймовірність дійснопозитивного результату етіологічної діагностики при дослідженні усіх позитивних зразків, а специфічність тесту – ймовірність дійснонегативного результату при дослідженні усіх негативних зразків. Таким чином, чутливість характеризує дискримінаційну здатність тесту виявляти вірусний збудник, а специфічність – підтверджувати його відсутність [72].

Відтворюваність є характеристикою того, що дослідження з використанням одного й того самого лабораторного тесту будуть давати ті ж самі, або подібні, результати. Надійність визначає стійкість результатів етіологічної діагностики до незначних змін на преаналітичному або аналітичному етапах (рис. 3.2) [72].

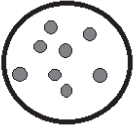
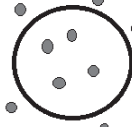
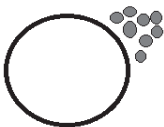
| Показник | Немає помилок | Рандомізовані (випадкові) помилки | Систематичні помилки |
|----------------------|---|--|---|
| Влучність у «мішень» |  |  |  |
| Точність | дуже добра | задовільна | погана |
| Відтворюваність | добра | погана | дуже добра |

Рис. 3.2. Наочна ілюстрація точності та відтворюваності діагностичних тестів

Діагностична ефективність лабораторного тесту є одним із ключових елементів прийняття рішень щодо необхідності подальшої діагностики, моніторингу та прогнозування розвитку вірусних захворювань. Статистичний аналіз сьогодні широко застосовують у діагностичних цілях, у вирішенні класифікаційних завдань і пошуку нових закономірностей, для висунення нових наукових гіпотез. Чутливість, специфічність, точність – це статистичні показники ефективності використання певного діагностичного тесту. Ефективність прогнозування наявності вірусної інфекції або захворювання може бути поліпшена з підвищенням цих характеристик, а отже, поліпшується якість прийняття управлінських рішень у діагностиці та лікуванні пацієнта, що зменшує навантаженість на наявні ресурси охорони здоров'я [6].

Ще нещодавно вважали, що досягнення максимальної чутливості та специфічності діагностичних тестів є достатніми критеріями медичної ефективності для їх впровадження у практику охорони здоров'я. Нині визначення корисності (ефективності) методів етіологічної діагностики вірусних збудників стає значно ширшим, що вимагає постійного надання сучасної інформації практичному лікарю. У ранніх роботах з ФА-технологій лабораторної діагностики за корисність методу брали частку правильно діагностованих осіб, тобто суму часток дійснопозитивних та дійснонегативних результатів [418].

Рівень ефективності будь-якої медичної (зокрема й діагностичної) технології з точки зору лабораторної діагностики може бути визначене за допомогою якісного і кількісного індексування критеріїв та шкал градації. Залежно від вимог та мети лабораторного дослідження ефективність діагностичного тесту враховує його відтворюваність, доступність, витрати робочого часу на проведення діагностики, можливість автоматизації процесу та інші показники. У такому випадку експертна оцінка являє собою таблицю, в якій лікар-вірусолог або інший експерт кожному критерію ефективності присвоює певну вагу (w_i) і певний бал (r_i) від 1 до 5 для певної діагностичної технології (табл. 3.3) [61, 93, 74].

**Мультикритеріальний аналіз медичної
ефективності діагностичної технології**

| <i>Показник</i> | <i>Вага показника w_i</i> | <i>Присвоєний бал r_i</i> |
|--|--|--|
| Відтворюваність: погана відтворюваність – 1, відмінна відтворюваність – 5 | w_{1i} | r_{1i} |
| Доступність: низька доступність – 1, висока відтворюваність – 5 | w_{2i} | r_{2i} |
| Витрати робочого часу: великі витрати – 1, малі витрати – 5 | w_{3i} | r_{3i} |
| Можливість автоматизації процесу: автоматизація неможлива – 1, процес повністю автоматизований – 5 | w_{4i} | r_{4i} |

За судженнями експерта визначають ефективність дійсних результатів діагностики за формулою

$$U_i = \frac{w_{1i} \cdot r_{1i} + w_{2i} \cdot r_{2i} + w_{3i} \cdot r_{3i} + w_{4i} \cdot r_{4i}}{r_{\max}}. \quad (3.1)$$

При цьому ефективність хибнопозитивних та хибнонегативних результатів діагностики вважають нульовою. У випадку, коли ефективність оцінюють кілька (k) експертів, після розрахунку ефективностей за таблицею, заповненою кожним експертом, розраховують середню ефективність діагностичної технології згідно з думками усіх залучених фахівців [93]:

$$\bar{U} = \frac{\sum_1^k U_i}{k}. \quad (3.2)$$

Середньоквадратичне відхилення σ є показником міри розсіювання значень ефективності навколо її середнього значення, тобто міри узгодженості суджень експертів в оцінюванні певної діагностичної технології за усіма показниками ефективності:

$$D = \frac{\sum_1^k (U_i - \bar{U})^2}{k}; \quad (3.3)$$

$$\sigma = \sqrt{D}. \quad (3.4)$$

Як інструмент аналізу медичної ефективності етіологічної діагностики за наявності неповної або недостатньо достовірної клініко-лабораторної інформації використовують підхід, оснований на побудові ймовірнісної мультикритеріальної моделі на основі дерева альтернатив. Гілки дерева являють собою альтернативи подій (результат діагностики) з певними ймовірностями настання цих подій і кінцевим результатом (корисністю кожного результату) (рис. 3.3) [96].

У такій моделі критеріями слугують: діагностичний спектр діагностичної технології (P); чутливість діагностичної технології (Se); специфічність діагностичної технології (Sp); ефективність дійснопозитивного результату діагностики (U_{TP}); ефективність хибнопозитивного результату діагностики (U_{FP}); ефективність дійснонегативного результату діагностики (U_{TN}); ефективність хибнонегативного результату діагностики (U_{FN}) [77, 188]. Вирішальним є визначення очікуваного результату ефективності (EU) за правилом Джона фон Неймана та Оскара Моргенштерна на основі побудованого дерева альтернатив як суми добутоків ефективностей U результатів діагностики та їх відповідних ймовірностей [61]:

$$EU = P_i \cdot Se_i \cdot U_{TP} + (1 - P_i) \cdot (1 - Sp_i) \times \\ \times U_{FP} + (1 - P_i) \cdot Sp_i \cdot U_{TN} + P_i \cdot (1 - Se_i) \cdot U_{FN}. \quad (3.5)$$

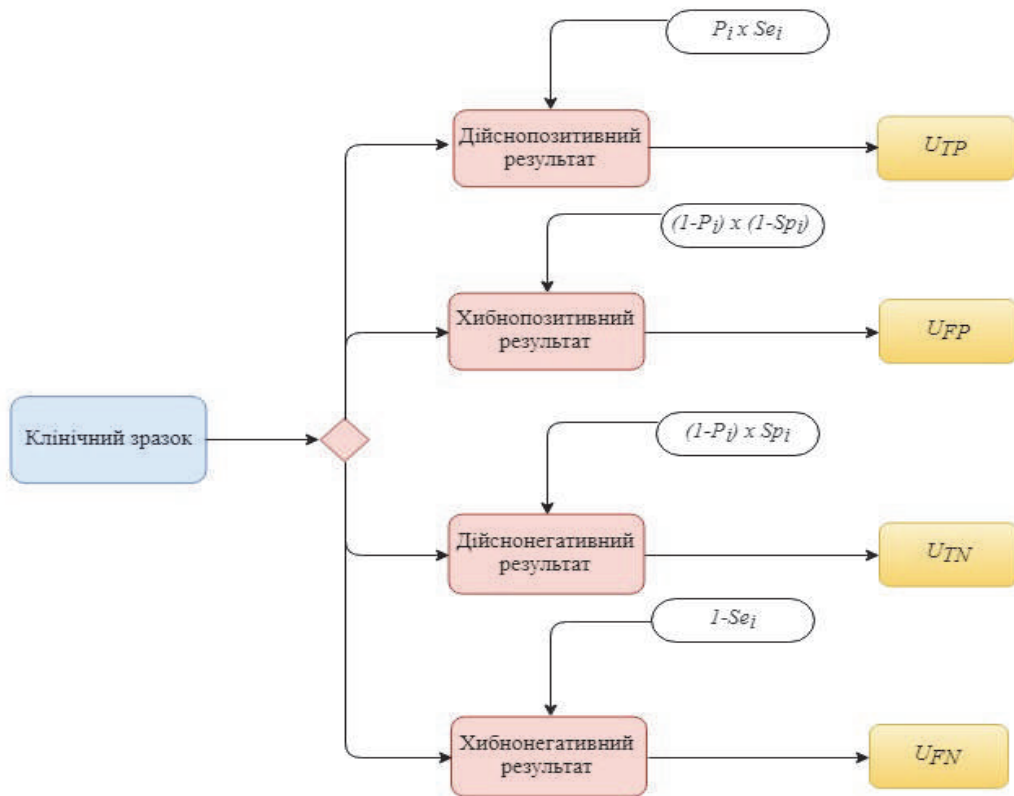


Рис. 3.3. Мультикритеріальна модель (I) очікуваної медичної ефективності діагностичної технології

У практичній діяльності часто доводиться обирати з декількох діагностичних технологій, які можуть бути застосовані окремо чи комплексно, тобто послідовно або одночасно.

Обрання оптимальної діагностичної технології залежить від відповідей на такі запитання:

1. Краще використовувати одну чи дві діагностичні технології?
2. Якщо використовують дві діагностичні технології, то який критерій має бути використаний для оцінювання комбінованої діагностичної технології: кон'юнктивний чи диз'юнктивний?
3. Обрані діагностичні технології треба застосовувати послідовно чи паралельно?
4. Якщо діагностичні технології застосовують послідовно, то в якій послідовності?

Використання комбінованої технології діагностики (i -й + j -й діагностичні тести) може бути обґрунтоване необхідністю верифікації результату першого тесту, оскільки отримання негативного результату не виключає можливого інфікування у зв'язку з недостатньою чутливістю, а отримання позитивного результату – відсутності збудника через недостатню специфічність діагностичного тесту. Кожна аналітична модель або дерево рішень – це конкретна технологія етіологічної діагностики вірусних інфекцій, яка має гілки, що відображають діагностичні статуси пацієнтів (позитивний, хибнопозитивний, негативний і хибнонегативний).

Для кожної пари методів діагностики є п'ять варіантів порівняння їх діагностичних спектрів p_i та p_j в разі вибору комбінованої технології (рис. 3.4).

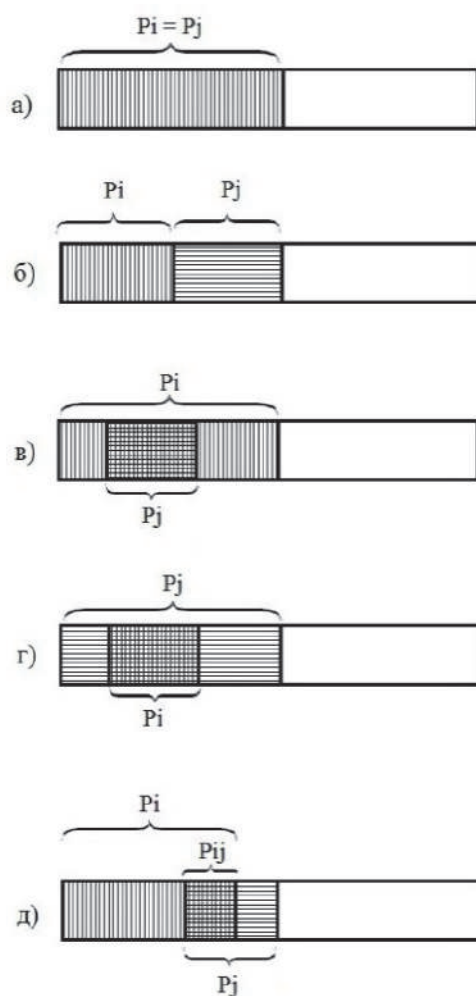


Рис. 3.4. Варіанти порівняння діагностичних спектрів при комбінванні методів етіологічної діагностики (i, j)

Вид мультикритеріальної моделі для оцінювання комбінованої технології ($i + j$) залежатиме від діагностичних спектрів обох тестів (рис. 3.4) та обраної стратегії – мети верифікації. При цьому результат діагностики вважають хибним, якщо хоча б один із проміжних результатів є хибним, а двом позитивним результатам діагностики відповідає ефективність діагностичного методу, для якого вона є меншою [189]. Після обрання й побудови відповідної мультикритеріальної моделі на її основі роблять розрахунки очікуваної медичної ефективності діагностичної технології [78, 110] (див. Додаток Г).

Включення в одну технологію послідовно пари методів досліджень обґрунтовано необхідністю верифікації негативного результату діагностики, оскільки його отримання може бути розцінене як «хибнонегативний» результат і не виключає можливого інфікування. Така верифікація негативного результату необхідна для виявлення респіраторних вірусів, однак, наприклад, у лабораторній діагностиці ВІЛ-інфекції / СНІДу сучасна практика застосовує інший підхід, а саме верифікацію позитивного результату, щоб диференціювати «дійснопозитивний» результат від «хибнопозитивного». Якщо використання технології комбінованої діагностики з певним критерієм більш доцільне, ніж окремі тести, слід уточнити, як треба застосовувати обидва тести – одночасно (паралельно) чи послідовно. Технологія послідовної діагностики завжди приводить в середньому до зменшення загальних витрат, оскільки другий тест не обов'язково буде застосовано. Отже, якщо діагностика є вартісною, то оптимальним буде послідовне використання тестів порівняно з паралельним. Водночас при комбінованому використанні тестів існують й інші фактори, які можуть вплинути на вибір між технологіями паралельної та послідовної діагностики. Послідовна діагностика потребує більше часу, оскільки результати першого тесту мають бути відомі до того, як другий тест може бути виконаний. Під час розгляду різних технологій діагностики слід брати до уваги додаткові витрати, що, як правило, впливає на вибір технології паралельної діагностики. Мультикритеріальну модель оцінки ефективності паралельного застосування двох

лабораторних тестів описано у Додатку Г [60]. Якщо для комбінованої технології $(i + j)$ використовують діагностичні тести з кількісним результатом діагностики, то визначають граничні значення діагностичних маркерів \bar{x}_i та \bar{x}_j , за яких буде досягаться максимальна ефективність обраної технології. Слід пам'ятати, що для комбінованої технології $(i + j)$ вид аналітичної моделі буде залежати від діагностичних спектрів обох тестів та мети верифікації. Розподіли значень маркерів для хворих і здорових осіб в основному перекриваються і, як наслідок, вимірювані величини не можуть бути інтерпретовані за бінарною класифікацією для точної ідентифікації хворих та здорових осіб. У такому разі граничне значення маркера має бути обране для того, щоб точно інтерпретувати діагностичний результат [61, 70].

Значення діагностичного маркера x для здорових \hat{h}_x та хворих \hat{S}_x осіб для певного діагностичного тесту подані певними розподілами ймовірності (рис. 3.5). Якщо \bar{x} обрано як граничне значення діагностичного маркера (cut-off), то правильно визначені випадки захворювання лежать праворуч. Сума ймовірностей всіх дійснопозитивних результатів як частка всіх правильно визначених позитивних пацієнтів відповідає чутливості тесту. Частка хибнонегативних результатів, тобто осіб, які є позитивними, але залишаються невиявлені тестом, лежить ліворуч від граничного значення \bar{x} , що відповідає ймовірності $1 - S$.

Для осіб без вірусної інфекції дійснонегативні результати діагностики лежать ліворуч від граничного значення \bar{x} , а хибнопозитивні результати – праворуч. Частка дійсних виявлених результатів серед осіб без вірусної інфекції, яка лежить зліва від граничного значення, визначає специфічність тесту, причому частка пацієнтів без вірусної інфекції, які хибно визначаються тестом як позитивні, дорівнює ймовірності $(1 - Sp)$.

Вибір граничного значення діагностичного маркера визначає чутливість і специфічність діагностичного тесту. Якщо маркер зміщується вправо, знижується чутливість і збільшується специфічність тесту, при цьому зменшується кількість правильно виявлених осіб з вірусною інфекцією, але збільшується кількість

правильно виявлених осіб без неї. Зсув граничного значення вліво збільшує чутливість та зменшує специфічність тесту: більше осіб з вірусною інфекцією визначатимуться правильно, водночас більше пацієнтів без вірусної інфекції діагностуються неправильно.



Рис. 3.5. Розподіли ймовірностей виявлення діагностичного маркера \bar{x} в осіб з вірусною інфекцією \hat{h}_x та без неї \hat{S}_x

Щоб оцінити діагностичну ефективність методу з урахуванням наслідків помилкових рішень, використовують характеристичну криву (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC-curve), дії, що виконуються для її побудови – ROC-аналізом [61, 70].

Вибір граничного значення діагностичного маркера визначає чутливість і специфічність діагностичного тесту. Кожному граничному значенню діагностичного маркера відповідають пари діагностичної чутливості та специфічності. За отриманим масивом пар чутливості Se та специфічності Sp для кожного діагностичного тесту будують криву операційних характеристик (ROC-криву): пара $(1-Sp; Se)$, розрахована для кожного значення граничного значення діагностичного маркера, відповідає певній точці на ROC-кривій (рис. 3.6). Після побудови ROC-кривих, кожна з якої відповідає одному

діагностичному тесту, визначають загальну ефективність комбінованої технології етіологічної діагностики, яку розглядають, для кожної пари чутливості та специфічності $(Se_i; Sp_i)$ та $(Se_j; Sp_j)$ діагностичних тестів за відповідним їй деревом альтернатив:

$$EU = EU(p_i, Se_i, Sp_i, p_j, Se_j, Sp_j, U_{TPi}, U_{FPi}, U_{TNi}, U_{FNi}, U_{TPj}, U_{FPj}, U_{TNj}, U_{FNj}), \quad (3.6)$$

при цьому загальна ефективність залежить від таких характеристик кожного з діагностичних тестів: діагностичного спектра p , чутливості Se , специфічності Sp , а також від ефективності результатів діагностичних тестів, яку визначають експерти для кожного окремого результату кожного діагностичного тесту: U_{TP} – ефективність дійснопозитивного результату діагностики; U_{FP} – ефективність хибнопозитивного результату діагностики; U_{TN} – ефективність дійснонегативного результату діагностики; U_{FN} – ефективність хибнонегативного результату діагностики.

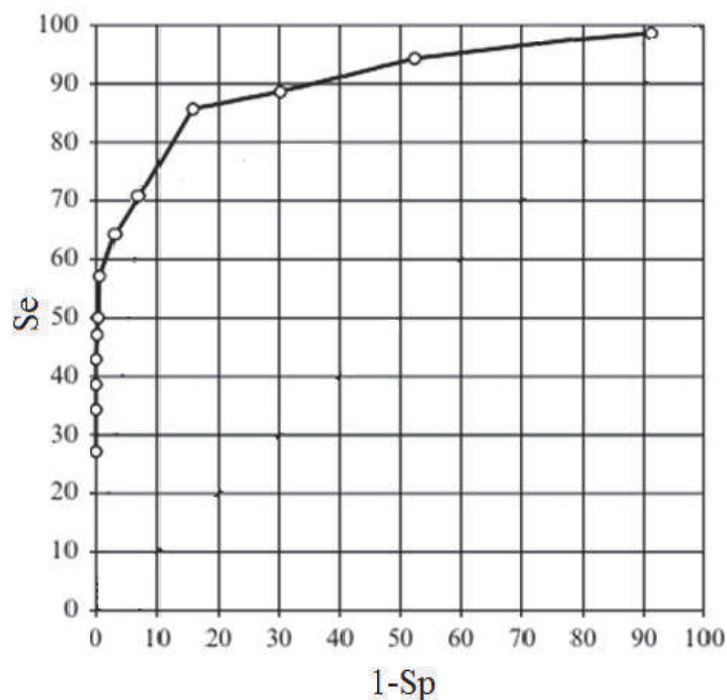


Рис. 3.6. ROC-крива діагностичних тестів

Далі визначають таку комбінацію пар $(Se_i^*; Sp_i^*)$ та $(Se_j^*; Sp_j^*)$, що відповідає максимальному значенню загальної ефективності комбінованої стратегії, тобто:

$$EU(Se_i^*, Sp_i^*, Se_j^*, Sp_j^*) = \max_{(Se_i; Sp_i) \times (Se_j; Sp_j)} EU. \quad (3.7)$$

Таким чином для граничних значень діагностичних маркерів \bar{x}_i^{opt} та \bar{x}_j^{opt} , яким відповідають точки $(1-Sp_i^*; Se_i^*)$ та $(1-Sp_j^*; Se_j^*)$ ROC-кривих діагностичних тестів i та j , можна досягати максимальної ефективності комбінованої стратегії етіологічної діагностики.

3.2 Обґрунтування моделі економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій

Проводячи аналіз діагностичної технології, крім медичної ефективності, слід враховувати прямі медичні та немедичні витрати. Непрямі витрати у такому випадку зазвичай не враховують. Прямі медичні витрати включають усі витрати клініко-діагностичної лабораторії – це витрати на придбання та зберігання діагностичних тест-систем, оплату робочого часу лікаря, лаборанта та іншого персоналу, витрати, пов'язані з використанням медичного обладнання, площ, засобів та ін. Для визначення розміру прямих витрат на використання кожної діагностичної технології у грошовому вираженні раціонально використовувати такі джерела інформації:

- тарифи на діагностичні тест-системи, чинні у певному регіоні;
- вартість діагностичних послуг конкретного закладу;
- ціни на платні діагностичні послуги у межах тієї або іншої комерційної діяльності;
- усереднені тарифи декількох діагностичних центрів (не менше 3-5 з обґрунтуванням їх вибору);

– результати власних економічних розрахунків цін на діагностичні послуги (з описом методики розрахунку).

Щоб визначити розмір прямих витрат на діагностичні тести у грошовому вираженні, використовують:

– роздрібні ціни виробника;
– оптові ціни фірм-дистриб'юторів (не менше 3-5 дистриб'юторів з обґрунтуванням вибору).

В аналізі треба використовувати усереднені показники цін.

У практиці діагностичної лабораторії часто є можливість обрати діагностичний тест для діагностики певного вірусного захворювання із кількох наявних. Доречним стає порівняння відношень очікуваної ефективності та витрат у разі використання кожної діагностичної технології та обрати з них таку, що дає найменше відношення. Основою дослідження є визначення показників, що впливають на ефективність діагностики респіраторних вірусних інфекцій, витрат у разі використання кожної технології, які використовують під час проведення ФЕ-аналізу з використанням методу «витрати – ефективність».

Якісне надання медичної допомоги пацієнтам з вірусними захворюваннями може бути досягнуте з огляду на цілі системи охорони здоров'я для підвищення якості та ефективності медичної допомоги, в тому числі етіологічної діагностики вірусних інфекцій. Як невід'ємний компонент якісної медичної допомоги лабораторна діагностика вірусних інфекцій може важити набагато більше, ніж диференціальний діагноз вірусного захворювання у пацієнтів з певними клінічними симптомами. Її результат також може бути використаний для прогнозування ефективності вибору альтернативних тактик догляду за пацієнтом, а також для контролю ефективності схем лікування та їх корекції. Дедалі частіше незалежні результати наукових досліджень, отримані на основі етіологічної діагностики, використовують для оцінювання ефективності надання медичних послуг, а також для здійснення закупівель на основі їх вартості, що покликано оптимізувати використання ресурсів охорони здоров'я та зменшити коротко-

середньо- та довгострокові витрати на лікування. Фармакоеконічний аналіз може бути пріоритетним для визначення нових економічно ефективних технологій для підтримки або підвищення якості діагностичної та клінічної ефективності етіологічної діагностики вірусних захворювань, особливо в умовах реформування сучасної системи охорони здоров'я України [17, 96].

Розроблення методів та моделей економічної ефективності технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій ґрунтується на наведеній вище діаграмі Вєнна (див. рис. 3.1) та агрегуванні в єдиній методології епідеміологічних показників, операційних характеристик діагностичних технологій та витрат, пов'язаних з їх використанням. Кінцевою метою такої методології аналізу є проведення чисельного моделювання на основі принципів фармакоеконічного аналізу та визначення фармакоеконічно обґрунтованих правил оптимального вибору технології етіологічної діагностики (рис. 3.7).

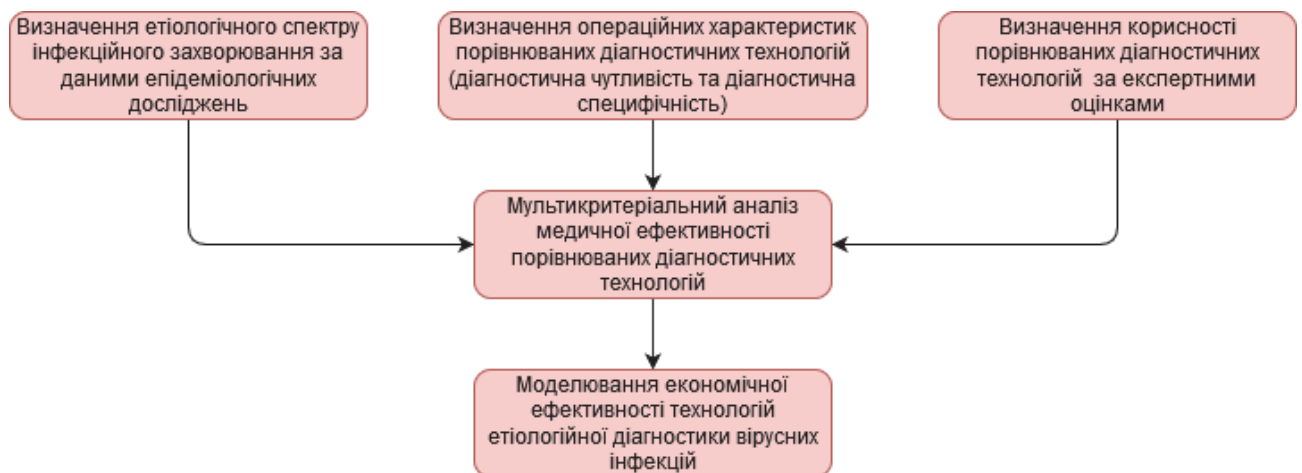


Рис. 3.7. Алгоритм реалізації моделювання економічної ефективності технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій

У розрахунках використовують дані ефективності та витрат з метою визначення коефіцієнта «витрати – корисність» діагностичної технології – вартості одиниці ефективності, поданої порівнюваними технологіями:

$$CUR(P_i, Se_i, Sp_i)_i = \frac{Cos t_i}{EU(P_i, Se_i, Sp_i)_i}, \quad (3.8)$$

де CUR – коефіцієнт витрати – корисність;

$Cost_i$ – витрати на i -ту діагностичну технологію, у.о.;

EU_i – показник очікуваної ефективності i -ї діагностичної технології, од.;

P_i – діагностичний спектр лабораторного тесту;

Se_i – чутливість лабораторного тесту;

Sp_i – специфічність лабораторного тесту.

При використанні комбінованої послідовної або паралельної технології діагностики коефіцієнт «витрати – корисність» може бути визначено аналогічно:

$$CUR(P_i, P_j, Se_i, Se_j, Sp_i, Sp_j) = \frac{Cos t_i + Cos t_j}{EU_i(P_i, P_j, Se_i, Se_j, Sp_i, Sp_j)}, \quad (3.9)$$

де P_i – діагностичний спектр i -го лабораторного тесту;

P_j – діагностичний спектр j -го лабораторного тесту;

Se_i – чутливість i -го лабораторного тесту;

Se_j – чутливість j -го лабораторного тесту;

Sp_i – специфічність i -го лабораторного тесту;

Sp_j – специфічність j -го лабораторного тесту;

$Cost_i$ – вартість використання i -го лабораторного тесту;

$Cost_j$ – вартість використання j -го лабораторного тесту;

EU_{ij} – ефективність використання комбінації тестів залежно від обраної технології паралельної або послідовної діагностики.

З позиції методу «витрати – корисність» діагностична технологія ФА може бути визнана:

- «суворо кращою», якщо вона демонструє кращу ефективність за більш низьких витрат, тобто характеризується меншим значенням коефіцієнта «витрати – корисність» та економією коштів перед іншими порівнюваними технологіями;

- «затратно – корисною» у разі, коли діагностична технологія за більш низького значення коефіцієнта «витрати – ефективність» передбачає витрачання додаткових коштів порівняно з іншими альтернативами, але демонструє кращу діагностичну ефективність або навпаки;

- «некорисною» у разі, якщо діагностична технологія має більше значення коефіцієнта «витрати – ефективність» за меншої діагностичної ефективності.

Значення $CUR_{i(j)}$ зменшується зі зростанням чутливості або специфічності діагностичного тесту. Отже, якщо діагностична технологія має бути більш ефективною на деякому із цих інтервалів поширеності щодо її витрат, то вона є домінуючою і кращою за інші.

Розширюючи аналіз прийняття рішень, до уваги береться послідовність використання двох діагностичних тестів. Оскільки перший діагностичний тест застосовують для всіх осіб, а другий – для певної підгрупи пацієнтів, а також якщо під час діагностики беруться до уваги витрати на діагностику, то важливим є те, який тест використовувати першим. За інших однакових умов використання більш витратного тесту першим є не вигідним; отже очікується, що особа, яка приймає рішення, має почати діагностику з менш витратного тесту. Це відображає переваги використання певного тесту першим, оскільки негативний результат діагностики не буде верифікуватися. Таким чином, такий показник може бути інтерпретовано як співвідношення витрат і вигод використання певного тесту в першу чергу. Чим нижчим буде це співвідношення, тим більш імовірно, що такий тест буде використовуватися першим.

Підгрунття фармакоеконімічного аналізу допомагає вирішити і зворотну задачу, а саме, відповісти на запитання, яке співвідношення витрат є граничним при оптимальному виборі тієї чи іншої діагностичної технології. Так, i -та діагностична технологія є більш прийнятною за j -ту за умови, що:

$$CUR_i < CUR_j; \quad (3.10)$$

$$\frac{Cost_i}{EU_i} < \frac{Cost_j}{EU_j}, \quad (3.11)$$

і можна сформулювати модель економічної ефективності i -ї діагностичної технології за відомих значень очікуваної ефективності для обох порівнюваних технологій:

$$\frac{Cost_i}{Cost_j} < \frac{EU_i}{EU_j}, \quad (3.12)$$

де $Cost_i, Cost_j$ – витрати відповідних діагностичних технологій (i) та (j): EU_1, EU_2 – визначені загальні ефективності відповідних аналітичних стратегій (1) та (2).

Моделювання може бути проведене в умовах, коли одна з операційних характеристик варіюється у межах, відповідних до значень, яких вона може набувати (корисність хибнопозитивних U_{FP} та хибнонегативних U_{FN} результатів завжди лежить у проміжку $[-1;0]$, всі інші операційні характеристики лежать у проміжку $[0;1]$). Після того як обрано операційну характеристику, відносно якої буде проводитись моделювання (операційна характеристика, значення якої буде варіюватись), значення всіх інших операційних характеристик фіксують у певних межах.

Наступним кроком є побудова графіка залежності відношення витрат двох технологій $\frac{Cost_i}{Cost_j}$ від певного значення операційної характеристики f , яка являє собою специфічність, чутливість тощо. При цьому область невизначеності складається з точок, для яких справедлива рівність:

$$\frac{Cost_i}{Cost_j} = \frac{EU_i}{EU_j}. \quad (3.13)$$

Якщо кожна з інших операційних характеристик варіює в певних межах, то отримують область невизначеності (рис. 3.8). В іншому випадку ця область перетвориться в лінію.

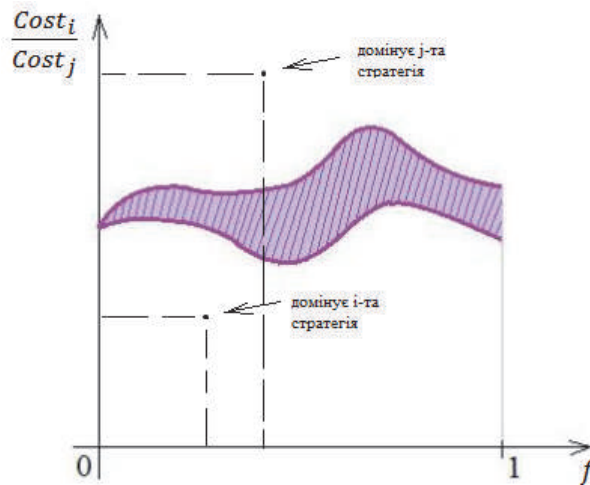


Рис. 3.8. Залежність відношення витрат від значення операційної характеристики f

Побудований графік є відображенням моделі економічної ефективності i -ї діагностичної технології порівняно з j -ю залежно від певної операційної характеристики f . Якщо для обраних двох стратегій (i) та (j) точка, координати якої – це відношення витрат цих стратегій $\frac{Cost_i}{Cost_j}$ та значення обраної операційної характеристики f , відносно якої проводиться порівняння, лежить нижче побудованої граничної області, то кращою буде i -та стратегія. Якщо ж точка міститься вище граничної області, то кращою буде j -та стратегія [61].

3.3 Реалізація інформаційної технології аналізу фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій

Реалізувати запропоновану методологію аналізу економічної ефективності можна з використанням електронних таблиць Excel, де кожна операційна характеристика діагностичного тесту, наприклад діагностичний спектр, подають у вигляді середнього значення з урахуванням 95 %-го довірчого інтервалу. Це дає змогу генерувати великі вибірки значень операційної характеристики в межах заданого інтервалу з використанням функції СЛУЧМЕЖДУ. При цьому для більшої точності границі інтервалу збільшують у декілька, наприклад у тисячу, разів, а результат випадкової генерації ділять на це саме число (рис. 3.9).

| | A | B |
|---|---------------------------|--|
| 1 | | Діагностичний спектр i-того діагностичного тесту |
| 2 | Середнє значення | |
| 3 | Довірчий 95%-вий інтервал | |
| 4 | | =СЛУЧМЕЖДУ((B\$2-B\$3)*1000;(B\$2+B\$3)*1000)/1000 |
| 5 | | =СЛУЧМЕЖДУ((B\$2-B\$3)*1000;(B\$2+B\$3)*1000)/1000 |

Рис. 3.9. Моделювання операційної характеристики діагностичного тесту на прикладі діагностичного спектра

Наступним кроком є аналогічна генерація інших операційних характеристик діагностичного тесту, моделювання масиву значень очікуваної ефективності (рис. 3.10), а також визначення середнього значення (СРЗНАЧ) та 95 %-го довірчого інтервалу по всьому масиву отриманих значень, який визначають як добуток коефіцієнта Стьюдента та стандартного відхилення (СТАНДОТКЛОН) від середнього значення (рис. 3.11).

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|---|---------------------------|--|--|---|---|---|--|--|--|
| 1 | | Діагностичний спектр i-того діагностичного тесту | Чутливість i-того діагностичного тесту | Специфічність i-того діагностичного тесту | Корисність дійснопозитивного результату i-того діагностичного тесту | Корисність дійснонегативного результату i-того діагностичного тесту | Корисність хибнопозитивного результату i-того діагностичного тесту | Корисність хибнонегативного результату i-того діагностичного тесту | Очікувана корисність i-того діагностичного тесту |
| 2 | Середнє значення | | | | | | | | |
| 3 | Довірчий 95%-вий інтервал | | | | | | | | |
| 4 | | =СЛУЧМЕЖДУ((B | =СЛУЧМЕЖДУ((C | =СЛУЧМЕЖДУ((D | =СЛУЧМЕЖДУ((E | =СЛУЧМЕЖДУ((F | =СЛУЧМЕЖДУ((G | =СЛУЧМЕЖДУ((H | =B4*C4*E4+(1-B4)*(1-D4)*G4+(1-B4)*C4*F4+B4*(1-C4)*H4 |

Рис. 3.10. Приклад моделювання очікуваної ефективності діагностичного тесту

| I |
|--|
| Очікувана корисність i-того діагностичного тесту |
| =СРЗНАЧ(I4:I499) |
| =1,96*СТАНДОТКЛОН(I4:I499) |
| =B4*C4*E4+(1-B4)*(1-D4)*G4+(1-B4)*C4*F4+B4*(1-C4)*H4 |
| =B5*C5*E5+(1-B5)*(1-D5)*G5+(1-B5)*C5*F5+B5*(1-C5)*H5 |
| =B6*C6*E6+(1-B6)*(1-D6)*G6+(1-B6)*C6*F6+B6*(1-C6)*H6 |
| =B7*C7*E7+(1-B7)*(1-D7)*G7+(1-B7)*C7*F7+B7*(1-C7)*H7 |
| =B8*C8*E8+(1-B8)*(1-D8)*G8+(1-B8)*C8*F8+B8*(1-C8)*H8 |
| =B9*C9*E9+(1-B9)*(1-D9)*G9+(1-B9)*C9*F9+B9*(1-C9)*H9 |
| =B10*C10*E10+(1-B10)*(1-D10)*G10+(1-B10)*C10*F10+B10*(1-C10)*H10 |
| =B11*C11*E11+(1-B11)*(1-D11)*G11+(1-B11)*C11*F11+B11*(1-C11)*H11 |

Рис. 3.11. Визначення середнього значення та 95 %-го інтервалу очікуваної ефективності діагностичних тестів

Визначення очікуваної ефективності двох або більше порівнюваних діагностичних тестів дає змогу розрахувати масив можливих значень критерію економічної ефективності використання діагностичного тесту, його середнього значення та 95 %-го довірчого інтервалу (рис. 3.12). В окремих випадках за потреби доцільно подати масив змодельованих значень критерію економічної ефективності у вигляді гістограми розподілу.

| | Q | R | S |
|---|--|--|-----------------------------|
| 1 | Очікувана корисність i-того діагностичного тесту | Очікувана корисність j-того діагностичного тесту | Фармакоекономічний критерій |
| 2 | =CPЗНАЧ(Q4:Q499) | =CPЗНАЧ(R4:R499) | =CPЗНАЧ(S4:S499) |
| 3 | =1,96*СТАНДОТКЛОН(Q4:Q499) | =1,96*СТАНДОТКЛОН(R4:R499) | =1,96*СТАНДОТКЛОН(S4:S499) |
| 4 | =B4*C4*E4+(1-B4)*(1-D4)*G4+(1-B4)*C4*F4+B4*(1-C4)*H4 | =J4*K4*M4+(1-J4)*(1-L4)*O4+(1-J4)*K4*N4+J4*(1-K4)*P4 | =Q4/R4 |
| 5 | =B5*C5*E5+(1-B5)*(1-D5)*G5+(1-B5)*C5*F5+B5*(1-C5)*H5 | =J5*K5*M5+(1-J5)*(1-L5)*O5+(1-J5)*K5*N5+J5*(1-K5)*P5 | =Q5/R5 |
| 6 | =B6*C6*E6+(1-B6)*(1-D6)*G6+(1-B6)*C6*F6+B6*(1-C6)*H6 | =J6*K6*M6+(1-J6)*(1-L6)*O6+(1-J6)*K6*N6+J6*(1-K6)*P6 | =Q6/R6 |

Рис. 3.12. Визначення середнього значення та 95 %-го інтервалу критерію економічної ефективності використання діагностичного тесту

Автоматизована реалізація запропонованої методології проведення аналізу економічної ефективності стала можливою на основі розроблених комп'ютерних модулів «Фармакоекономічний аналіз стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій» та «Фармакоекономічна оцінка технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій», реалізованих у вигляді окремих додатків для ОС Windows [87, 104]. Розроблені комп'ютерні програми були впроваджені у практику охорони здоров'я та навчальний процес, зокрема на циклах тематичного удосконалення на кафедрі вірусології НМАПО імені П. Л. Шупика, що дозволило проаналізувати різні технології застосування діагностичних технологій, передбачаючи проведення аналізу чутливості з використанням операційних характеристик кожної діагностичної технології. Алгоритм роботи комп'ютерних програм передбачає введення даних про вартість тест-систем та ефективність методу діагностики, чутливості, специфічності та діагностичного спектра кожного тесту або діагностичної тест-системи на основі даних клініко-лабораторних досліджень.

Запропоновані інформаційно-аналітичні моделі оцінювання економічної ефективності діагностичних технологій були впроваджені 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. Експертами виступили слухачі циклу – завідувачі діагностичних лабораторій та лікарі-вірусологи, яким було запропоновано оцінити діагностичну ефективність ІХА-тестів та молекулярно-генетичних технологій на основі ПЛР, що їх використовують у діагностиці гострих вірусних інфекцій.

П'яти випадково обраним експертам було запропоновано визначити основні показники діагностичних технологій, якими стали можливість автоматизації, витрати робочого часу, доступність та відтворюваність методу. Кожний експерт самостійно визначив вагу кожного показника від 0 до 1, оцінив кожен діагностичну технологію за цими показниками та розрахував діагностичну ефективність ІХА-тестів та ПЛР-методу для діагностики гострих вірусних інфекцій (табл. 3.4–3.8).

Таблиця 3.4

**Визначення діагностичної ефективності
за семантичним диференціалом (експерт 1)**

| <i>Показник</i> | <i>ІХА-тести</i> | | <i>ПЛР-метод</i> | |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | <i>Вага показника</i> w_i | <i>Присвоєний бал</i> r_i | <i>Вага показника</i> w_i | <i>Присвоєний бал</i> r_i |
| Можливість автоматизації | 0,1 | 1 | 0,3 | 5 |
| Витрати робочого часу | 0,1 | 1 | 0,3 | 5 |
| Доступність | 0,4 | 3 | 0,1 | 5 |
| Відтворюваність | 0,4 | 5 | 0,3 | 5 |
| Розрахована ефективність | 0,68 | | 1,0 | |

**Визначення діагностичної ефективності
за семантичним диференціалом (експерт 2)**

| Показник | ІХА-тести | | ПЛР-метод | |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Вага показника w_i | Присвоєний бал r_i | Вага показника w_i | Присвоєний бал r_i |
| Можливість автоматизації | 0,1 | 1 | 0,2 | 5 |
| Витрати робочого часу | 0,3 | 3 | 0,4 | 4 |
| Доступність | 0,3 | 3 | 0,1 | 1 |
| Відтворюваність | 0,3 | 3 | 0,3 | 3 |
| Розрахована ефективність | 0,56 | | 0,43 | |

Таблиця 3.6

**Визначення діагностичної ефективності
за семантичним диференціалом (експерт 3)**

| Показник | ІХА-тести | | ПЛР-метод | |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Вага показника w_i | Присвоєний бал r_i | Вага показника w_i | Присвоєний бал r_i |
| Можливість автоматизації | 0,1 | 2 | 0,3 | 5 |
| Витрати робочого часу | 0,4 | 5 | 0,2 | 5 |
| Доступність | 0,3 | 4 | 0,2 | 3 |
| Відтворюваність | 0,2 | 4 | 0,3 | 4 |
| Розрахована ефективність | 0,84 | | 0,86 | |

**Визначення діагностичної ефективності
за семантичним диференціалом (експерт 4)**

| Показник | ІХА-тести | | ПЛР-метод | |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Вага показника w_i | Присвоєний бал r_i | Вага показника w_i | Присвоєний бал r_i |
| Можливість автоматизації | 0,1 | 5 | 0,2 | 4 |
| Витрати робочого часу | 0,5 | 5 | 0,2 | 4 |
| Доступність | 0,2 | 2 | 0,4 | 2 |
| Відтворюваність | 0,2 | 3 | 0,2 | 3 |
| Розрахована ефективність | 0,80 | | 0,60 | |

Таблиця 3.8

**Визначення діагностичної ефективності
за семантичним диференціалом (експерт 5)**

| Показник | ІХА-тести | | ПЛР-метод | |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Вага показника w_i | Присвоєний бал r_i | Вага показника w_i | Присвоєний бал r_i |
| Можливість автоматизації | 0,1 | 5 | 0,2 | 5 |
| Витрати робочого часу | 0,3 | 5 | 0,2 | 2 |
| Доступність | 0,2 | 2 | 0,4 | 3 |
| Відтворюваність | 0,4 | 3 | 0,2 | 4 |
| Розрахована ефективність | 0,72 | | 0,76 | |

Збіжність думок експертів була оцінена на основі дисперсії та середньоквадратичного відхилення розрахованих значень діагностичної ефективності (табл. 3.9).

**Середні значення діагностичної ефективності
та оцінка збіжності думок експертів**

| Експерт | ІХА-тести | | | ПЛР-метод | | |
|--|---------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------|
| | Діагностична ефективність U_i | $U_i - \bar{U}$ | $(U_i - \bar{U})^2$ | Діагностична ефективність U_i | $U_i - \bar{U}$ | $(U_i - \bar{U})^2$ |
| 1 | 0,68 | -0,04 | 0,0016 | 1,0 | 0,26 | 0,0676 |
| 2 | 0,72 | 0 | 0 | 0,76 | 0,02 | 0,0004 |
| 3 | 0,8 | 0,08 | 0,0064 | 0,6 | -0,14 | 0,0196 |
| 4 | 0,56 | -0,16 | 0,0256 | 0,48 | -0,32 | 0,1024 |
| 5 | 0,84 | 0,12 | 0,0144 | 0,86 | 0,12 | 0,0144 |
| Дисперсія | $D = 0,01$ | | | $D = 0,04$ | | |
| Середньоквад- ратичне відхилення | $\sigma = 0,098$ | | | $\sigma = 0,199$ | | |

Було визначено, що розсіювання значень думок експертів стосовно ІХА-тестів: ~9,8 %, стосовно ПЛР-методу: ~19,9 %, тобто думки експертів стосовно діагностичної ефективності ІХА-тестів збігаються приблизно на 90 %, а думки експертів стосовно діагностичної корисності ПЛР-методу – приблизно на 80 %. Те, що думки експертів були більш узгодженими в оцінці діагностичної ефективності ІХА-тестів, ніж ПЛР-методу (менші значення дисперсії та середньоквадратичного відхилення), пояснювалося тим, що не всі експерти використовували у роботі ПЛР-метод.

Лабораторним обстеженням та клінічним спостереженням було охоплено 569 дітей з діагнозом ГКІ. Для етіологічної діагностики збирали нативні фекалії протягом першої-другої доби від початку захворювання. Визначення антигенів норовірусів (НВ) першої (GI) та другої (GII) геногруп здійснювали ІХА-тестами та методом ПЛР. Застосовували ІХА-тести «RIDA®QUICK Norovirus («R-biopharm», Німеччина) з аналітичною чутливістю 86,0 % і специфічністю 94,6 % відносно ЗТ-ПЛР. Фрагменти геномної РНК НВ виявляли методом ЗТ-ПЛР, використовували тест-систему «АмпліСенс® Norovirus 1,2 genotypes» з електрофоретичною детекцією, яка дає змогу одночасно виявляти та диференціювати фрагменти генома НВ GI та GII у кожній пробі [70].

У результаті методом ЗТ-ПЛР було досліджено 569 фекальних проб. З усіх пацієнтів, яких обстежували на НВ, було сформовано 6 груп, до яких увійшли діти та дорослі з різних регіонів України, а саме з півдня, півночі, заходу, сходу та центральної частини країни. Показано, що при дослідженні клінічного матеріалу від 569 пацієнтів методом ЗТ-ПЛР етіологічними чинниками ГКІ У 27,94 % випадків були НВ GI і НВ GII. Результати досліджень наведено в табл. 3.10 [70].

Таблиця 3.10

Результати дослідження на норовіруси методом ПЛР

| Регіон України | Загальна кількість проб, досліджених методом ПЛР | Проби, позитивні у ПЛР | |
|----------------|--|------------------------|--------------|
| | | Кількість проб | Відсоток, % |
| Центр (1) | 100 | 10 | 10,00 |
| Захід | 100 | 58 | 58,00 |
| Південь | 69 | 10 | 14,29 |
| Північ | 100 | 33 | 33,00 |
| Центр (2) | 100 | 18 | 18,00 |
| Схід | 100 | 30 | 30,00 |
| Всього | 569 | 159 | 27,94 |

На другому етапі дослідження клінічні проби, що представляли західний регіон України, який географічно найбільш наближений до Західної Європи і характеризується активною міграцією населення, були обрані для обстеження ШТ з наступним оцінюванням ефективності тестування, а також порівнянням отриманих результатів з результатами ЗТ-ПЛР. Показники діагностичної чутливості та специфічності ШТ визначали на 100 зразках клінічного матеріалу. Отримані результати наведено в табл. 3.11 [70].

За результатами досліджень методом ІХА встановлено, що кількість проб, позитивних на антиген НВ GI і НВ GII, становила 35 %. Генетичний матеріал НВ GI і НВ GII був виявлений у пробах методом ПЛР у 59 % випадків. Необхідні критерії для наступного визначення медичної ефективності діагностичних тестів наведено в табл. 3.12.

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 % | |

*«+» – позитивний результат етіологічної діагностики.

**«-» – негативний результат етіологічної діагностики.

Таблиця 3.12

Вхідні параметри для визначення очікуваної медичної ефективності порівнюваних діагностичних тестів

| Результати | ПЛР-метод | ІХА-тести |
|----------------------------|-----------|-----------|
| Діагностична чутливість | 1 | 0,5932 |
| Діагностична специфічність | 1 | 0,7561 |
| Діагностичний спектр | 0,2794 | 0,2794 |
| Діагностична ефективність | 0,73 | 0,72 |

Результати моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики НВІ показали, що використання ІХА-тестів буде обґрунтованим вибором за умови, якщо вартість ІХА-тесту не буде перевищувати 30,3 % від вартості дослідження ПЛР-методом, якщо важливими вважають тільки правильно визначені позитивні результати етіологічної діагностики.

Оцінки діагностичної ефективності також було покладено в основу фармакоеконічного обґрунтування технологій діагностики гострих вірусних інфекцій, етіологічним агентом яких є широкий спектр респіраторних вірусів. За ретроспективними даними в осінньо-зимовий період 2009–2010 років під час

розвитку пандемії грипу, спричиненого вірусом грипу А / California/7/2009 (H1N1), було досліджено клінічні зразки (носоглоткові змиви і харкотиння) від 112 хворих з НП. Щоб виявити та ідентифікувати респіраторні віруси, було застосовано швидкі ІХА-тести та молекулярно-генетичні технології на основі ПЛР. Результати дослідження наведено в табл. 3.13 з урахуванням 95 %-их довірчих інтервалів [35, 96, 104, 110, 111, 114, 119].

Таблиця 3.13

Спектр респіраторних вірусів серед хворих з НП

| <i>Збудник</i> | <i>Позитивний результат (абсолютна кількість)</i> | <i>Позитивний результат, %</i> | <i>Діагностичний спектр Р</i> |
|------------------------------------|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Adenovirus | 5 | 4,46 | 0,0446 |
| Metapneumovirus | 0 | 0 | 0 |
| Parainfluenza virus 1 | 10 | 8,9 | 0,089 |
| Parainfluenza virus 2 | 12 | 10,0 | 0,1 |
| Parainfluenza virus 3 | 10 | 8,9 | 0,089 |
| Influenza A virus | 34 | 30,3 | 0,303 |
| Influenza B virus | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory syncytial (RS) virus B | 4 | 3,5 | 0,035 |
| Respiratory syncytial (RS) virus A | 9 | 8,0 | 0,08 |
| Rinovirus A/B | 2 | 1,7 | 0,017 |
| Coronavirus OC43/НКУ1 | 1 | 0,9 | 0,009 |
| Coronavirus 229E/NL63 | 8 | 7,1 | 0,071 |
| Не ідентифіковано | 17 | 15,2 | 0,152 |
| Всього | 112 | 100 | 1 |

Враховуючи те, що в Україні ІХА-тести широко застосовують для виявлення вірусу грипу А + В, респіраторних аденовірусів та РС-вірусів, технології було розраховано на прикладі виявлення респіраторних аденовірусів. Розглянуто такі альтернативи: застосування швидких ІХА-тестів на один збудник (діагностична технологія 1) та мультиплексної ПЛР на дванадцять респіраторних вірусів, серед яких один може бути виявлений ІХА-тестами (діагностична технологія 2) (табл. 3.14) [1, 104, 110, 112, 114].

Порівнювані діагностичні технології та їх операційні характеристики

| <i>Діагностична технологія 1 (ІХА-тести)</i> | <i>Діагностична технологія 2 (ПЛР-метод)</i> |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – діагностична чутливість (<i>Se</i>) варіюється; – діагностична специфічність (<i>Sp</i>) варіюється; – діагностичний спектр (<i>P</i>) 0,045 (аденовіруси); – діагностична ефективність згідно з думкою експертів – 0,72 | <ul style="list-style-type: none"> – діагностична чутливість (<i>Se</i>) варіюється; – діагностична специфічність (<i>Sp</i>) варіюється; – діагностичний спектр (<i>P</i>) – 0,545 (аденовіруси, метапневмовіруси, віруси парагрипу 1, віруси парагрипу 2, віруси парагрипу 3, віруси грипу А, віруси грипу В, респіраторно-синцитіальні віруси А, респіраторно-синцитіальні віруси В, риновіруси А / В, коронавіруси ОС43/НКУ1, 229Е/НЛ63); – діагностична ефективність згідно з думкою експертів – 0,74 |

За результатами моделювання було визначено очікувану медична ефективність 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 у разі врахування 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 тільки правильно визначені позитивні результати, що свідчить про обґрунтованість впровадження ПЛР-методу у мультиплексному форматі як технологію етіологічної діагностики пацієнтів з респіраторними захворюваннями.

Висновки до розділу 3

1. Дослідження у сфері оцінювання діагностичних технологій вірусних інфекцій в Україні показали, що як і у випадку багатьох інших видів медико-санітарної допомоги, збільшення обсягу інвестицій в етіологічну діагностику вимагає наявності доказової бази економічних наслідків її проведення, а висновки про її ефективність та рентабельність мають бути широко визнані й використовуватися як моделі підтримання прийняття управлінських рішень.

2. Запропоновано 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, що визначається на основі експертних оцінок залежно від вимог та мети лабораторного дослідження, а ймовірність кожної альтернативи визначається 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.

4. Реалізацію запропонованої методології було проілюстровано на прикладі порівняння діагностичних технологій на основі ІХА-тестів та ПЛР-методу, які застосовуються для діагностики гострих респіраторних та кишкових вірусних інфекцій. Результати моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики НВІ показали, що використання ІХА-тестів буде обґрунтованим вибором за умови, якщо вартість

ІХА-тесту не буде перевищувати 30,3 % від 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.

Результати досліджень цього розділу викладено в таких публікаціях:

1. Самборська І. Ф., Костенко І. Г., Ковалишин Г. Г., Надрага О. Б., Литвин Г. О., Дзюблик І. В., Соловійов 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 питомої ваги НВ у структурі етіологічного спектра ГКІ, обґрунтування вибору технологій етіологічної діагностики).
2. Соловійов С. О. Обґрунтування та методологія розробки інформаційних технологій для проведення фармакоеконічного аналізу стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій людини. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. № 23 (4). С. 532–539.
3. Дзюблик І. В., Соловійов С. О., Обертинська О. В., Пономаренко М. С. Фармакоеконічне 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 фармакоеконічного дослідження).
4. Соловійов С. О. Використання семантичного диференціала в оцінці корисності методів етіологічної діагностики вірусних інфекцій. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. № 29. С. 437–443.
5. 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 – обґрунтування включення аналізу діагностичних технологій у цикли тематичного удосконалення вірусологічного напрямку).

6. 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 – розроблення методу фармакоєкономічного аналізу, обґрунтування вибору операційних характеристик діагностичних технологій).

7. 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 – розроблення інформаційно-комп'ютерної технології).

8. 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. (Особистий внесок – обґрунтування досліджуваної групи пацієнтів, оформлення статті).

9. Дзюблик А. Я., Обертинская О. В., Соловьев С. А., Дзюблик И. В. Анализ эффективности новых стратегий диагностики респираторных вирусов человека. *Профілакт. медицина*. 2014. № 3-4 (26). С. 17–24. (Особистий внесок – обґрунтування критеріїв вибору технологій етіологічної діагностики).

10. 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. *Управляющ. системы и машины*. 2014. № 3. С. 49–58. (Особистий внесок – обґрунтування методу фармакоєкономічного дослідження, розроблення комп'ютерного модуля).

11. Соловйов С. О., Дзюблик І. В. Фармакоєкономічний аналіз стратегій діагностики гострих вірусних інфекцій: операційні характеристики, методи та

приклад оцінки. *Інфекц. хвороби*. 2016. № 1. С. 62–72. (*Особистий внесок – обґрунтування методу фармакоекономічного аналізу, оформлення статті*).

12. Дзюблик І. В., Соловійов С. О., Ковалюк О. В. Етіологічна діагностика гострих вірусних інфекцій: роль у сучасній системі охорони здоров'я та економічна ефективність. *Інфекц. хвороби*. 2018. № 1. С. 46–53. (*Особистий внесок – визначення концепції економічної ефективності технологій етіологічної діагностики*).

13. Дзюблик І. В., Соловійов С. О., Ковалюк О. В., Трохименко О. П. Операційні характеристики ефективності сучасних тестів в етіологічній діагностиці вірусних інфекцій та їх інтерпретація. *Профілакт. медицина*. 2017. № 3-4 (29). С. 103–120. (*Особистий внесок – визначення місця та ролі операційних характеристик діагностичних тестів*).

14. Дзюблик І. В., Самборська І. Ф., Соловійов 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 – дослідження операційних характеристик швидких тестів*).

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

16. Дзюблик І. В., Соловійов С. О., Кукало О. В., Ковалюк О. В., Соломко Ю. О. Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій : метод. рек. Київ : НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2016. 35 с. (*Особистий внесок – участь у написанні 3, 4, 5 розділів*).

17. Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення очікуваної корисності 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; заявл. 11.05.2018; опубл. 25.03.2019. Бюл. № 6. 2018. (*Особистий внесок – обґрунтування та визначення концепції очікуваної корисності*).

18. Soloviov S., Dzyublyk Y., Dzyublyk I. Pharmaco-economic 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.

19. Symchuk A., Soloviov S., Dzyublyk I. Decision support system for the choice of diagnostic strategy in the laboratory management of respiratory viral infections. *The Asian Pacific Society of Respiratory 20th Congress*. Kuala Lumpur, Malaysia. December 3–6 2015. *Respirology. Special Issue: 20th APSR Congress abstracts (s3)*. P. 133.

20. 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. *VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молекулярная диагностика – 2014»* : Сб. тр. [под ред. акад. РАН В. И. Покровского]. М. : ООО «Издательство МБА», 2014. Т. 1. С. 312–313.

21. А.с. 79685 Україна. Комп'ютерна програма «Фармако-економічний аналіз технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» / С. О. Соловійов, М. В. Віннічук, О. І. Бандурка, І. В. Дзюблик. 79685; опубл. 08.06.2018.

22. Дзюблик І. В., Соловійов С. О., Кукало О. В. Методологія проведення фармако-економічного аналізу стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій : інформ. лист. Київ. № 74, 2016. 4 с. (*Особистий внесок – обґрунтування методології фармако-економічного аналізу та розроблення комп'ютерної програми*).

23. Реєстр. № 186/3/16 Україна. Фармако-економічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій : метод. рек. / І. В. Дзюблик, С. О. Соловійов, 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. 2014. С. 177–178.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УМОВАХ ЕТІОЛОГІЧНОЇ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ

4.1 Наукове обґрунтування вибору технологій фармакоterapiї інфекційного захворювання в умовах етіологічної невизначеності

Різномплановий спектр дії вірусів на організм людини, значне поширення вірусних інфекцій, складний перебіг та тяжкі ускладнення обумовлюють актуальність розроблення засобів боротьби з ними. Одним із таких ефективних засобів боротьби з інфекційними захворюваннями вірусної етіології є етіотропна фармакоterapia, направлена на пригнічення різних стадій репродукції вірусів у клітинах макроорганізму. Поява нових вірусних агентів інфекційних захворювань людини, наприклад таких, як бокавіруси, стимулює розроблення дедалі більшої кількості нових препаратів з противірусною дією, а їх впровадження у схеми надання фармацевтичної допомоги хворим з такими захворюваннями супроводжується питаннями щодо оцінювання їх ефективності порівняно з уже існуючими лікарськими засобами на основі проведених рандомізованих клінічних досліджень та включення експертами охорони здоров'я у наявні клінічні протоколи (накази МОЗ України № 128 від 19.03.2007, № 354 від 09.07.2004, № 18 від 13.01.2005 та інші). Актуальним залишається пошук високоефективних, безпечних і відносно недорогих технологій фармакоterapiї з використанням етіотропних препаратів, ґрунтуючись на фармакоeкономічних принципах, що потенційно дозволить зменшити навантаження на державний та регіональний бюджети [3, 9].

На практиці зазвичай доводиться приймати рішення про вибір між різними технологіями фармакоterapiї, спрямованими як на нормалізацію окремих клініко-лабораторних показників інфекційного захворювання, так і на його можливу етіологічну причину. У випадку включення противірусного фармацевтичного

препарату у схему фармакотерапії інфекційного захворювання, такого як гострий гастроентерит або НП, які можуть бути викликані різними збудниками, зокрема й вірусної природи, постає питання розроблення фармакоекономічних критеріїв її ефективності, яке можна вирішити, провівши аналіз ретроспективних клініко-лабораторних і фармакотерапевтичних даних, визначивши фармакоекономічні критерії, що ґрунтується на залежності між різними клініко-лабораторними ознаками інфекційного захворювання, та обравши технології фармакотерапії з очікуваним результатом [3].

Для оцінювання альтернативних технологій фармакотерапії важливою є інформація про частоту виявлення вірусної інфекції серед пацієнтів зі схожими симптомами, тобто про ймовірність того, що пацієнт з певними клінічними симптомами може бути інфікований певним вірусним збудником, а також про ефективність та витрати у разі обрання кожної технології фармакотерапії. Основним джерелом даних про витрати на медичні, діагностичні й терапевтичні процедури можуть бути актуальні на момент проведення аналізу преїскуранти провідних лікувально-профілактичних закладів [154].

Розроблення моделі економічної ефективності технології фармакотерапії інфекційного захворювання з широким етіологічним спектром ґрунтується на класичних фармакоекономічних методах, наприклад, на аналізі вартості захворювання, алгоритм якого показано на рис. 4.1.

Алгоритм проведення моделювання економічної ефективності досліджуваної технології фармакотерапії інфекційного захворювання з можливою вірусною етіологією із застосуванням ретроспективних даних (рис. 4.1) передбачає групування пацієнтів за визначеними демографічними, клініко-лабораторними або фармакотерапевтичними показниками з наступним визначенням ефективності досліджуваної технології фармакотерапії як у цілому, так і за наявності вірусного збудника як можливого фактора її ефективності.

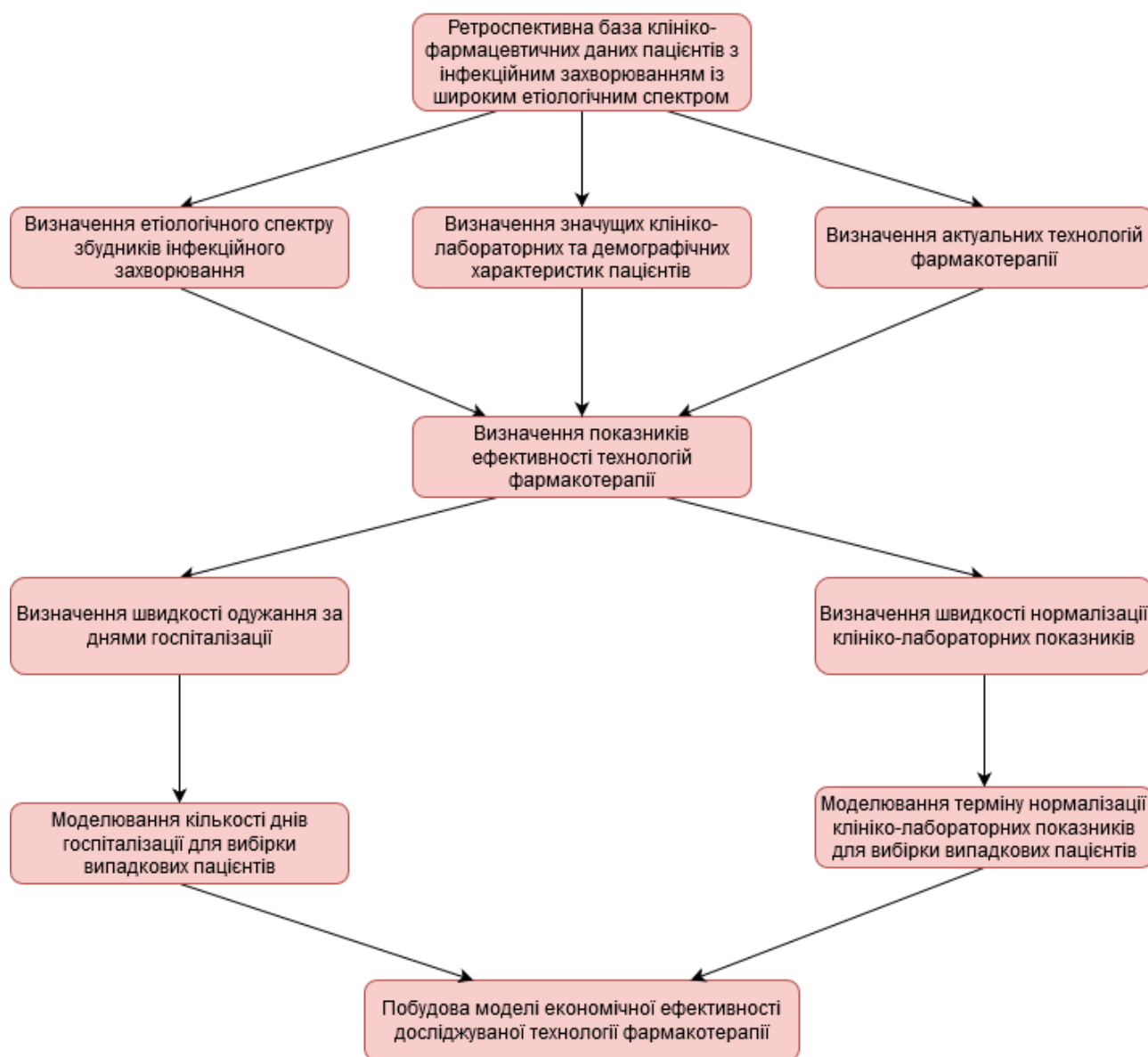


Рис. 4.1. Алгоритм побудови моделі економічної ефективності досліджуваної технології фармакотерапії інфекційного захворювання у фокусі вірусної етіології

Покладена в основу аналізу рішень, фармакоеконімічна оцінка потребує адекватного відображення ключових особливостей перебігу вірусного захворювання та впливу альтернативних технологій фармакотерапії. Моделі прийняття фармакотерапевтичних рішень мають досягти балансу між реалізмом і гнучкістю щодо вимог до обчислень і вхідних даних, і цього можна досягти інтеграцією основних типів моделей прийняття рішень, які переважають у фармакоеконімічному оцінюванні. Для кожної однорідної за визначеними ознаками групи пацієнтів пропонується

застосовувати фармакоеконімічну модель, загальна концепція якої ґрунтується на досягненні одужання або настанні летального випадку з використанням різних технологій фармакотерапії за умови наявності та відсутності вірусної інфекції, а також на швидкості одужання – як сприятливої прогностичної ознаки та критерію ефективності застосовуваної технології фармакотерапії (рис. 4.2) [108].

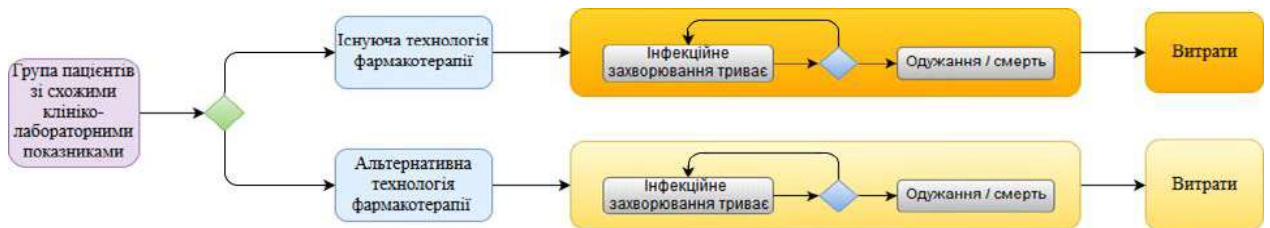


Рис. 4.2. Фармакоеконімічна модель витрат технології фармакотерапії інфекційного захворювання за динамікою одужання або настання летального випадку

Фармакоеконімічний аналіз ефективності протівірусної терапії може також проводитись зважаючи на те, що ефективна технологія фармакотерапії повинна сприяти нормалізації клініко-лабораторних показників. Для проведення фармакоеконімічного аналізу методом мінімізації витрат за клініко-лабораторними показниками (чи то за температурою тіла, чи за характером мокротиння тощо) використовують результати дослідження динаміки нормалізації цих показників, а швидкість нормалізації є сприятливою прогностичною ознакою та критерієм ефективності застосовуваної технології фармакотерапії (рис. 4.3).



Рис. 4.3. Фармакоеконімічна модель витрат технологій фармакотерапії інфекційного захворювання за динамікою нормалізації клініко-лабораторних показників

Якщо бракує інформації щодо наявного вірусного збудника, постає питання вибору раціональної фармакотерапії інфекційного захворювання, алгоритм якого залежить від можливих результатів: загальних витрат за відсутності вірусного збудника, що являє інтерес (C_n), та за його наявності (C_v). В обох випадках очікувані витрати ($EC^A(p)$) при виборі певної технології фармакотерапії (фармакотерапія А) визначають на основі дерева альтернатив (рис. 4.4) [3]:

$$EC_A = p \cdot D_v^A \cdot \bar{C} + (1 - p) \cdot D_n^A \cdot \bar{C} = [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A] \cdot \bar{C}, \quad (4.1)$$

де D – тривалість перебування у лікарні / тривалість інфекційного захворювання / тривалість нормалізації клініко-лабораторних показників залежно від обраної технології фармакотерапії А та наявності (v) або відсутності (n) вірусного збудника, \bar{C} – середні витрати одного дня базисної терапії.

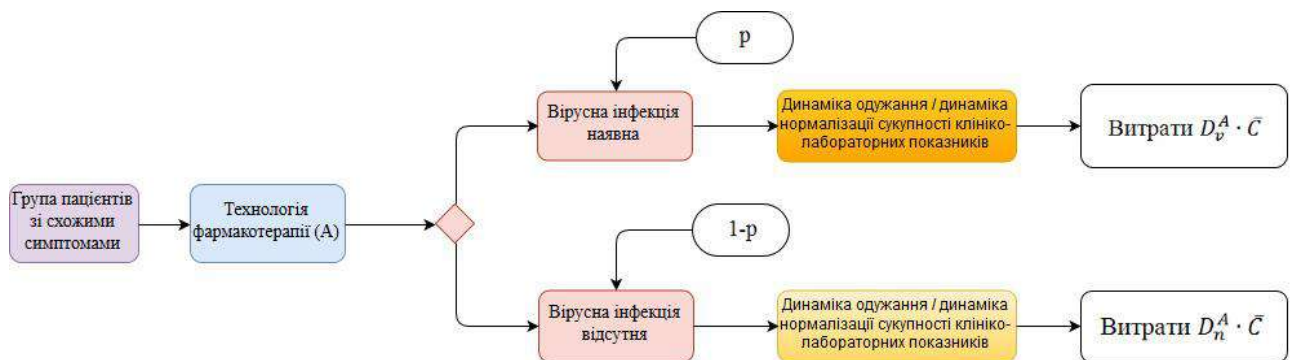


Рис. 4.4. Фармакоеконічна модель витрат технології фармакотерапії А з урахуванням ймовірності вірусного збудника як можливої причини інфекційного захворювання

Додаткові витрати C_T у разі включення досліджуваного фармацевтичного препарату у схему фармакотерапії мають бути збалансовані досягненням рівня ефективності, що виражається у зменшенні днів госпіталізації з урахуванням середніх витрат \bar{C} на один день базисної терапії під час госпіталізації. Тоді очікувані витрати ($EC^B(p)$) при виборі альтернативної технології фармакотерапії (фармакотерапія В) можуть бути визначені як зважена величина для двох

випадків (вірусна інфекція відсутня або наявна), з урахуванням відповідних ймовірностей їх виникнення (рис. 4.5):

$$EC_B = p \cdot D_v^B \cdot \bar{C} + (1 - p) \cdot D_n^B \cdot \bar{C} + C_T = [p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B] \cdot \bar{C} + C_T, \quad (4.2)$$

де D – тривалість перебування у лікарні / тривалість інфекційного захворювання / тривалість нормалізації клініко-лабораторних показників залежно від обраної технології фармакоterapiї B та наявності (n) або відсутності (v) вірусного збудника,

\bar{C} – середні витрати одного дня базисної терапії,

C_T – витрати на додаткову противірусну терапію (у разі альтернативної технології фармакоterapiї B) [108].

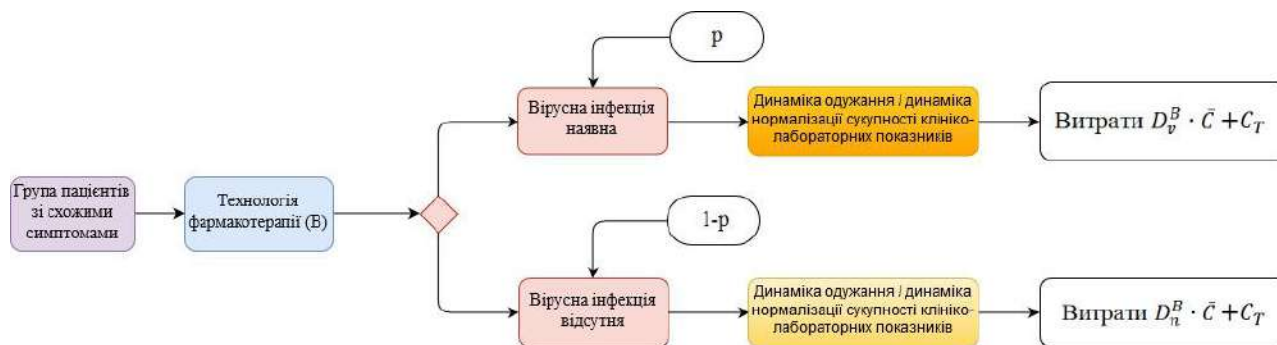


Рис. 4.5. Фармакоекономічна модель витрат технології фармакоterapiї B з урахуванням ймовірності вірусного збудника як можливої причини інфекційного захворювання

У такому випадку очікувана кількість днів госпіталізації для обох технологій фармакоterapiї становить:

$$D_A = [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A]; \quad (4.3)$$

$$D_B = [p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B]. \quad (4.4)$$

Наступним кроком є визначення критеріїв порівняльного вибору кожної з фармакотерапевтичних альтернатив. Просте перетворення правила прийняття рішень щодо витрат дозволяє отримати універсальні фармакоекономічні критерії,

за якими визначають раціональність впровадження нової технології фармакоterapiї. Ці критерії цілком еквівалентні стандартним правилам з точки зору фармакоeкономіки, але мають перевагу в тому, що однозначно визначають можливість прийняття рішення тільки у площині витрат. Використовуючи такий підхід, можна уникнути деяких проблем, що зазвичай виникають при визначенні коефіцієнта ефективності витрат. Технологія фармакоterapiї B домінує над технологією фармакоterapiї A , якщо очікувані витрати на технологію фармакоterapiї B є меншими за відповідні очікувані витрати при застосуванні технології фармакоterapiї A [108]:

$$EC_B < EC_A; \quad (4.5)$$

$$D_B \cdot \overline{C} + C_T < D_A \cdot \overline{C}. \quad (4.6)$$

З виразу (4.6) можна вивести універсальний фармакоeкономічний критерій включення противірусного препарату у схему фармакоterapiї інфекційного захворювання. Це буде доцільним, якщо відношення витрат на додаткову фармакоterapiю та середніх витрат одного дня базисної терапії буде меншим за різницю очікуваної кількості днів госпіталізації при застосуванні технології фармакоterapiї A та B , відповідно (граничні відносні витрати):

$$\frac{C_T}{\overline{C}} < p \cdot [D_v^A - D_n^A - D_v^B + D_n^B] + [D_n^A - D_n^B]. \quad (4.7)$$

Порівняння технологій фармакоterapiї A та B вимагає порівняння їх витрат, що залежать від значення поширеності вірусної інфекції p . За умови відсутності вірусної інфекції ($p = 0$) бажаною буде технологія фармакоterapiї з меншими витратами. В іншому граничному випадку, якщо завжди буде наявна вірусна інфекція ($p = 1$), раціональним вибором є технологія фармакоterapiї з меншими витратами. Отже, може бути проміжний показник поширеності вірусної інфекції,

за якого будь-який вибір фармакотерапії за заданого рівня граничних відносних витрат дасть однаковий очікуваний результат. Граничний рівень поширеності вірусної інфекції є такою величиною поширеності, за якої будь-який вибір фармакотерапії приводить до однакових очікуваних витрат (рис. 4.6).

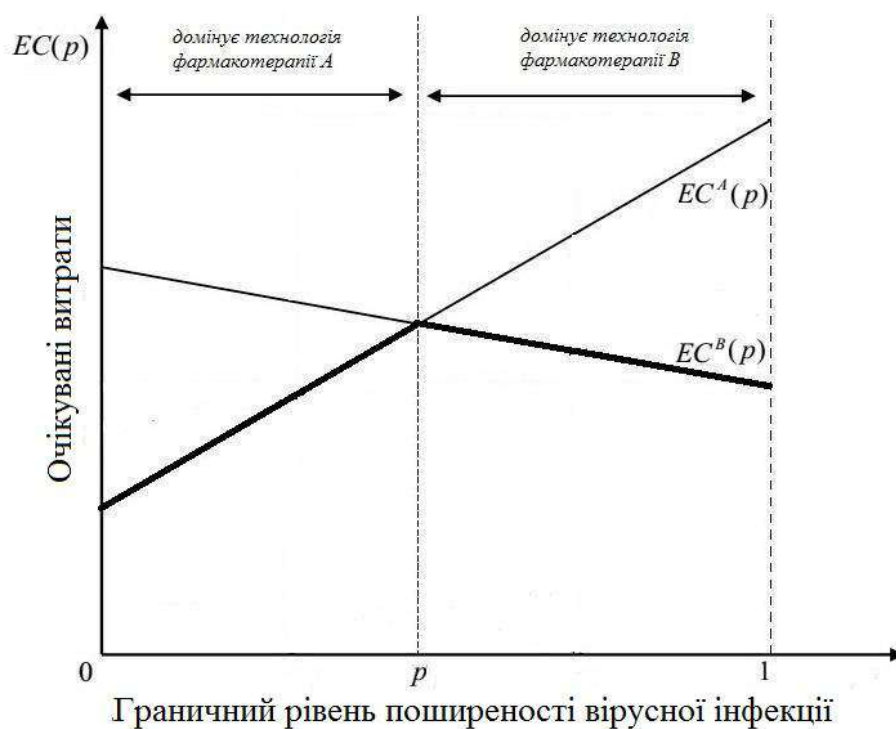


Рис. 4.6. Граничний рівень поширеності вірусного захворювання як критерій прийняття фармакотерапевтичних рішень

Таким чином, значення поширеності вірусної інфекції p , за якого фармакотерапія B перестане домінувати над фармакотерапією A , знаходять з порівняння очікуваних витрат:

$$[p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B] \cdot \bar{C} + C_T < [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A] \cdot \bar{C}. \quad (4.8)$$

Вирішення цієї нерівності дає змогу визначити рівень поширеності вірусної інфекції p як критерію прийняття рішень при фармакотерапії інфекційного захворювання з широким етіологічним спектром за відомого відношення витрат $\frac{C_T}{C}$:

$$p > \frac{1}{D_v^A - D_n^A - D_v^B + D_n^B} \cdot \frac{C_T}{C} - \frac{D_n^A - D_n^B}{D_v^A - D_n^A - D_v^B + D_n^B}. \quad (4.9)$$

Попередні судження ґрунтувалися на тому, що рішення про вибір фармакотерапії приймається за умови етіологічної невизначеності інфекційного захворювання. Її хибний вибір може призвести до необґрунтованої додаткової або відсутності необхідної фармакотерапії. Якщо ж етіологічна діагностика вірусного збудника доступна, у більшості випадків діагностичний тест є недосконалим, а це означає, що він не може точно визначити наявність вірусної інфекції. Із ймовірністю Se (чутливістю) етіологічна діагностика дозволяє правильно визначити наявність вірусної інфекції (дійснопозитивний результат) та з ймовірністю Sp (специфічністю) – правильно визначити її відсутність (дійснонегативний результат), а залежно від результату діагностики – обрати технологію фармакотерапії B , що супроводжується відповідними витратами. Чутливість та специфічність діагностичного тесту завжди менші за одиницю ($Se \leq 1; Sp \leq 1$) [223].

Для проведення фармакоеконічного аналізу розглянуте вище дерево альтернатив (рис. 4.5) може бути розширене за рахунок включення попередньої етіологічної діагностики із наступним застосуванням фармакотерапії B (рис. 4.7). Очікувані витрати при виборі такої альтернативи визначають як:

$$EC_{DB} = [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)] \cdot \bar{C} + C_D + [p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)] \cdot C_T, \quad (4.10)$$

де

$$p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B) = D_{DB}. \quad (4.11)$$

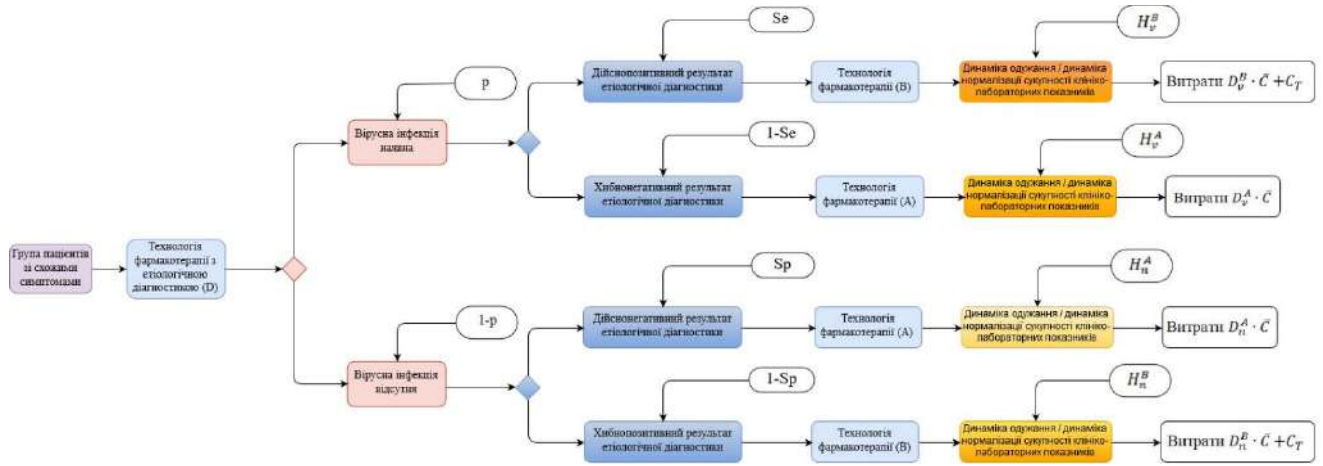


Рис. 4.7. Фармакоєкономічна модель витрат технології етіологічної діагностики з наступним застосуванням технології фармакотерапії *B*

В аналізі враховують витрати на етіологічну діагностику C_D , яку включають у вартість альтернативи D , таким чином звужуючи інтервал поширеності вірусної інфекції, за якого етіологічна діагностика є фармакоєкономічно обґрунтованою. Порівнюючи значення витрат на границях діапазону поширеності без попередньої етіологічної діагностики, можна отримати значення поширеності вірусної інфекції, за яких проведення діагностики недоцільне. Можливим є варіант, коли $p = 0$, тоді очевидно, що альтернатива A є оптимальним вибором, а за $p = 1$ оптимальним є вибір альтернативи B . Отже, в межах діапазону поширеності є інтервали, в яких використання етіологічної діагностики неефективне, тоді виникають граничні значення поширеності вірусного збудника, які визначають діапазони оптимальності використання етіологічної діагностики.

Щоб дослідити такі граничні значення, спочатку визначають вигоди від впровадження етіологічної діагностики як функцію від поширеності вірусної інфекції. Якщо попарно прирівняти вирази EC_A та EC_B до EC_{DB} , можна визначити

граничні значення поширеності та інтервал оптимального використання етіологічної діагностики з огляду на епідеміологію вірусної інфекції.

Математичне формулювання правила прийняття рішень для аналізу ефективності витрат передбачає, що досліджувана технологія фармакотерапії має бути реалізована, тільки якщо очікувані витрати, пов'язані із нею, є меншими за витрати, пов'язані із базисною технологією фармакотерапії.

Технологія попередньої діагностики (D) з наступним застосуванням фармакотерапії B домінує над фармакотерапією A , якщо:

$$EC_D < EC_A; \quad (4.12)$$

$$[p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)] \cdot \bar{C} + C_D + [p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)] \cdot C_T < [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A] \cdot \bar{C}; \quad (4.13)$$

$$\frac{C_T}{C} + \frac{1}{p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)} \cdot \frac{C_D}{C} < \frac{[p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A] - [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)]}{p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)}, \quad (4.14)$$

де $\frac{1}{p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)}$ – додаткова вага відносних витрат на етіологічну діагностику, яку треба брати до уваги під час проведення числових розрахунків на практиці.

Розв'язання нерівності (4.13) щодо p дозволяє визначити граничне значення поширеності вірусного збудника p_1 , при якому фармакоекономічно обґрунтованим буде застосування технології попередньої діагностики (C) з наступним застосуванням технології фармакотерапії B порівняно з технологією фармакотерапії A :

$$p_1 > \frac{\frac{C_D}{C} + \frac{C_T}{C} - D_n^A + D_n^B - \frac{C_T}{C} \cdot Sp + D_n^A \cdot Sp - D_n^B \cdot Sp}{D_n^A - \frac{C_T}{C} - D_n^B + \frac{C_T}{C} \cdot Se + \frac{C_T}{C} \cdot Sp - D_v^A \cdot Se + D_v^B \cdot Se - D_n^A \cdot Sp + D_n^B \cdot Sp}. \quad (4.15)$$

Технологія попередньої діагностики (D) з наступним застосуванням фармакотерапії B домінує над технологією фармакотерапії B , якщо

$$EC_D < EC_B; \quad (4.16)$$

$$[p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)] \cdot \bar{C} + C_D + [p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)] \cdot C_T < [p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B] \cdot \bar{C} + C_T; \quad (4.17)$$

$$\frac{C_T}{C} + \frac{1}{p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp) - 1} \cdot \frac{C_D}{C} < \frac{[p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B] - [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)]}{p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp) - 1}, \quad (4.18)$$

де $\frac{1}{p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp) - 1}$ – додаткова вага відносних витрат на етіологічну діагностику, яку треба брати до уваги під час проведення числових розрахунків на практиці.

Технологія попередньої діагностики (D) з наступним застосуванням фармакотерапії B буде домінувати над технологією фармакотерапії B , якщо значення поширеності вірусного збудника буде перевищувати певний рівень p_2 :

$$p_2 > \frac{\frac{C_D}{C} - \frac{C_T}{C} \cdot Sp + D_n^A \cdot Sp - D_n^B \cdot Sp}{D_v^A - \frac{C_T}{C} - D_v^B + \frac{C_T}{C} \cdot Se + \frac{C_T}{C} \cdot Sp - D_v^A \cdot Se + D_v^B \cdot Se - D_n^A \cdot Sp + D_n^B \cdot Sp}. \quad (4.19)$$

Рівняння (4.15) визначає значення поширеності вірусного збудника, при якому оптимальна стратегія змінюється від вибору технології фармакоterapiї A за відсутності попередньої діагностики до стратегії попередньої етіологічної діагностики, та стратегії вибору технології фармакоterapiї залежно від результату діагностики. Вибір попередньої етіологічної діагностики не є оптимальним нижче цього значення, оскільки можливі очікувані вигоди для дійснопозитивних результатів не перевищують очікуваних втрат для хибнопозитивних результатів. Якщо специфічність діагностичного тесту близька до одиниці, то значення p_1 наближається до нуля. Отже, значення p_1 дорівнюватиме нулю, якщо діагностика не приводить до хибнопозитивних результатів, а оптимальною буде стратегія використання фармакоterapiї B за позитивного результату тесту. Вираз (4.19) визначає значення поширеності вірусного збудника для стратегії використання технології фармакоterapiї B , яке відповідає зміні оптимальної стратегії лікаря з використанням попередньої діагностики тільки до технології фармакоterapiї B . Діагностика є нераціональною вище цього граничного значення, оскільки очікувані втрати від хибнонегативних результатів перевищують очікуваний виграш для дійснонегативних результатів. Якщо чутливість діагностичного тесту близька до одиниці, граничне значення для вибору технології фармакоterapiї B дорівнює одиниці. Така чутливість означає відсутність хибнонегативних результатів.

Загальною умовою доцільності використання попередньої етіологічної діагностики є виконання умови, яку визначають із різниці виразів (4.18) та (4.14):

$$\begin{aligned} \frac{C_D}{C} < [p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B] - \\ & - [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)] \times \\ & \quad \times [p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp)] - [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A] - \\ & - [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1 - Se) \cdot D_v^A) + (1 - p) \cdot (Sp \cdot D_n^A + (1 - Sp) \cdot D_n^B)] \times \\ & \quad \times [p \cdot Se + (1 - p) \cdot (1 - Sp) - 1]. \end{aligned} \quad (4.20)$$

Умова $\frac{Se}{1 - Sp} > 1$ є мінімальною, за неї попередня етіологічна діагностика є

необхідною. Насправді, якщо дискримінаційна здатність тесту збільшується завдяки збільшенню як чутливості, так і специфічності тесту, збільшується діапазон поширеності, за якого діагностика є необхідною. Таким чином, якщо тест стає більш точним завдяки збільшенню чутливості або специфічності, діапазон поширеності, за якого попередня діагностика є раціональною, збільшується (рис. 4.8).

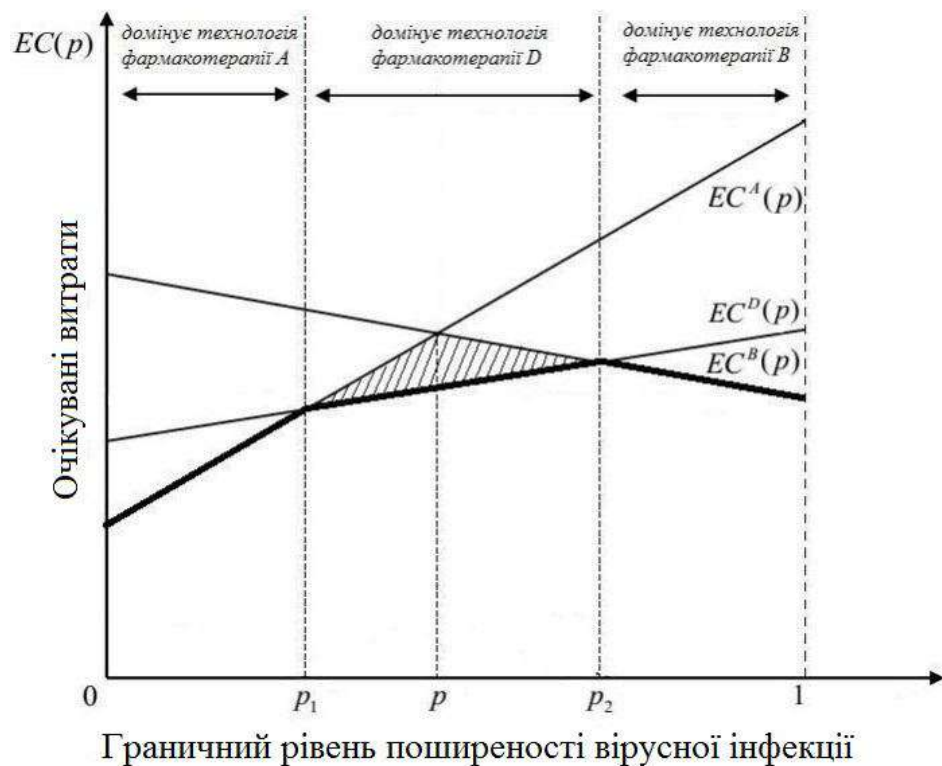


Рис. 4.8. Інформаційна значущість діагностичного тесту при порівнянні технологій фармакоterapiї A та B

Трикутник, що характеризує інформаційну значущість недосконалого тесту, є меншим, ніж для досконалого тесту. За граничного рівня поширеності p очікувані витрати при виборі стратегії попередньої діагностики досягають свого мінімуму. За дуже низьких та дуже високих рівнів поширеності інформаційна значущість є від'ємною, тому попередня діагностика за таких рівнів поширеності

недоцільна. Отже, всупереч поширеній думці, діагностика не завжди дає оптимальний результат. Між тим є випадки, як, приміром, діагностичний скринінг, що в умовах низької поширеності часто не підлягають правилу граничних значень поширеності для попередньої діагностики [285].

Інтерес до клініко-діагностичних та фармацевтичних систем підтримки прийняття рішень (СППР) зростає, і більше експертів використовують їх у практиці для прогнозування наслідків фармакотерапії або як альтернативу наявним технологіям діагностики. Основою СППР є певна форма штучного інтелекту (машинне навчання), яка дозволяє отримувати інформацію з минулого досвіду та розпізнавати зв'язки в масивах клінічних, лабораторних та фармацевтичних даних. СППР спираються на чітко визначені чисельні методи, які вимагають достатньої інформації. За загальною концепцією СППР отримує вхідні клініко-діагностичні та фармацевтичні дані, а на виході надає логічні висновки. База знань визначає зв'язок між проявами (наприклад, симптоми, клініко-лабораторні показники), наявністю певного вірусного захворювання, схемами фармакотерапії та їх ефективністю (рис. 4.9) [305, 330, 380, 405].

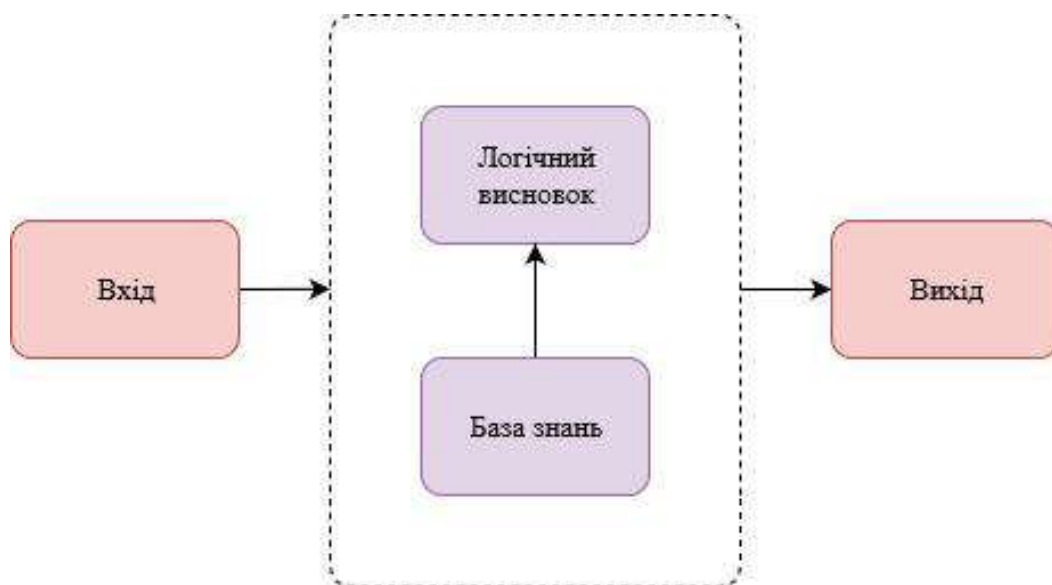


Рис. 4.9. Загальна концепція СППР

Оскільки припускається, що впровадження СППР для діагностування етіологічного агента вірусного захворювання несе відносні витрати на етіологічну діагностику $\frac{C_D}{C} = 0$, можливим стає дослідження впливу такого впровадження на граничні відносні витрати на додаткову фармакотерапію із включенням противірусного препарату $\frac{C_T}{C}$, що впливає із виразів (4.18) та (4.14):

$$\begin{cases} \frac{C_T}{C} < \frac{[p \cdot D_v^A + (1-p) \cdot D_n^A] - [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1-Se) \cdot D_v^A) + (1-p) \cdot (Sp \cdot D_n^A) + (1-Sp) \cdot D_n^B]}{p \cdot Se + (1-p) \cdot (1-Sp)}, \\ \frac{C_T}{C} < \frac{[p \cdot D_v^A + (1-p) \cdot D_n^A] - [p \cdot (Se \cdot D_v^B + (1-Se) \cdot D_v^A) + (1-p) \cdot (Sp \cdot D_n^A) + (1-Sp) \cdot D_n^B]}{p \cdot Se + (1-p) \cdot (1-Sp) - 1}. \end{cases} \quad (4.21)$$

4.2 Дослідження клініко-діагностичних моделей в аналізі ефективності технологій фармакотерапії інфекційних захворювань невизначеної етіології

Зменшення очікуваних витрат вказує на економічну ефективність досліджуваної технології фармакотерапії порівняно з іншою. Водночас ці витрати залежать від багатьох параметрів, таких як ймовірність одужання, варіювання витрат, поширеність вірусної інфекції тощо. Подання результатів фармакоеконічного дослідження на площині витрат дає можливість зрозуміти відносний вплив різних параметрів (чутливості, специфічності та поширення вірусного захворювання) з точки зору їх внеску в невизначеність результатів фармакоеконічного аналізу, яка передбачає можливість некоректного прийняття рішень, а отже, втрачених переваг, та визначає цінність отримання додаткової інформації.

Нещодавно були запроваджені ймовірнісні методи фармакоеконічного аналізу, які можуть бути використані для більш детального оцінювання технологій фармакотерапії, – ймовірності того, що досліджувана технологія має бути менш витратною й ефективною порівняно з іншою. Мета імовірнісного моделювання полягає в тому, щоб відобразити вплив невизначеності вхідних параметрів фармакоеконічної моделі під час оцінювання витрат на результат прийняття рішень [153].

Запропоновану міру економічної ефективності називають ймовірністю рентабельності, вона є ймовірністю того, що досліджувана фармакотерапевтична технологія буде менш витратною порівняно з іншими. З практичної точки зору додаткові витрати C_T можна розглядати як максимально допустимий вплив на бюджет. Мотивацією для визначення ймовірності рентабельності є те, що вона являє собою частку пацієнтів, для яких досліджувана технологія фармакоterapiї є менш витратною порівняно з іншими. Дані про витрати на фармакоterapiю є за своєю суттю спостережними і, зазвичай, пов'язані з проблемами, які потребують імітаційного моделювання та наступного аналізу. Ймовірнісні правила прийняття рішень повністю еквівалентні стандартним підходам фармакоeкономічного аналізу, але мають перевагу в тому, що при застосуванні методу моделювання Монте-Карло на основі ретроспективних клініко-лабораторних даних вони дають змогу дослідити невизначеність у стохастичному аналізі витрат.

Результати вибору кожної фармакотерапевтичної альтернативи (рис. 4.4 та 4.5) визначають із ретроспективних даних пацієнтів, які є термінами госпіталізації або нормалізації окремих клініко-лабораторних показників (рис. 4.10).

Такі дані є центральними для досліджуваного процесу на основі простої моделі з двома станами: захворювання (S) та одужання (або летального випадку залежно від мети дослідження) (H), їх використовують для визначення ймовірностей одужання за днями госпіталізації (D) або нормалізації клініко-лабораторних показників (N) (рис. 4.11).

Запропонована модель передбачає зміну частки пацієнтів (S) із часом, а отже дозволяє визначити розподіл термінів госпіталізації або нормалізації сукупності клініко-лабораторних показників (X):

$$X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}. \quad (4.22)$$

Окрім того, кожний клінічно-лабораторний показник X_i у будь-який момент часу може набувати лише двох універсальних значень: норма (N) або не норма (NN):

$$X \in \{N, NN\}, \quad (4.23)$$

що вимагає встановлення додаткового правила, за яким сукупність всіх клініко-лабораторних показників визначають як норму в цілому, наприклад лише тоді, якщо всі показники є в нормі, а один показник не є в нормі і т. д.

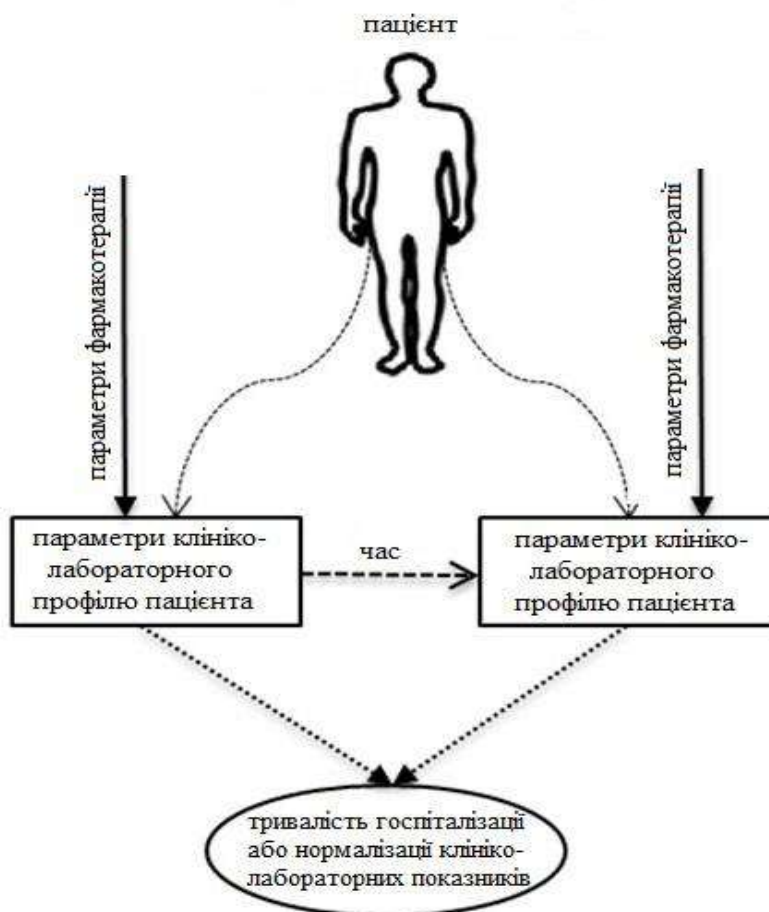


Рис. 4.10. Динаміка клініко-лабораторного профілю пацієнта з НП

Визначені на основі ретроспективних даних розподіли термінів одужання та нормалізації клініко-лабораторних показників дозволяють провести імітаційне моделювання динаміки одужання або нормалізації показників з наступним проведенням фармакоеконімічного дослідження у штучній стандартизованій когорті пацієнтів.

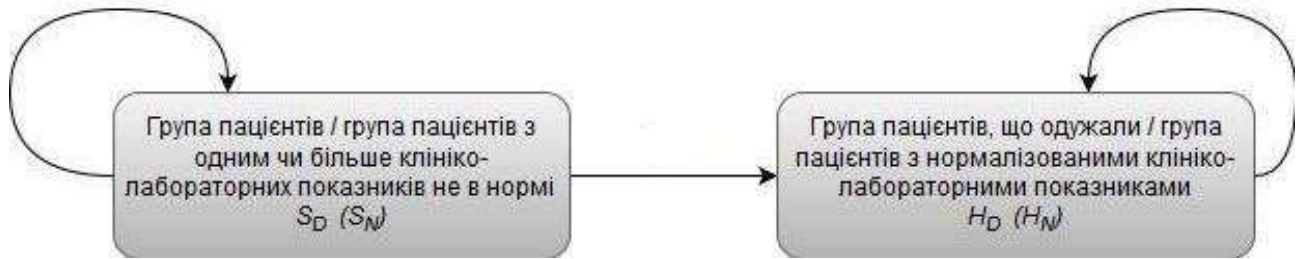


Рис. 4.11. Концептуальне подання динаміки одужання або нормалізації клініко-лабораторних показників

Комп'ютерне моделювання дозволяє визначити розподіл днів госпіталізації при застосуванні певної технології фармакотерапії у стандартизованих умовах D_H . Аналогічним чином визначають і середню кількість днів нормалізації клініко-лабораторних показників D_N , а відносна різниця цих значень ΔD дозволяє проаналізувати, наскільки ефективно використовуються ресурси охорони здоров'я:

$$\Delta D = \frac{D_H - D_N}{D_N} \cdot 100 \% . \quad (4.24)$$

Значення $\Delta D > 100 \%$ вказує на рівень надмірного використання ресурсів охорони здоров'я для досягнення одужання пацієнтів досліджуваної групи.

4.3 Реалізація інформаційної технології аналізу економічної ефективності технологій фармакотерапії вірусних захворювань

Проведення аналітичних досліджень на сучасному науковому рівні та складання на їх основі обґрунтованого вибору фармакотерапії інфекційного захворювання являє собою процес, пов'язаний зі значними затратами часу на проведення розрахунків, із складністю отримання необхідної достовірної інформації щодо вартості та ефективності, вибору окремих варіантів

фармакотерапії тощо. У зв'язку з цим особливого значення набувають дослідження, спрямовані на пошук шляхів автоматизації проведення фармакоекономічних досліджень з використанням сучасних інформаційних технологій, що забезпечує послідовне прийняття ефективних фармакотерапевтичних рішень. Слід зазначити, що на сьогодні у системі організації лікувально-діагностичного процесу в закладах охорони здоров'я немає жодних наробок, призначених для вибору оптимальних технологій фармакотерапії інфекційних захворювань як за клінічними, так і за фармакоекономічними показниками ефективності з використанням сучасних інформаційних технологій.

Наступним етапом наукового дослідження став пошук можливих аналітичних інструментів для вибору раціональної фармакотерапії інфекційних захворювань для широкого їх впровадження у повсякденну практику. Кінцевий програмний продукт має складатися з декількох блоків або модулів відповідно до розробленого алгоритму. Реалізація представленої концепції інформаційно-аналітичної технології проведення фармакоекономічного аналізу стала можливою з використанням електронних таблиць Microsoft Excel, що дозволяє проводити аналітичні дослідження фармакотерапії інфекційних захворювань в умовах етіологічної невизначеності та визначати модель економічної ефективності додаткової фармакотерапії та етіологічну діагностику:

- ймовірнісний аналіз динаміки одужання за днями госпіталізації в кожній досліджуваній вибірці;
- ймовірнісний аналіз динаміки нормалізації клініко-лабораторних показників у кожній досліджуваній вибірці;
- моделювання економічної ефективності додаткової фармакотерапії.

Першим кроком дослідження є побудова розподілу днів госпіталізації в Microsoft Excel за допомогою такого алгоритму: Дані → Аналіз даних → Гістограма → Вибір вхідного та вихідного інтервалів, де вхідним інтервалом є масив днів госпіталізації у досліджуваній вибірці, а вихідним інтервалом – поле для розрахованої частоти терміну госпіталізації (рис. 4.12).

| | AE | AF | AG |
|----|--------|-----------------|-----------------------------|
| 1 | Карман | Частота | Частота, виражена у частках |
| 2 | 0 | 98 | =AF2/\$AF\$23 |
| 3 | 1 | 20 | =AF3/\$AF\$23 |
| 4 | 2 | 62 | =AF4/\$AF\$23 |
| 5 | 3 | 77 | =AF5/\$AF\$23 |
| 6 | 4 | 61 | =AF6/\$AF\$23 |
| 7 | 5 | 35 | =AF7/\$AF\$23 |
| 8 | 6 | 19 | =AF8/\$AF\$23 |
| 9 | 7 | 13 | =AF9/\$AF\$23 |
| 10 | 8 | 4 | =AF10/\$AF\$23 |
| 11 | 9 | 2 | =AF11/\$AF\$23 |
| 12 | 10 | 1 | =AF12/\$AF\$23 |
| 13 | 11 | 0 | =AF13/\$AF\$23 |
| 14 | 12 | 2 | =AF14/\$AF\$23 |
| 15 | 13 | 0 | =AF15/\$AF\$23 |
| 16 | 14 | 0 | =AF16/\$AF\$23 |
| 17 | 15 | 0 | =AF17/\$AF\$23 |
| 18 | 16 | 1 | =AF18/\$AF\$23 |
| 19 | 17 | 0 | =AF19/\$AF\$23 |
| 20 | 18 | 0 | =AF20/\$AF\$23 |
| 21 | 19 | 0 | =AF21/\$AF\$23 |
| 22 | 20 | 0 | =AF22/\$AF\$23 |
| 23 | | =СУММ(AF2:AF22) | |

Рис. 4.12. Розподіл частоти терміну госпіталізації в досліджуваній вибірці

Отримані розподіли в кожній із досліджуваних вибірок дають змогу згенерувати велику вибірку випадкових значень тривалості госпіталізації у чотирьох можливих випадках (наявності або відсутності вірусного захворювання та включення або невключення досліджуваного фармацевтичного препарату в комплексну схему фармакотерапії) за таким алгоритмом: Дані → Аналіз даних → Генерація випадкових чисел → Кількість випадкових чисел → Вибір вхідного та вихідного інтервалів, де вхідним інтервалом є визначений розподіл у кожній вибірці (рис. 4.12), а вихідним інтервалом – поле для згенерованих за заданим розподілом днів госпіталізації (рис. 4.13).

| D_v^A | D_v^B | D_n^A | D_n^B |
|---------|---------|---------|---------|
| 2 | 3 | 3 | 6 |
| 4 | 0 | 6 | 14 |
| 2 | 3 | 4 | 6 |
| 3 | 2 | 3 | 0 |
| 2 | 6 | 1 | 4 |
| 5 | 0 | 5 | 0 |
| 3 | 4 | 13 | 2 |
| 1 | 3 | 0 | 3 |
| 3 | 8 | 0 | 0 |

Рис. 4.13. Розподіл частоти терміну госпіталізації в досліджуваній вибірці

Наступним кроком є розрахунок масиву значень граничних відносних витрат на додаткову фармакотерапію за формулою (4.7) з використанням попередньо згенерованих випадкових термінів госпіталізації, значення поширеності вірусної інфекції та побудови відповідного розподілу цих значень (рис. 4.14).

| | A | B | C | D | E | H |
|---|-------|---------|---------|---------|---------|--|
| 1 | p | D_v^A | D_v^B | D_n^A | D_n^B | C_T/\bar{C} |
| 2 | 0,476 | 2 | 3 | 3 | 6 | =ЕСЛИОШИБКА(A2*(B2-D2-C2+E2)+(D2-E2);) |
| 3 | 0,476 | 4 | 0 | 6 | 14 | =ЕСЛИОШИБКА(A3*(B3-D3-C3+E3)+(D3-E3);) |
| 4 | 0,476 | 2 | 3 | 4 | 6 | =ЕСЛИОШИБКА(A4*(B4-D4-C4+E4)+(D4-E4);) |
| 5 | 0,476 | 3 | 2 | 3 | 0 | =ЕСЛИОШИБКА(A5*(B5-D5-C5+E5)+(D5-E5);) |
| 6 | 0,476 | 2 | 6 | 1 | 4 | =ЕСЛИОШИБКА(A6*(B6-D6-C6+E6)+(D6-E6);) |
| 7 | 0,476 | 5 | 0 | 5 | 0 | =ЕСЛИОШИБКА(A7*(B7-D7-C7+E7)+(D7-E7);) |
| 8 | 0,476 | 3 | 4 | 13 | 2 | =ЕСЛИОШИБКА(A8*(B8-D8-C8+E8)+(D8-E8);) |
| 9 | 0,476 | 1 | 3 | 0 | 3 | =ЕСЛИОШИБКА(A9*(B9-D9-C9+E9)+(D9-E9);) |

Рис. 4.14. Розрахунок масиву значень граничних відносних витрат на додаткову фармакотерапію

Аналогічним є розрахунок масиву значень граничних відносних витрат на етіологічну діагностику за формулою (4.20) з використанням попередньо згенерованих випадкових термінів госпіталізації, значень чутливості та специфічності діагностичного тесту, поширеності вірусної інфекції та побудови відповідного розподілу цих значень (рис. 4.15).

| | A | B | C | D | E | F | G | I | J | K |
|---|-------|---------|---------|---------|---------|------|------|--|----------------------------|--|
| 1 | p | D_v^A | D_v^B | D_n^A | D_n^B | Se | Sp | $pSe + (1-p)(1-Sp)$ | $pSe + (1-p)(1-Sp) - 1$ | C_d/\bar{C} |
| 2 | 0,476 | 2 | 3 | 3 | 6 | 0,67 | 0,57 | =((A2*F2+(1-A2)*(1-G2)))-((A2*F2+(1-A2)*(1-G2))-1) | =((A2*F2+(1-A2)*(1-G2))-1) | =(A2*C2+(1-A2)*E2)-(A2*F2*C2+(1-F2)*B2)+(1-A2)*(G2*D2+(1-G2)*E2))*2-((A2*B2+(1-A2)*D2)-(A2*F2*C2+(1-F2)*B2)-(1-A2)*(G2*D2+(1-G2)*E2))*J2 |
| 3 | 0,476 | 4 | 0 | 6 | 14 | 0,67 | 0,57 | =((A3*F3+(1-A3)*(1-G3)))-((A3*F3+(1-A3)*(1-G3))-1) | =((A3*F3+(1-A3)*(1-G3))-1) | =(A3*C3+(1-A3)*E3)-(A3*F3*C3+(1-F3)*B3)+(1-A3)*(G3*D3+(1-G3)*E3))*3-((A3*B3+(1-A3)*D3)-(A3*F3*C3+(1-F3)*B3)-(1-A3)*(G3*D3+(1-G3)*E3))*J3 |
| 4 | 0,476 | 2 | 3 | 4 | 6 | 0,67 | 0,57 | =((A4*F4+(1-A4)*(1-G4)))-((A4*F4+(1-A4)*(1-G4))-1) | =((A4*F4+(1-A4)*(1-G4))-1) | =(A4*C4+(1-A4)*E4)-(A4*F4*C4+(1-F4)*B4)+(1-A4)*(G4*D4+(1-G4)*E4))*4-((A4*B4+(1-A4)*D4)-(A4*F4*C4+(1-F4)*B4)-(1-A4)*(G4*D4+(1-G4)*E4))*J4 |
| 5 | 0,476 | 3 | 2 | 3 | 0 | 0,67 | 0,57 | =((A5*F5+(1-A5)*(1-G5)))-((A5*F5+(1-A5)*(1-G5))-1) | =((A5*F5+(1-A5)*(1-G5))-1) | =(A5*C5+(1-A5)*E5)-(A5*F5*C5+(1-F5)*B5)+(1-A5)*(G5*D5+(1-G5)*E5))*5-((A5*B5+(1-A5)*D5)-(A5*F5*C5+(1-F5)*B5)-(1-A5)*(G5*D5+(1-G5)*E5))*J5 |
| 6 | 0,476 | 2 | 6 | 1 | 4 | 0,67 | 0,57 | =((A6*F6+(1-A6)*(1-G6)))-((A6*F6+(1-A6)*(1-G6))-1) | =((A6*F6+(1-A6)*(1-G6))-1) | =(A6*C6+(1-A6)*E6)-(A6*F6*C6+(1-F6)*B6)+(1-A6)*(G6*D6+(1-G6)*E6))*6-((A6*B6+(1-A6)*D6)-(A6*F6*C6+(1-F6)*B6)-(1-A6)*(G6*D6+(1-G6)*E6))*J6 |
| 7 | 0,476 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0,67 | 0,57 | =((A7*F7+(1-A7)*(1-G7)))-((A7*F7+(1-A7)*(1-G7))-1) | =((A7*F7+(1-A7)*(1-G7))-1) | =(A7*C7+(1-A7)*E7)-(A7*F7*C7+(1-F7)*B7)+(1-A7)*(G7*D7+(1-G7)*E7))*7-((A7*B7+(1-A7)*D7)-(A7*F7*C7+(1-F7)*B7)-(1-A7)*(G7*D7+(1-G7)*E7))*J7 |
| 8 | 0,476 | 3 | 4 | 13 | 2 | 0,67 | 0,57 | =((A8*F8+(1-A8)*(1-G8)))-((A8*F8+(1-A8)*(1-G8))-1) | =((A8*F8+(1-A8)*(1-G8))-1) | =(A8*C8+(1-A8)*E8)-(A8*F8*C8+(1-F8)*B8)+(1-A8)*(G8*D8+(1-G8)*E8))*8-((A8*B8+(1-A8)*D8)-(A8*F8*C8+(1-F8)*B8)-(1-A8)*(G8*D8+(1-G8)*E8))*J8 |
| 9 | 0,476 | 1 | 3 | 0 | 3 | 0,67 | 0,57 | =((A9*F9+(1-A9)*(1-G9)))-((A9*F9+(1-A9)*(1-G9))-1) | =((A9*F9+(1-A9)*(1-G9))-1) | =(A9*C9+(1-A9)*E9)-(A9*F9*C9+(1-F9)*B9)+(1-A9)*(G9*D9+(1-G9)*E9))*9-((A9*B9+(1-A9)*D9)-(A9*F9*C9+(1-F9)*B9)-(1-A9)*(G9*D9+(1-G9)*E9))*J9 |

Рис. 4.15. Розрахунок масиву значень граничних відносних витрат на етіологічну діагностику

Якщо використовують діагностичне моделювання, розрахунок проводять щодо граничних відносних витрат на додаткову фармакотерапію за формулою (4.21) та визначення масиву мінімальних значень для кожної випадкової пари та побудови наступного розподілу (рис. 4.16).

| | A | B | C | D | E | F | G | I | J | L | M | N |
|---|-------|---------|---------|---------|---------|------|------|------------------------------|------------------------------|--|--|-------------------------|
| 1 | p | D_V^A | D_V^B | D_n^A | D_n^B | Se | Sp | $pSe + (1-p)(1-Sp)$ | $pSe + (1-p)(1-Sp) - 1$ | $(C_T / \bar{C})_B$ | $(C_T / \bar{C})_A$ | $(C_T / \bar{C})_{min}$ |
| 2 | 0,476 | 2 | 3 | 3 | 6 | 0,67 | 0,57 | $=(A2^*F2+(1-A2)^*(1-G2))-1$ | $=(A2^*F2+(1-A2)^*(1-G2))-1$ | $=(A2^*C2+(1-A2)^*E2)-(A2^*F2^*C2+(1-F2)^*B2)+(1-A2)^*(G2^*D2+(1-G2)^*E2))/I2$ | $=(A2^*B2+(1-A2)^*D2)-(A2^*E2^*C2+(1-E2)^*B2)+(1-A2)^*(G2^*D2+(1-G2)^*E2))/I2$ | $=МИН(L2;M2)$ |
| 3 | 0,476 | 4 | 0 | 6 | 14 | 0,67 | 0,57 | $=(A3^*F3+(1-A3)^*(1-G3))-1$ | $=(A3^*F3+(1-A3)^*(1-G3))-1$ | $=(A3^*C3+(1-A3)^*E3)-(A3^*F3^*C3+(1-F3)^*B3)+(1-A3)^*(G3^*D3+(1-G3)^*E3))/I3$ | $=(A3^*B3+(1-A3)^*D3)-(A3^*E3^*C3+(1-E3)^*B3)+(1-A3)^*(G3^*D3+(1-G3)^*E3))/I3$ | $=МИН(L3;M3)$ |
| 4 | 0,476 | 2 | 3 | 4 | 6 | 0,67 | 0,57 | $=(A4^*F4+(1-A4)^*(1-G4))-1$ | $=(A4^*F4+(1-A4)^*(1-G4))-1$ | $=(A4^*C4+(1-A4)^*E4)-(A4^*F4^*C4+(1-F4)^*B4)+(1-A4)^*(G4^*D4+(1-G4)^*E4))/I4$ | $=(A4^*B4+(1-A4)^*D4)-(A4^*E4^*C4+(1-E4)^*B4)+(1-A4)^*(G4^*D4+(1-G4)^*E4))/I4$ | $=МИН(L4;M4)$ |
| 5 | 0,476 | 3 | 2 | 3 | 0 | 0,67 | 0,57 | $=(A5^*F5+(1-A5)^*(1-G5))-1$ | $=(A5^*F5+(1-A5)^*(1-G5))-1$ | $=(A5^*C5+(1-A5)^*E5)-(A5^*F5^*C5+(1-F5)^*B5)+(1-A5)^*(G5^*D5+(1-G5)^*E5))/I5$ | $=(A5^*B5+(1-A5)^*D5)-(A5^*E5^*C5+(1-E5)^*B5)+(1-A5)^*(G5^*D5+(1-G5)^*E5))/I5$ | $=МИН(L5;M5)$ |
| 6 | 0,476 | 2 | 6 | 1 | 4 | 0,67 | 0,57 | $=(A6^*F6+(1-A6)^*(1-G6))-1$ | $=(A6^*F6+(1-A6)^*(1-G6))-1$ | $=(A6^*C6+(1-A6)^*E6)-(A6^*F6^*C6+(1-F6)^*B6)+(1-A6)^*(G6^*D6+(1-G6)^*E6))/I6$ | $=(A6^*B6+(1-A6)^*D6)-(A6^*E6^*C6+(1-E6)^*B6)+(1-A6)^*(G6^*D6+(1-G6)^*E6))/I6$ | $=МИН(L6;M6)$ |
| 7 | 0,476 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0,67 | 0,57 | $=(A7^*F7+(1-A7)^*(1-G7))-1$ | $=(A7^*F7+(1-A7)^*(1-G7))-1$ | $=(A7^*C7+(1-A7)^*E7)-(A7^*F7^*C7+(1-F7)^*B7)+(1-A7)^*(G7^*D7+(1-G7)^*E7))/I7$ | $=(A7^*B7+(1-A7)^*D7)-(A7^*E7^*C7+(1-E7)^*B7)+(1-A7)^*(G7^*D7+(1-G7)^*E7))/I7$ | $=МИН(L7;M7)$ |
| 8 | 0,476 | 3 | 4 | 13 | 2 | 0,67 | 0,57 | $=(A8^*F8+(1-A8)^*(1-G8))-1$ | $=(A8^*F8+(1-A8)^*(1-G8))-1$ | $=(A8^*C8+(1-A8)^*E8)-(A8^*F8^*C8+(1-F8)^*B8)+(1-A8)^*(G8^*D8+(1-G8)^*E8))/I8$ | $=(A8^*B8+(1-A8)^*D8)-(A8^*E8^*C8+(1-E8)^*B8)+(1-A8)^*(G8^*D8+(1-G8)^*E8))/I8$ | $=МИН(L8;M8)$ |
| 9 | 0,476 | 1 | 3 | 0 | 3 | 0,67 | 0,57 | $=(A9^*F9+(1-A9)^*(1-G9))-1$ | $=(A9^*F9+(1-A9)^*(1-G9))-1$ | $=(A9^*C9+(1-A9)^*E9)-(A9^*F9^*C9+(1-F9)^*B9)+(1-A9)^*(G9^*D9+(1-G9)^*E9))/I9$ | $=(A9^*B9+(1-A9)^*D9)-(A9^*E9^*C9+(1-E9)^*B9)+(1-A9)^*(G9^*D9+(1-G9)^*E9))/I9$ | $=МИН(L9;M9)$ |

Рис. 4.16. Розрахунок масиву значень граничних відносних витрат на додаткову фармакотерапію з використанням діагностичного моделювання

Динаміка нормалізації клініко-лабораторних показників, наприклад температури тіла, може бути подана у бінарному вигляді, де 1 – норма, а 0 – не норма (рис. 4.17).

Після цього за сукупністю клініко-лабораторних показників визначають динаміку та, відповідно, термін нормалізації стану пацієнта. Далі розрахунки та фармакоеконічний аналіз проводять аналогічно описаним вище алгоритмам.

Особливістю розробленої комп'ютерної програми «Клініко-фармацевтичний менеджмент вірусних інфекцій» є можливість автоматизації фармакоеконічного аналізу порівнюваних технологій фармакотерапії, що ґрунтується на методі вартості захворювання. Саме інформація, отримана з використанням цього методу, є необхідною для прийняття обґрунтованого рішення щодо доцільності включення фармацевтичного препарату в технологію фармакотерапії інфекційного захворювання з огляду на майбутні витрати. Комп'ютерне моделювання дозволяє визначити фармакоеконічний критерій запровадження нових технологій фармакотерапії в умовах етіологічної невизначеності у межах окремого регіону або країни за певний часовий інтервал, що відповідає періоду забезпечення. Крім

визначення переліку можливостей та обсягу інформації, запропонована інформаційно-аналітична технологія відповідає таким вимогам:

- функціональна необхідність;
- своєчасне задоволення інформаційної та обчислювальної потреби фахівця;
- мінімальний час відповіді на запити користувача;
- адаптація до рівня підготовки користувача та його професійних запитів;
- економічна ефективність;
- надійність, простота обслуговування;
- простота освоєння прийомів роботи з комп'ютерною програмою [267].

| Температура тіла до лікування | Температура тіла через 5 діб | Температура тіла через 14 діб |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 0 | 1 | 1 |
| 0 | 1 | 1 |
| 0 | 1 | 1 |
| 0 | 1 | 1 |
| 0 | 0 | 1 |
| 0 | 1 | 1 |
| 0 | 0 | 1 |
| 0 | 0 | 1 |
| 0 | 0 | 1 |

Рис. 4.17. Подання кліко-лабораторного показника у бінарному вигляді

Розрахунки, проведені за допомогою розробленої інформаційно-комп'ютерної технології, дозволили визначити фармакоеконімічні критерії вибору технологій фармакотерапії ротавірусного гастроентериту та НП, які відповідали протоколам лікування, а також брали до уваги підходи щодо сучасних тенденцій надання фармацевтичної допомоги при вірусних інфекціях.

Методи комплексної фармакотерапії ротавірусних гастроентеритів у дітей, які включають симптоматичну, патогенетичну та дієтотерапію, спрямовані,

насамперед, на регідратацію, дезінтоксикацію організму та нормалізацію мікробіоценозу кишечника. Зважаючи на відсутність на сьогодні засобів етіотропної терапії РВІ, виникає нагальна потреба в розробленні технологій терапії, спрямованих на пригнічення певних стадій репродукції ротавірусів. З теоретичної точки зору для цього найбільш перспективними можна вважати препарати інтерферонів або їх індукторів, які мають доведену противірусну дію: блокують синтез вірусних білків або пригнічують інші етапи репродукції широкого спектра вірусів. Інтерферони, що їх сьогодні виробляють фармацевтичні компанії, умовно поділені за типом активного компонента на ІФН- α , ІФН- β , ІФН- γ , а за способом виготовлення — на природні (препарати першого покоління) та рекомбінантні (препарати другого покоління). Використання препаратів інтерферонового ряду при багатьох вірусних інфекціях та обнадійливі результати поодиноких спроб використання препаратів інтерферонів при РВІ переконливо свідчать про можливий позитивний ефект застосування рекомбінантного інтерферону в комплексній терапії РВІ у новонароджених дітей, у тому числі завдяки зменшенню ймовірності розвитку вірусно-бактеріальних ускладнень, та спричиняють широку дискусію серед лікарів у світі. Питання, пов'язані з використанням рекомбінантних інтерферонів у клінічній практиці для лікування РВІ, набувають особливого значення, оскільки важливо знати, наскільки виправданою є така фармакотерапія з огляду на наявний досвід її застосування [18, 88, 122, 123, 124].

У дослідженні було проаналізовано 85 медичних карт новонароджених дітей віком від 5 до 60 діб життя, які народилися в період з 2001 по 2002 рік та були прийняті з пологових будинків до 1-го та 2-го відділень виходжування новонароджених та реанімаційного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» переважно у тяжкому стані: з клінічними проявами гастроінтестинальних порушень, гіпоксичних або гіпоксично-геморагічних уражень центральної нервової системи, гіпербілірубінемії, синдрому дихальних розладів тощо. Ретроспективні дані були надані кафедрою неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика у межах наукової співпраці. Усіх пацієнтів було стратифіковано за групами відповідно до наявності або відсутності РВІ та включення або не включення рекомбінантного

$\alpha 2$ -інтерферону у формі супозиторіїв (торгова назва Лаферобіон, L03AB05 за АТХ-класифікацією) у комплексну фармакотерапію пацієнтів із РВІ [28, 267].

Ретроспективний аналіз медичних карт показав, що усіх госпіталізованих пацієнтів було досліджено на РВІ за наявності антигенів ротавірусів у клінічному матеріалі (фекаліях) методом реакції непрямой гемаглютинації (РНГА). Серед досліджених пацієнтів позитивними виявились 60 осіб (70,59). Лікування РВІ у них починали з виключення ентерального харчування на 6-8 годин залежно від клінічного стану. У дітей з дегідратацією II ступеня проводили інфузійну терапію з метою дезінтоксикації, регідратації та часткового парентерального харчування. У разі розвитку бактеріальних ускладнень застосовували антибактеріальну терапію з урахуванням чутливості бактерій до антибіотиків: гентаміцин, цефалоспорини II-III покоління, поліміксін тощо. За потреби використовували додатково симптоматичну терапію (рис. 4.18) [28].

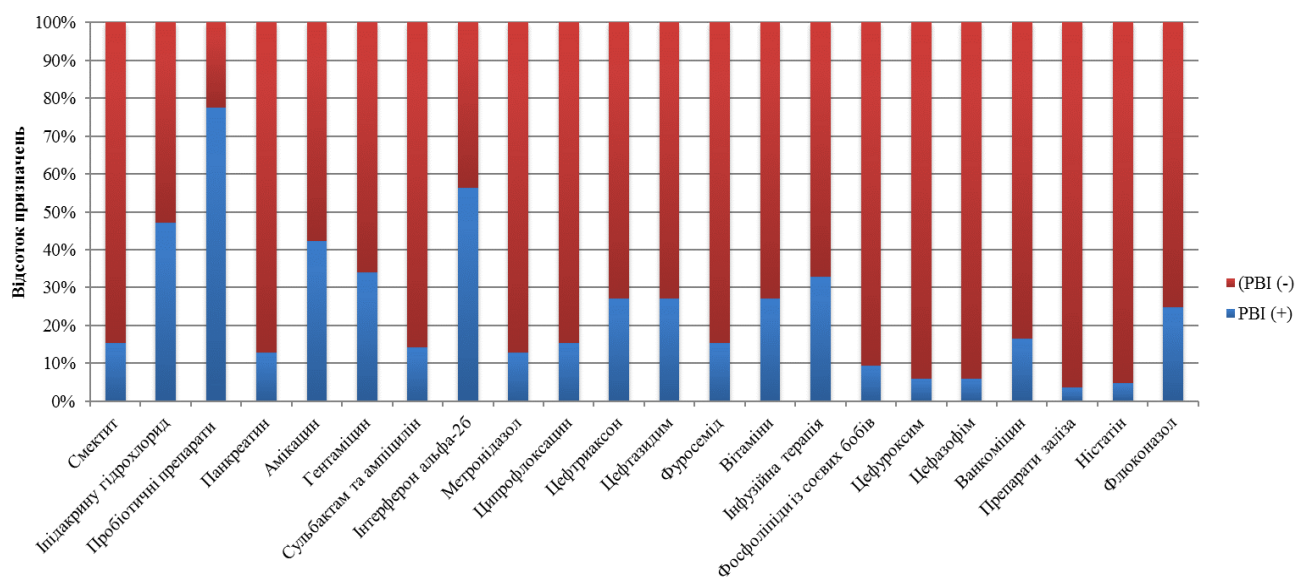


Рис. 4.18. Застосування фармацевтичних препаратів у фармакотерапії новонароджених у тяжкому стані різного генезу

Інші 28 осіб із вставленим діагнозом РВІ отримували додатково до зазначеного вище лікування рекомбінантний $\alpha 2\beta$ -інтерферон. Препарат вводили ректально у

вигляді супозиторіїв (після очисної клізми) з добовою дозою 50–100 тисяч МО на кілограм маси тіла, курс лікування тривав 3-5 днів. Ускладнень при лікуванні інтерфероном не спостерігалось. При застосуванні інтерферону у хворих дітей вже на 2-3-ю добу після початку комплексного лікування поліпшувався загальний стан, зменшувались прояви інтоксикації, нормалізувались функції кишечника.

У результаті детального аналізу було відзначено, що вираженість провідних симптомів наприкінці лікування значно зменшилась. Застосування комплексної терапії із включенням інтерферону характеризувалося більш швидшим зворотним розвитком клінічних проявів захворювання, ніж у хворих, які інтерферон не отримували. Наступні дослідження полягали у вивченні фармакоекономічного ефекту включення $\alpha 2b$ -інтерферону у фармакотерапію новонароджених з РВІ або без неї. Досліджувану вибірку даних було розділено на чотири менші вибірки за наявністю або відсутністю РВІ та включення чи ні $\alpha 2b$ -інтерферону у фармакотерапію. У кожній з чотирьох вибірок було оцінено розподіли тривалості терміну госпіталізації (рис. 4.19) [28].

Встановлення ретроспективної поширеності ротавірусу ($p = 0,706$) дозволило побудувати модель економічної ефективності включення $\alpha 2b$ -інтерферону у фармакотерапію як граничне відношення витрат на додаткову терапію (C_T) до витрат на один день базової терапії (\bar{C}). Оскільки дні госпіталізації для кожної з груп пацієнтів є випадковими величинами, доцільним було проведення ймовірнісного моделювання з генерацією 1000 випадкових значень тривалості госпіталізації в кожній із досліджуваних груп пацієнтів відповідно до їх розподілів за ретроспективними даними (рис. 4.19). Моделювання на основі розподілів днів госпіталізації та поширеності РВІ серед досліджуваних пацієнтів показало, що ефективність витрат на додаткову фармакотерапію буде монотонно спадати з їх ростом (рис. 4.20), 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 перевищитимуть витрати на 15 днів базисної фармакотерапії (рис. 4.21).

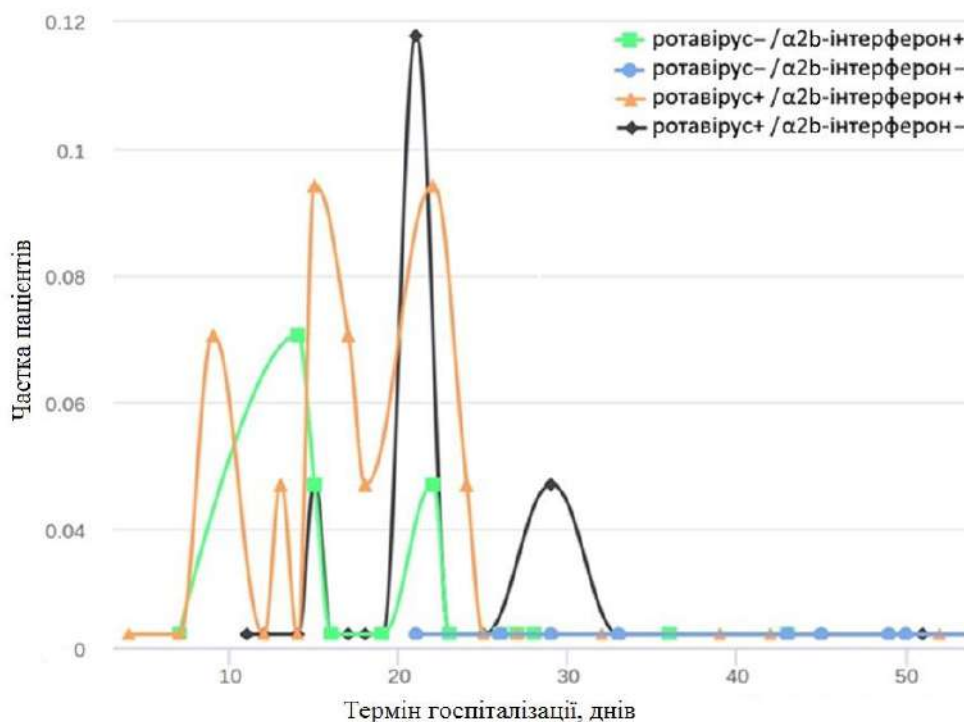


Рис. 4.19. Розподіл тривалості терміну госпіталізації залежно від наявності або відсутності РВІ та чи застосовувався $\alpha 2b$ -інтерферон у фармакотерапії новонароджених пацієнтів

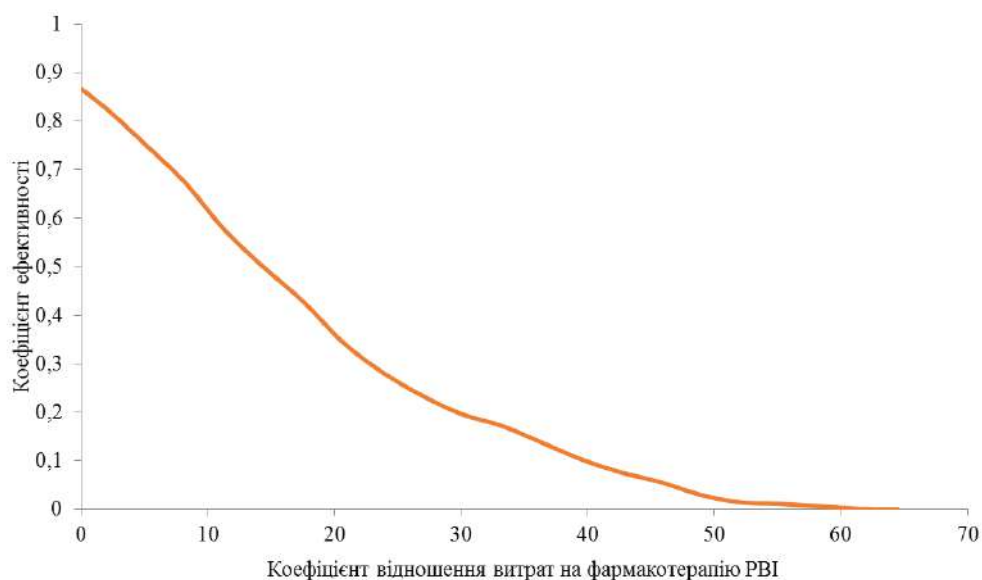


Рис. 4.20. Моделювання економічної ефективності включення $\alpha 2b$ -інтерферону в комплексну фармакотерапію новонароджених

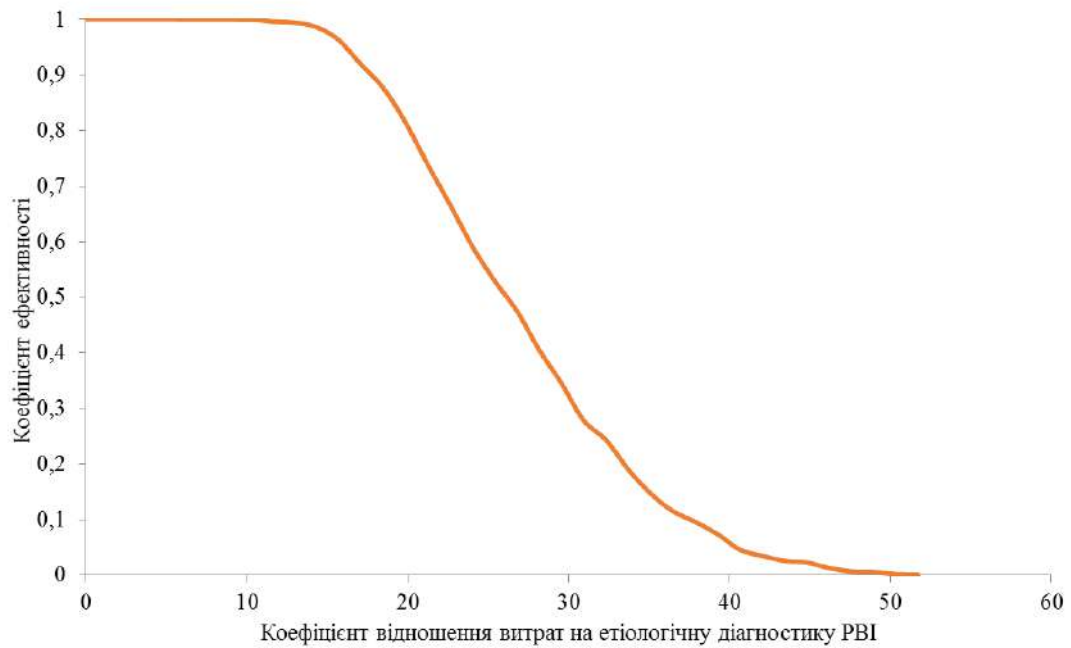


Рис. 4.21. Моделювання економічної ефективності попередньої етіологічної діагностики в разі включення $\alpha_2\beta$ -інтерферону в комплексну фармакотерапію новонароджених

Отже, перспективи застосування препаратів інтерферонів з позицій сучасної медичної практики розвиваються у трьох напрямках: вірусні інфекційні захворювання, онкологічні захворювання та інші види патології. Найбільш широко досліджені щодо клінічної ефективності лікарські форми природних і рекомбінантних препаратів інтерферонів при вірусних інфекціях [18].

Ретроспективний аналіз показав, що ректальне застосування рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону в комплексній фармакотерапії РВІ у новонароджених дозволяє підвищити її клінічну ефективність, а саме позитивно вплинути на клінічні прояви захворювання за рахунок більш швидкої ерадикації низки симптомів захворювання. Широку невизначеність результатів, пов'язану з кількістю днів госпіталізації, можна пояснити тим, що досліджуваний набір даних складався з пацієнтів з різними ускладненнями.

Найбільшого поступу в лікуванні гострих гастроентеритів, в тому числі вірусної етіології, у дітей вдалося досягнути впровадженням, за рекомендаціями ВООЗ, протоколів пероральної регідратації, проте ці технології лікування скеровані

лише на корекцію зневоднення і не зменшують частоти, об'єму випорожнень чи тривалості діареї. Новим у фармакотерапії гострих гастроентеритів є включення до комплексного лікування препаратів цинку, які були рекомендовані ВООЗ і ЮНІСЕФ ще у 2004 році. За даними низки рандомізованих клінічних досліджень встановлено, що призначення цинку сульфату під час та декілька днів після перенесеного гострого гастроентериту не лише зменшує тривалість і тяжкість перебігу захворювання, але й запобігає виникненню подальших випадків гастроентеритів протягом принаймні кількох місяців [63, 225, 348, 375, 403].

В останні роки в літературі точиться бурхлива дискусія про те, чи ефективні препарати цинку для фармакотерапії гострого гастроентериту з дефіцитом цинку або у пацієнтів, рівень цинку в організмі яких є нормальним. В експериментальних дослідженнях було показано, що додавання цинку є ефективним при кишкових інфекціях у пацієнтів із нормальним харчуванням та нормальним початковим рівнем цинку в крові. У пацієнтів з недостатнім рівнем цинку (вихідний рівень цинку у плазмі крові був меншим за 60 г/дл), які отримували цинкові солі, зменшувалися симптоми гострого гастроентериту. Для лікування дітей раннього віку застосовують сульфат, глюконат або ацетат цинку, але переваги або побічні ефекти використання препаратів на основі кожної з цих солей цинку вивчені недостатньо. До побічних ефектів призначення препаратів цинку можна віднести порушення шлунково-кишкової толерантності, дегідратацію, блювоту, але ці симптоми у більшості дітей є короткочасними. Високі дози препаратів цинку негативно впливають на клітини імунної системи і спостерігаються зміни, подібні до тих, що спостерігаються при дефіциті цинку. Зокрема, інкубація мононуклеарних клітин у середовищі, збагаченому цинком, призвела до вивільнення цитокінів інтерлейкіну 1 (IL-1), IL-6, фактора некрозу пухлини α (TNF- α), розчинних рецепторів IL-2 та інтерферону- γ (IFN- γ) [212, 284, 353].

У дослідженні економічної ефективності включення цинку сульфату у формі сиропу (торгова назва ZINKID, A12CB01 за АТХ-класифікацією) у комплексну фармакотерапію РВІ у дітей молодшого віку було використано дві

ретроспективні бази даних із записами про 964 (вибірка 1) та 983 (вибірка 2) пацієнтів віком до п'яти років, що були надані Медичним центром Еразмус (Erasmus University Medical Center (Erasmus MC)) при Університеті імені Еразма Роттердамського (Erasmus University) (Нідерланди) згідно з меморандумом про співпрацю. Усі пацієнти перебували з січня по грудень 2010 року з діагнозом гострий гастроентерит у 6 лікарнях Індонезії: Muhammad Hussein Hospital (Палембанг, Південна Суматра), Cipto Mangunkusumo Hospital (Джокьякарта), Hasan Sadikin Hospital (Бандунг, Західна Ява); Sardjito Hospital (Джокьякарта); Sanglah Hospital (Денпасар, Балі); та Mataram Hospital (Матарам, Західна Нуса-Тенгара). Дані містили таку інформацію, як стать, вік, клінічні прояви захворювання та їх інтенсивність, лабораторно підтверджений діагноз та проведена фармакотерапія (рис. 4.22 та 4.23) [348, 363].

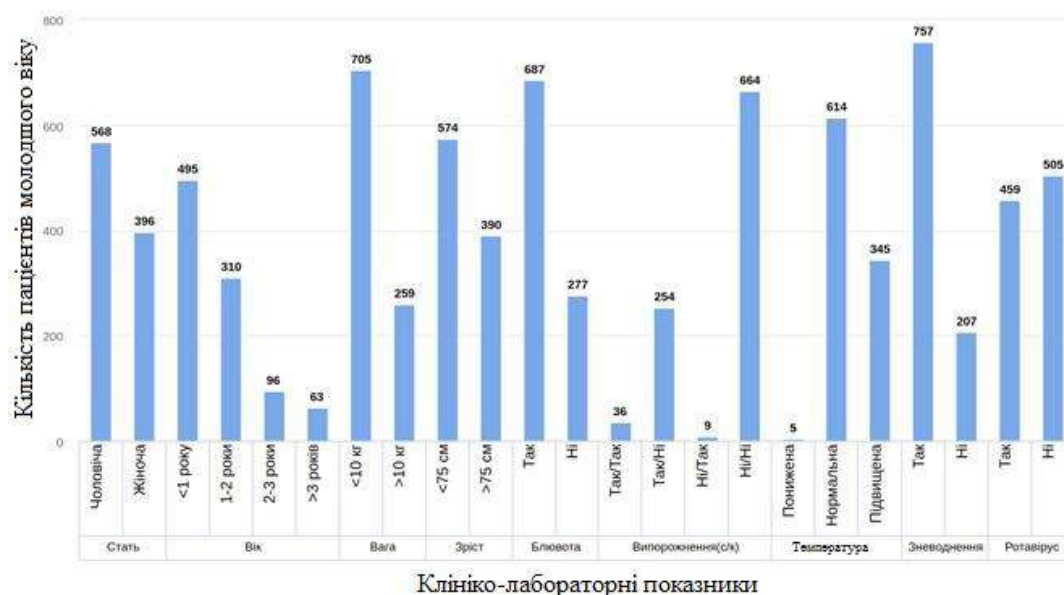


Рис. 4.22. Змінні та розподіл їх значень параметрів для даних вибірки 1

Аналіз ретроспективних даних показав, що усіх госпіталізованих пацієнтів було досліджено на РВІ за наявності антигенів ротавірусів у клінічному матеріалі (фекаліях) методом ПЛР-аналізу. Серед досліджених пацієнтів позитивними на РВІ виявились 459 осіб (47,7 %) у вибірці 1 та 519 (52,8 %) у вибірці 2.

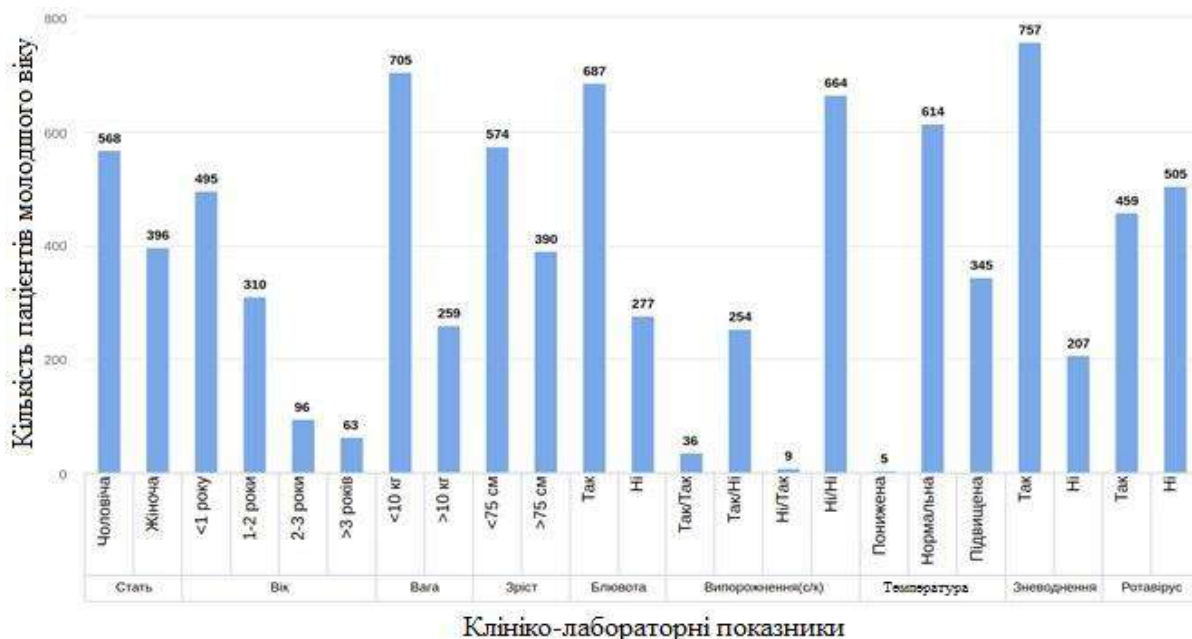


Рис. 4.23. Змінні та розподіл значень їх параметрів для даних вибірки 2

Базисна фармакотерапія гострого гастроентериту включала патогенетичну та симптоматичну терапію, використання пробіотиків тощо. У разі розвитку бактеріальних ускладнень застосовували додаткову антибактеріальну терапію. Дослідження розподілів терміну госпіталізації показали, що в обох вибірках характер настання позитивних результатів фармакотерапії є схожим (рис. 4.24 та 4.25) [348, 364].

Тотожність розподілів терміну госпіталізації обумовлює можливість використати обидві вибірки та порівняти результати у фармакоеконічному дослідженні застосування цинку сульфату у формі сиропу в комплексній фармакотерапії дітей молодшого віку з гострим гастроентеритом.

Кожну досліджувану вибірку було розділено на чотири менші набори даних відповідно до наявності або відсутності РВІ та використання цинку сульфату або без його використання з наступним оцінюванням розподілу тривалості госпіталізації та його середніх значень у вибірці 1 (табл. 4.1) та вибірці 2 (табл. 4.2).

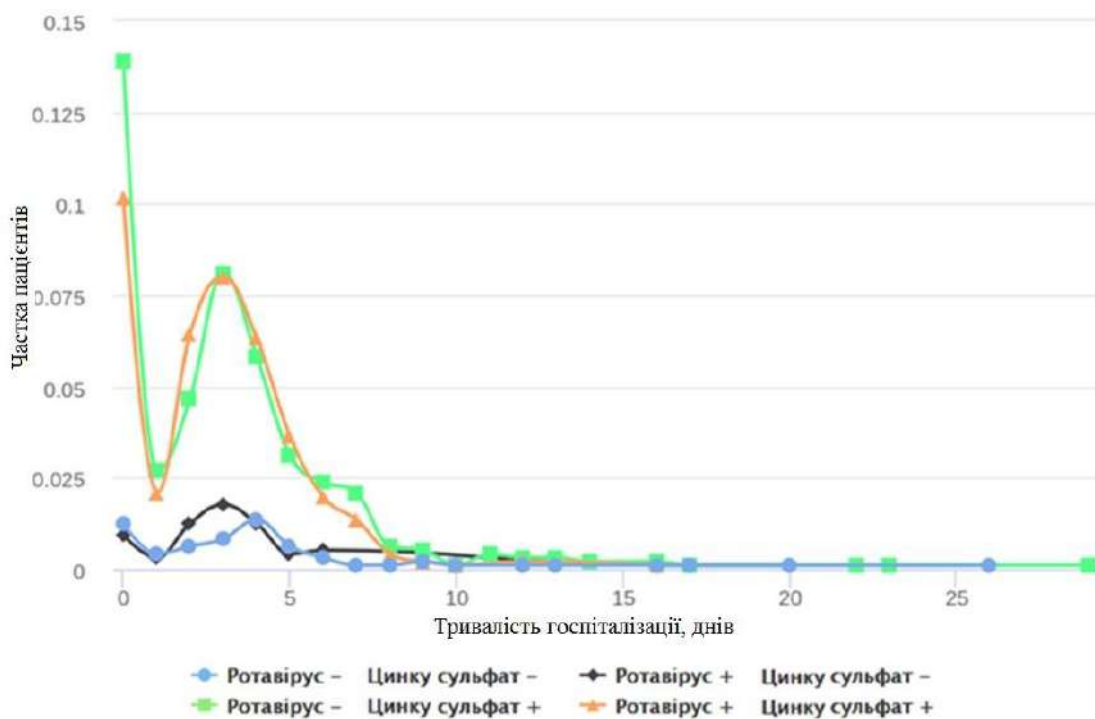


Рис. 4.24. Розподіл днів госпіталізації для пацієнтів із РВІ (вибірка 1)

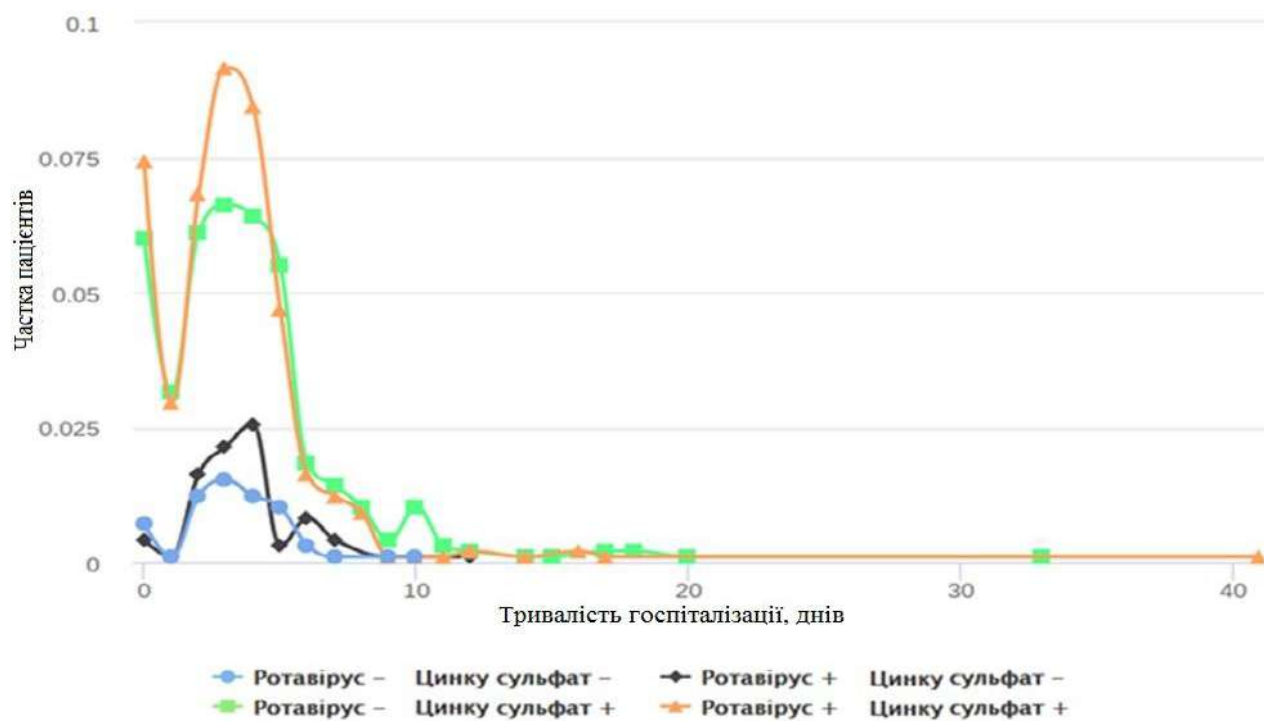


Рис. 4.25. Розподіл днів госпіталізації для пацієнтів з РВІ (вибірка 2)

**Середня тривалість госпіталізації для кожної
фармакотерапевтичної альтернативи (вибірка 1)**

| Альтернатива фармакотерапії | Інфекційний агент | |
|------------------------------------|-------------------|---------------------|
| | Ротавірус наявний | Ротавірус відсутній |
| Із використанням цинку сульфату | $D_v^B = 3,230$ | $D_n^B = 3,738$ |
| Без використання цинку сульфату | $D_v^A = 3,680$ | $D_n^A = 3,365$ |

Таблиця 4.2

**Середня тривалість госпіталізації для кожної
фармакотерапевтичної альтернативи (вибірка 2)**

| Альтернатива фармакотерапії | Інфекційний агент | |
|---------------------------------|-------------------|---------------------|
| | Ротавірус наявний | Ротавірус відсутній |
| Із використанням цинку сульфату | $D_v^B = 2,782$ | $D_n^B = 3,111$ |
| Без використання цинку сульфату | $D_v^A = 3,313$ | $D_n^A = 4,556$ |

Якщо немає можливості провести етіологічну діагностику наявності РВІ, її може бути діагностовано на основі лінійної регресії з використанням наявної ретроспективної бази клініко-лабораторних і фармакотерапевтичних даних пацієнтів. Взаємозв'язок між даними (рис. 4.26 та 4.27) може бути описаний за допомогою лінійних функцій, параметри яких визначають за допомогою методу найменших квадратів [363]:

$$f_n = a_i \cdot x + z; \quad (4.25)$$

$$f_n(\bar{x}_n) = \sum_1^i a_i \cdot x + z - y_n, \quad (4.26)$$

де y_n – наявність / відсутність РВІ;

$a_{i,z}$ – коефіцієнти моделі;

x – значення параметрів;

i – кількість змінних;

n – кількість спостережень / пацієнтів.

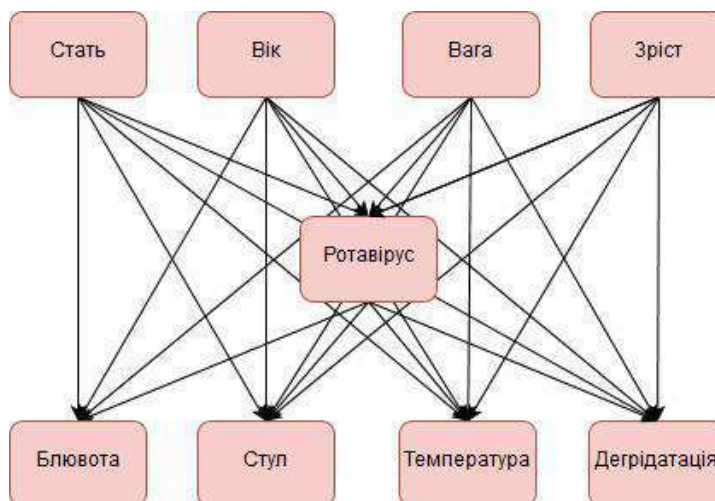


Рис. 4.26. Зв'язок між даними клініко-лабораторних спостережень (вибірка 1)

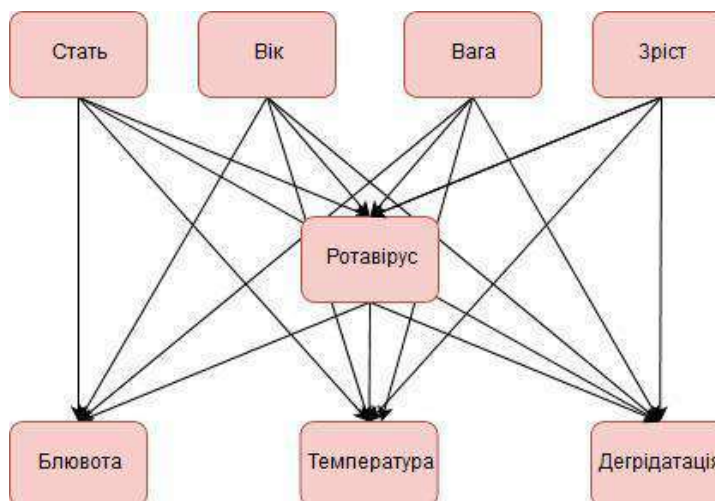


Рис. 4.27. Зв'язок між даними клініко-лабораторних спостережень (вибірка 2)

Результати використання множинної лінійної регресії були оцінені за допомогою розрахованих значень чутливості та специфічності, а оптимальні їх значення були знайдені на основі побудованих ROC-кривих (рис. 4.28 та 4.29) [362].

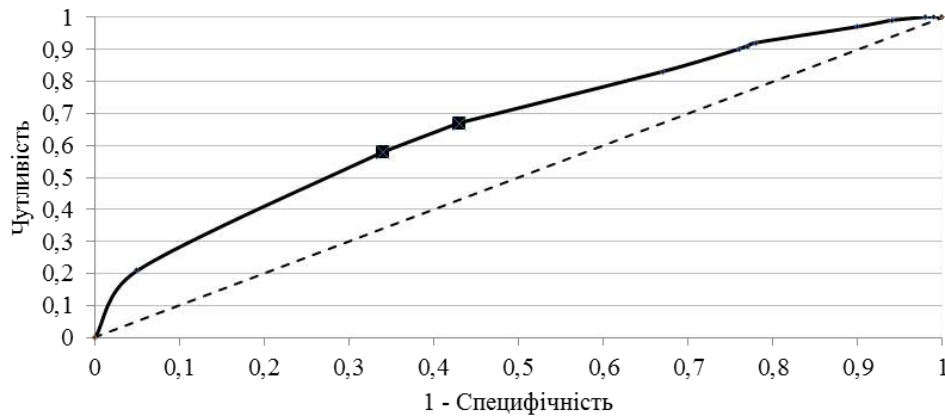


Рис. 4.28. ROC-крива для діагностики наявності РВІ (вибірка 1): оптимальна точка:
(чутливість + специфічність) \rightarrow максимум для множинної лінійної
регресії є $(Se, Sp) = (0,67; 0,57)$ та $(Se, Sp) = (0,58; 0,66)$

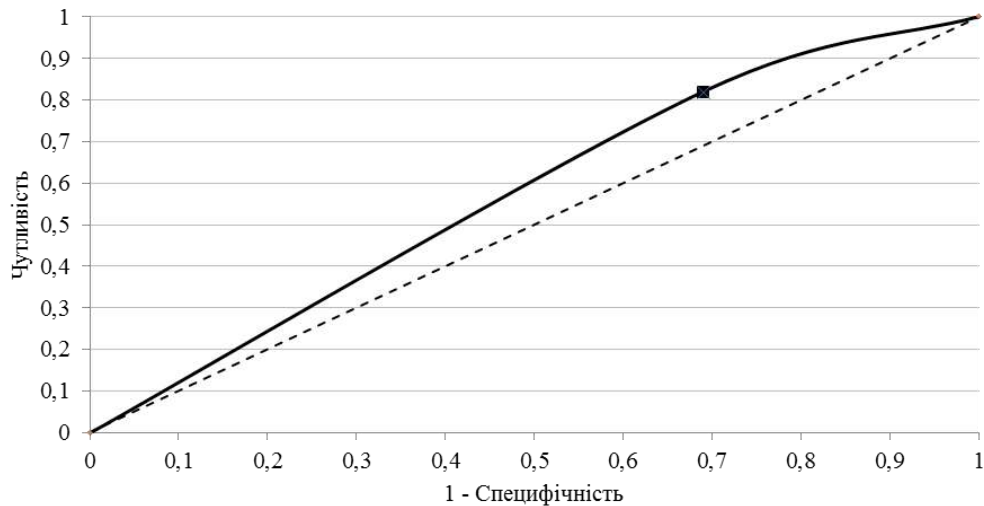


Рис. 4.29. ROC-крива для діагностики наявності РВІ (вибірка 2): оптимальна точка:
(чутливість + специфічність) \rightarrow максимум для множинної лінійної регресії
з вільним множником є $(Se, Sp) = (0,82; 0,31)$

Встановлення реальної поширеності РВІ серед пацієнтів молодшого віку з гострим гастроентеритом ($p = 0,476$ у вибірці 1 та $p = 0,527$ у вибірці 2) дозволило визначити критерій прийняття рішення щодо включення цинку сульфату у схему комплексної фармакотерапії як відношення витрат на додаткову терапію (C_T) до витрат на один день базисної терапії (\bar{C}), а також дослідити вплив впровадження діагностичного моделювання на граничні відносні витрати на додаткову

фармакотерапію із включенням протівірусного препарату $\frac{c_T}{c}$. Результати діагностичного моделювання за обома вибірками 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. 4.30 та 4.31) [348].

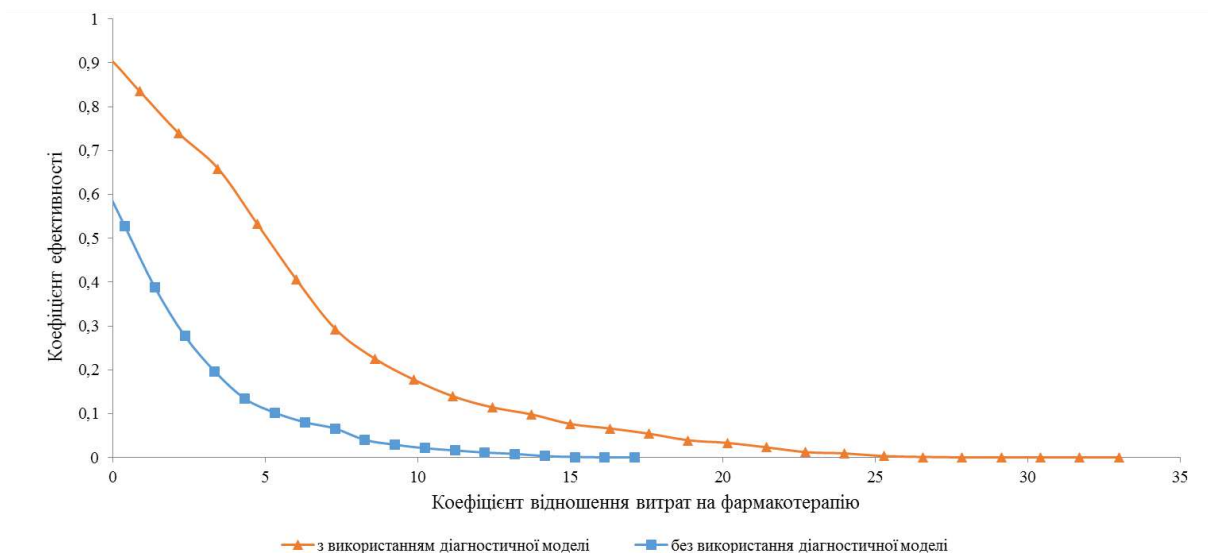


Рис. 4.30. Розподіл граничних відносних витрат на додаткову фармакотерапію гострого гастроентериту із включенням цинку сульфату (вбірка 1)

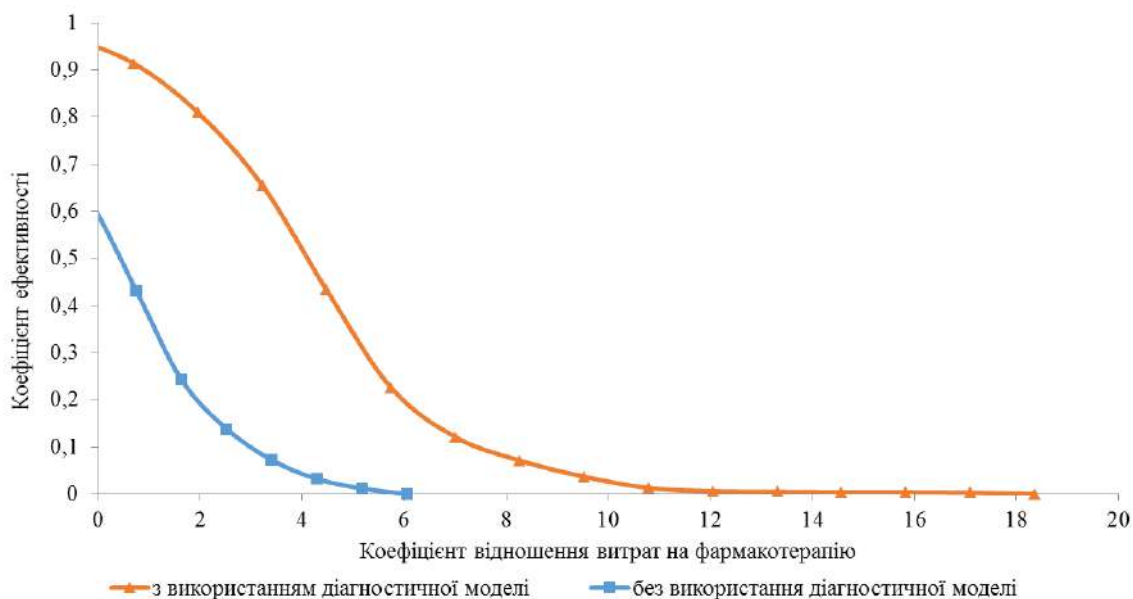


Рис. 4.31. Розподіл граничних відносних витрат на додаткову фармакотерапію гострого гастроентериту із включенням цинку сульфату (вбірка 2)

Такі результати діагностичного моделювання мають істотний вплив на бюджет, оскільки впровадження діагностичної моделі не тільки робить нульовими витрати на етіологічну діагностику РВІ, але й дозволяє підвищити фармакоекономічно обґрунтований рівень граничних відносних витрат на додаткову фармакотерапію із включенням цинку сульфату серед цільової групи пацієнтів [348].

Пневмонія на початку XXI століття залишається важливою медико-соціальною проблемою. В Україні у структурі гострої і хронічної бронхолегеневої патології НП стоять на першому місці: захворюваність дорослих на НП становить близько 500 на 100 тис. населення, а смертність – 10 на 100 тис. населення, загалом майже 2 % летальних випадків серед захворілого населення. Ця патологія характеризується високою захворюваністю з тенденцією до подальшого зростання, в тому числі й серед осіб молодого віку, а також збільшенням частоти затяжного перебігу захворювання, тривалою втратою працездатності, збільшенням кількості важких форм і загрозою розвитку ускладнень. Відповідно до сучасних поглядів провідною і найбільш частою причиною НП є бактеріальні збудники. Між тим результати проведених за останні роки численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП [30, 39, 66, 100, 325, 424].

Зазвичай фармакотерапія НП вимагає чіткого дотримання затверджених національних інструкцій, особливо якщо антимікробні хіміопрепарати призначаються емпірично. Разом із тим певні клінічні ситуації та індивідуальні особливості хворих зумовлюють необхідність використання альтернативних технологій і підходів до фармакотерапії. Більше того, у зв'язку із поглибленням знань із питань епідеміології респіраторних інфекцій, впровадженням у практику вискоєфективних експрес-методів ідентифікації збудників НП на сьогодні з успіхом у комплексній терапії захворювань респіраторного тракту застосовують противірусну терапію, яка дозволяє зменшити тяжкість перебігу захворювання та мінімізувати ризик розвитку ускладнень. Це підтверджується світовим і вітчизняним досвідом застосування противірусних препаратів як із прямим механізмом дії

(засоби, що пригнічують різні стадії репродукції вірусу), так і з опосередкованим (через оптимізацію імунної відповіді). Основним вимогам до противірусного препарату в повній мірі відповідає новий противірусний препарат вітаглутам (торгова назва Інгавірин, J05AX за АТХ-класифікацією, Наказ МОЗ України № 107 від 15.02.2010), активний компонент якого – імідазолілетанамід пентандіової кислоти – є низькомолекулярним з'єднанням, аналогом природного пептидоаміну, що виділений із нервової тканини морського молюска *Aplysia californica*. У деяких експериментальних дослідженнях показана інгібуюча дія вітаглутаму на репродукцію вірусів грипу А та В, парагрипу, аденовірусів, а також вірусів, які викликають респіраторно-синцитіальну інфекцію. Крім того, вставлено вплив цього препарату на показники неспецифічної імунної відповіді [29, 34, 100, 108].

Одним із перспективних напрямів розвитку клінічної пульмонології, що забезпечують високу ефективність схем антибактеріальної та противірусної фармакотерапії, є застосування аналітичних методів, оснований на оцінюванні інформативності традиційних клінічних та лабораторно-інструментальних показників, для чого необхідна наявність бази ретроспективних даних клініко-лабораторних параметрів та застосовуваних схем фармакотерапії хворих на НП. Для наповнення інформацією такої бази даних використовують відповідний алгоритм (рис. 4.32) [94, 95].

Такий алгоритм вимагає однорідності даних, беручи до уваги критерії включення-виключення при їх використанні. Передбачається, що в базу даних потрапляє інформація тільки від пацієнтів, у яких НП є чітко класифікованою за МКХ-10, підтвердженою рентгенологічно та клініко-лабораторними дослідженнями. Ретроспективні дані у базі даних відносять до трьох груп параметрів, визначених у певні часові інтервали: параметри, що характеризують клініко-лабораторний профіль пацієнта, етіологічні агенти НП тощо; параметри фармакотерапії – застосування антибіотиків (АБ) та противірусних препаратів, а також режими їх введення; результат фармакотерапії – тривалість госпіталізації або нормалізації клініко-лабораторних показників (табл. 4.3) [94, 95].



Рис. 4.32. Алгоритм наповнення бази ретроспективних даних пацієнтів з НП

Таблиця 4.3

Показники, що враховуються у фармакоеконічному аналізі хворого на НП

| Показники | Градація |
|--|--|
| Параметри стану | |
| Вікова група Супутні захворювання Температура тіла Характер мокротиння Локалізація НП Поширеність процесу Рентгенодинаміка Рівень лейкоцитів Лейкоцитарні зміни Рівень ШОЕ Загальний стан хворого Вірусний агент Бактеріальний агент Інші клініко-лабораторні параметри | Градація в балах: 1, 2, 3, ... або в абсолютних величинах (рівень лейкоцитів, рівень ШОЕ тощо) |

| <i>Показники</i> | <i>Градація</i> |
|---|--------------------------------|
| <i>Параметри фармакотерапії</i> | |
| АБ-терапія (АБ-препарат А) Тривалість АБ-терапії (АБ-препарат А) АБ-терапія (АБ-препарат В) Тривалість АБ-терапії (АБ-препарат В) ... АБ-терапія (АБ-препарат Z) Тривалість АБ-терапії (АБ-препарат Z) Противірусний препарат Х Тривалість противірусної терапії Патогенетична терапія Тривалість патогенетичної терапії Симптоматична терапія Тривалість симптоматичної терапії Інші медикаментозні втручання | Градація в балах: 1, 2, 3, ... |
| <i>Результат фармакотерапії</i> | |
| Кількість днів госпіталізації | Абсолютні значення (днів) |

За основу фармакоеконічного аналізу ефективності фармакотерапії НП із включенням вітаглутаму було взято ретроспективні дані 114 хворих із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу, в яких захворювання починалось із ГРВІ і через 4-7 днів ускладнювалось пневмонією, надані відділенням неспецифічних захворювань легень Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського в межах наукового співробітництва. Усі пацієнти були працівниками «закритого» колективу – спеціальної транспортної служби м. Чернігова. Особливість цього контингенту полягала в тому, що він був однорідним за статтю (чоловіки склали 100 %). У досліджуваній вибірці пацієнтів розподілили за віком: 78,07 % – вікова група 18–30 років; 13,16 % – вікова група 31–60 років; 8,77 % – вікова група понад 60 років. Вибірка пацієнтів була однорідною за місцем знаходження та термінами виникнення захворювання [100].

Об'єктом дослідження під час фармакоеконічного оцінювання надання фармацевтичної допомоги хворим на НП були медичні карти стаціонарного

хворого, які відбирались у хронологічній послідовності на підставі дати звернення за медичною допомогою, зазначеної в журналі реєстрації звернень за медичною допомогою та / або статистичних картах обліку звернень. Фіксувалися проведені клініко-лабораторні дослідження, результати лікування, про які судили на підставі динаміки симптомів. Клінічну ефективність фармакоterapiї НП оцінювали відповідно до досягнення клінічної стабілізації в найближчі 24–72 години після початку фармакоterapiї регресією клінічних проявів і лабораторних порушень, зворотним розвитком всіх патологічних проявів захворювання [96, 103].

Хворі методом рандомізації були розподілені на дві підгрупи залежно від технології емпіричної антимікробної хіміотерапії. У 1-й основній підгрупі (48 пацієнтів) антибіотики поєднували з противірусним препаратом, а в 2-й, контрольній, (66 пацієнтів) використовували лише антибактеріальну терапію. В обох підгрупах антибіотикотерапія була однаковою: приблизно половина хворих кожної підгрупи отримувала захищений амінопеніцилін (в/в), а інші – цефалоспорин III покоління (в/в або в/м). Кожний із цих антибіотиків поєднувався з пероральним макролідом. Після стабілізації процесу (через 3–4 доби) таку антибіотикотерапію замінювали відповідно на пероральний прийом захищеного амінопеніциліну або цефалоспорину II покоління [108].

Хворим 1-ї підгрупи додатково до антибактеріальної терапії з першого дня лікування призначали емпірично (до отримання результатів вірусологічного дослідження) вітаглутам у дозі 90 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі впродовж 5–7 діб (в середньому 5,3 доби). Обидві підгрупи були зіставними за усіма значущими показниками дослідження, такими як вік хворих, клініко-рентгенологічні дані, результати лабораторних аналізів, терміни виникнення НП.

Для пацієнтів обох груп одночасно з бактеріологічними проводили також вірусологічні дослідження на основі ПЛР-методу, результатом яких стало виявлення вірусних збудників у 62,5 % хворих, що свідчило про актуальність вірусної етіології у розвитку НП (рис. 4.33) [100, 108].

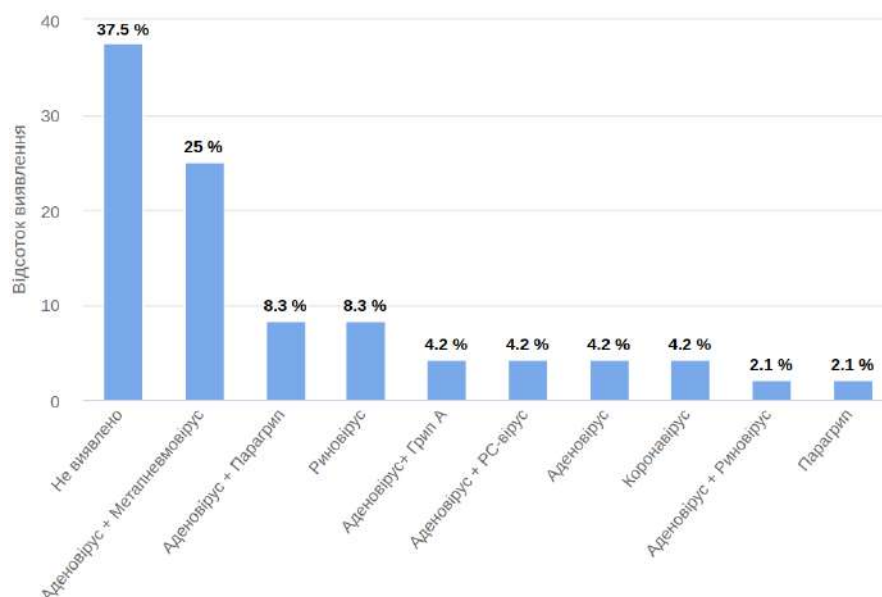


Рис. 4.33. Етіологічний спектр вірусних збудників у хворих із НП

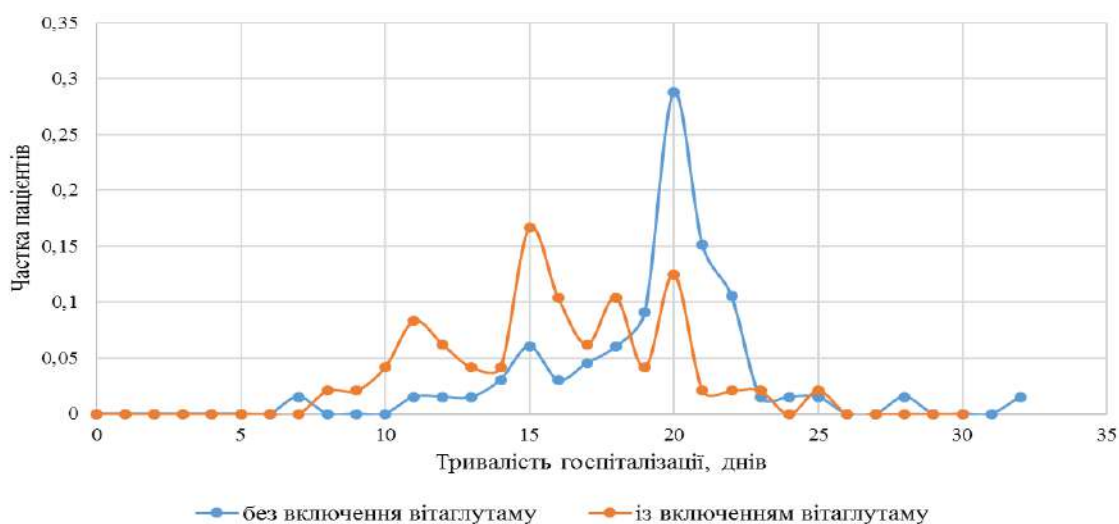


Рис. 4.34. Розподіл тривалості госпіталізації в обох досліджуваних групах пацієнтів

В цілому досягнення позитивних результатів фармакотерапії із застосуванням вітаглутаму було визначено також за тривалістю госпіталізації в обох досліджуваних групах. Так, для групи пацієнтів, у фармакотерапії яких застосовувався вітаглутам, розподіл днів госпіталізації зміщений у бік зменшення, що свідчить про його ефективність порівняно із застосуванням тільки базисної фармакотерапії (рис. 4.35) [108].

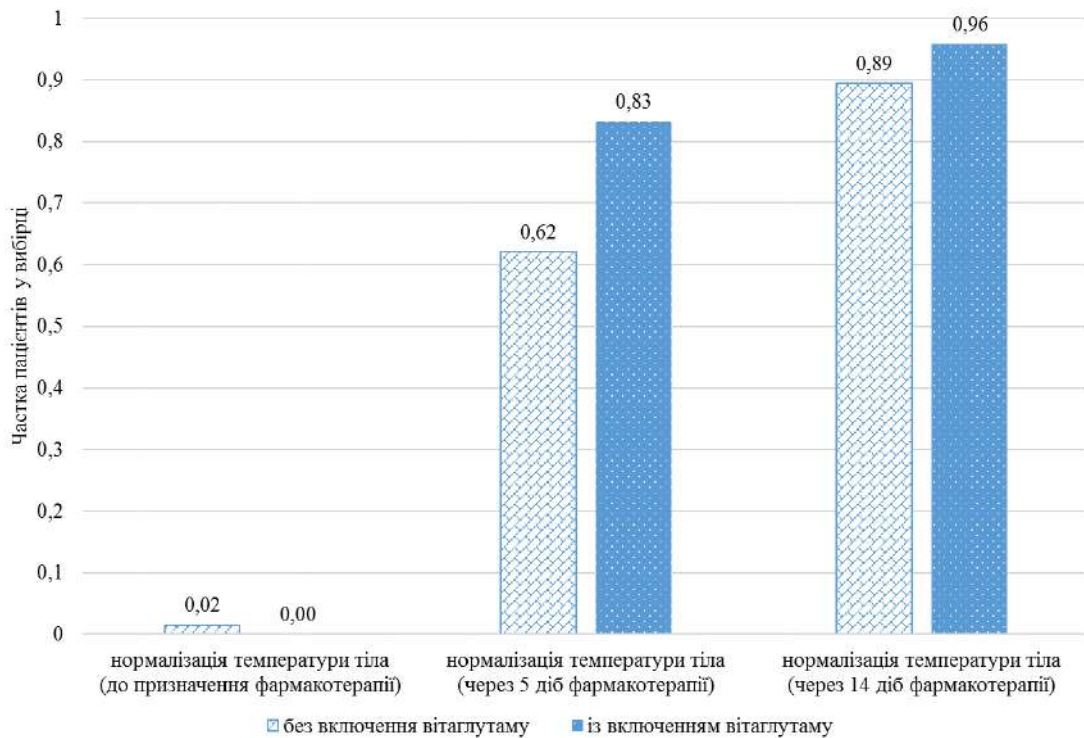


Рис. 4.35. Динаміка нормалізації температури тіла у пацієнтів з НП

Одним із критеріїв ефективності застосованих режимів хіміотерапії у підгрупах був термін нормалізації температури тіла від дня госпіталізації у стаціонар. Так, в основній групі він склав 1,8 дня, а в контрольній – 4,8 дня. Позитивні клінічні зміни супроводжувались також покращанням показників клінічного аналізу крові. Після проведення терапії зменшилась кількість лейкоцитів у крові в пацієнтів обох підгруп: 1-ї – до $5,1 \times 10^9/\text{л}$ та 2-ї – до $6,2 \times 10^9/\text{л}$. Такою ж значною була динаміка ШОЕ: після лікування цей показник знизився у хворих обох підгруп: 1-ї – до 5,4 мм/год та 2-ї – до 7,1 мм/год. Рентгенологічне обстеження показало повне зникнення інфільтративних змін у легенях у хворих: 1-ї підгрупи – у 94,0 %, а 2-ї – у 87,5 %. Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена фармакотерапія сприяла досягненню позитивних результатів у всіх випадках. Водночас термін досягнення позитивних результатів в обох групах достовірно різнився: так, в основній групі він склав 14,6 днів, а в контрольній – 16,8 днів [100, 108].

Проведення фармакоекономічного аналізу ефективності противірусної терапії 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 від початку лікування). Наступним етапом стала побудова моделі динаміки цих клініко-лабораторних показників для пацієнтів, які отримували різні схеми фармакотерапії. За результатами дослідження критерієм ефективності противірусної терапії виявилась швидкість нормалізації температури тіла, яка була вищою у пацієнтів, які приймали вітаглутам, особливо в перші 5-7 днів захворювання (рис. 4.36) [100, 108].

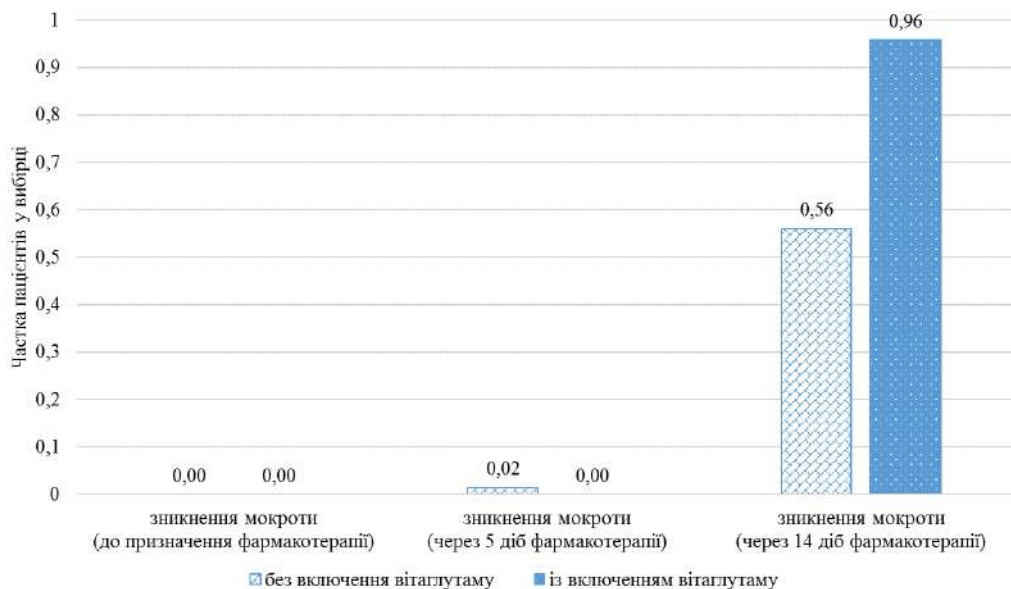


Рис. 4.36. Динаміка зникнення мокротиння у пацієнтів з НП

У результаті проведеної противірусної фармакотерапії динаміка виділення мокротиння в легенях була менш інтенсивною, а її характер більш стрімко змінювався від слизово-гнійної до слизової та зникнення в цілому (рис. 4.37).

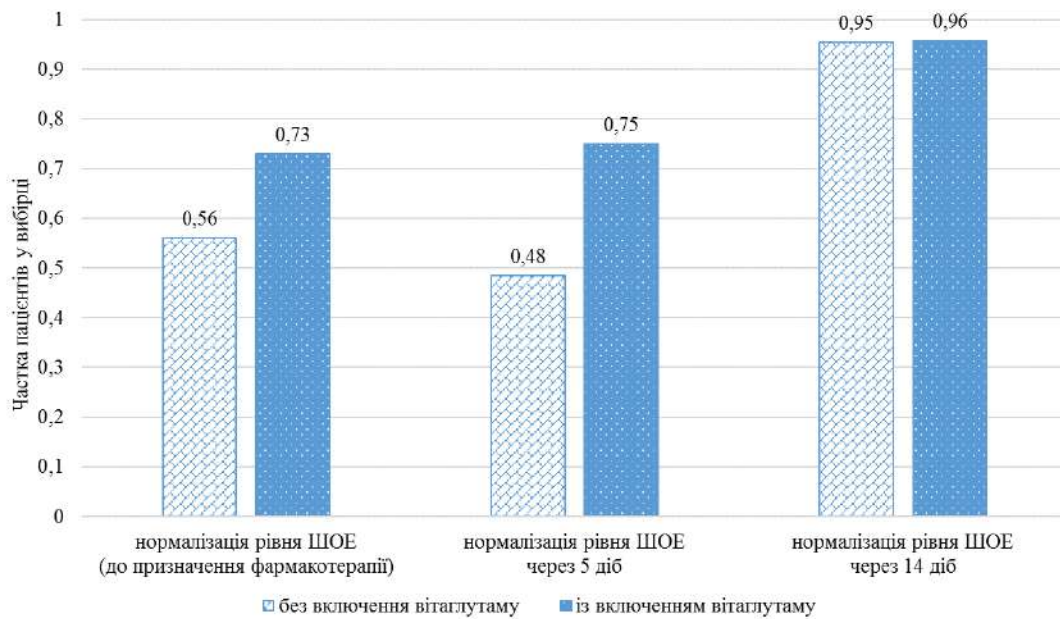


Рис. 4.37. Динаміка нормалізації рівня ШОЕ у пацієнтів з НП

Позитивні клінічні зміни у групі пацієнтів, що отримували додаткову противірусну фармакотерапію, також супроводжувались покращенням показників клінічного аналізу крові, а саме зменшенням ШОЕ (рис. 4.37) та кількості лейкоцитів у крові (рис. 4.38). Як і для інших показників, відзначалась суттєва відмінність у швидкості досягнення позитивних результатів терапії в перші 8 днів захворювання [100].

Отримані розподіли нормалізації окремих клініко-лабораторних показників в обох досліджуваних групах дали змогу провести моделювання динаміки загальної нормалізації клініко-лабораторного профілю пацієнтів з НП із застосуванням вітаглутаму та без нього та порівняти отримані результати із динамікою виписки пацієнтів (рис. 4.39). Було визначено, що витрати на фармакотерапію НП вірусно-бактеріальної етіології можуть бути зменшені на 24 %, якщо спиратись на криві динаміки нормалізації клініко-лабораторних показників порівняно із днями госпіталізації для пацієнтів, яким не було призначено вітаглутам, та на 34 % для пацієнтів, яким було призначено вітаглутам, що свідчить про значну економію ресурсів [108].

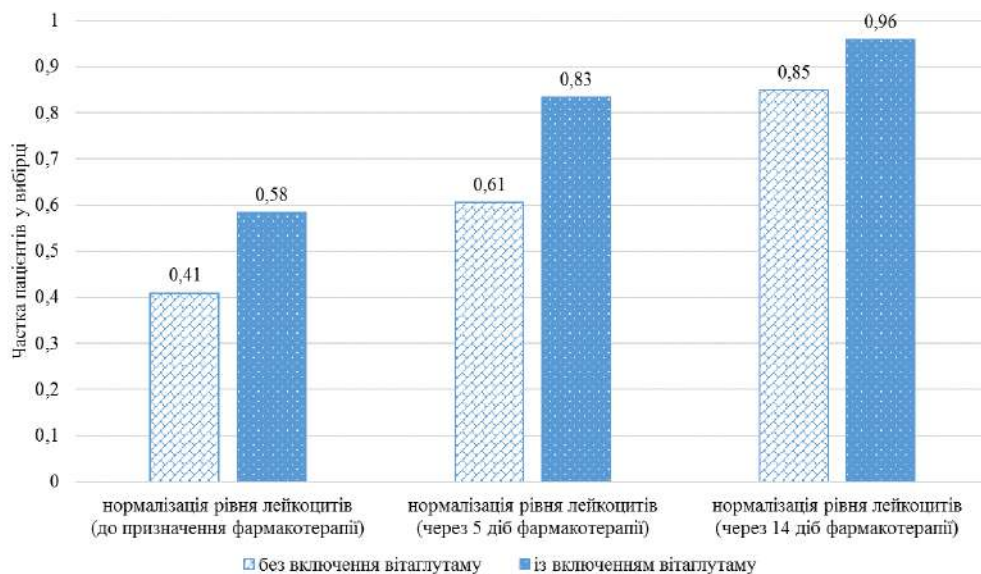


Рис. 4.38. Динаміка нормалізації рівня лейкоцитів у пацієнтів з НП

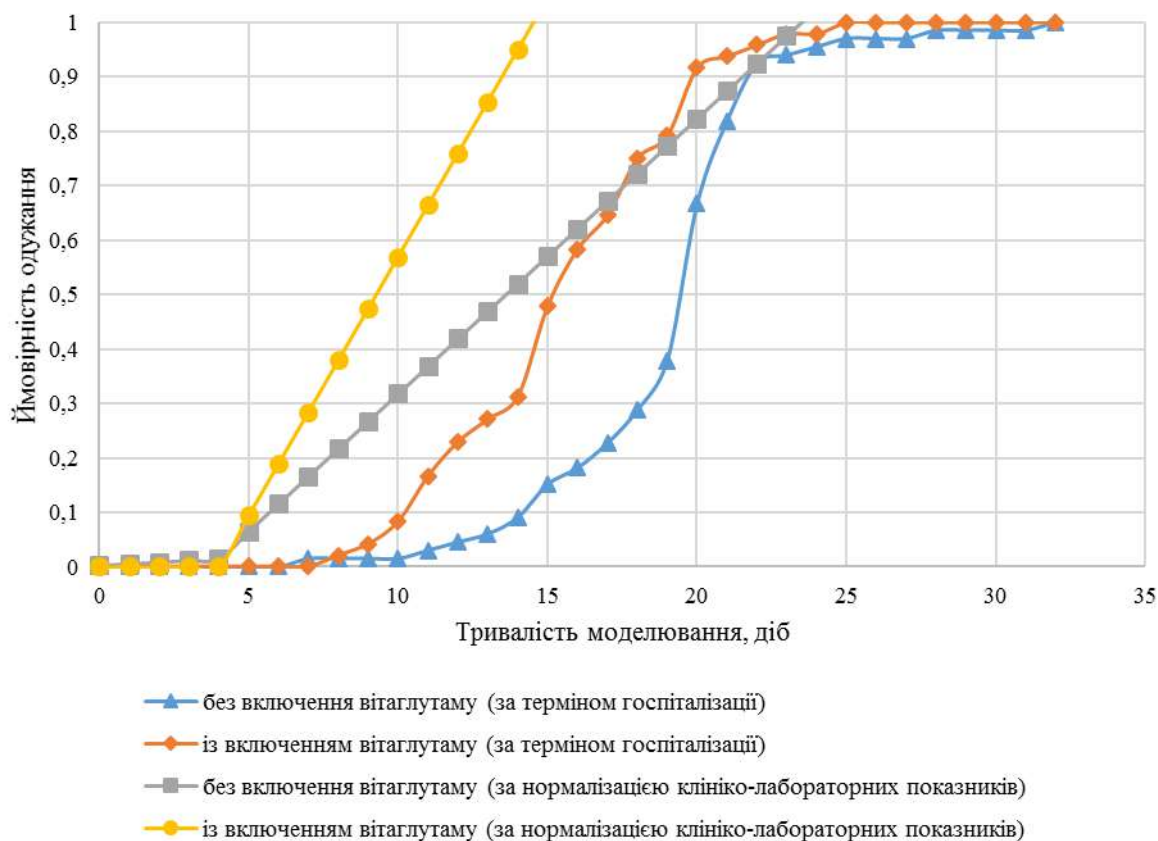


Рис. 4.39. Порівняння кривих динаміки нормалізації клініко-лабораторних показників та виписки пацієнтів після перенесеної НП

Результати моделювання показали, 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 із днями госпіталізації, що свідчить про економію ресурсів при впровадженні такого методу аналізу ефективності фармакотерапії (рис. 4.40).

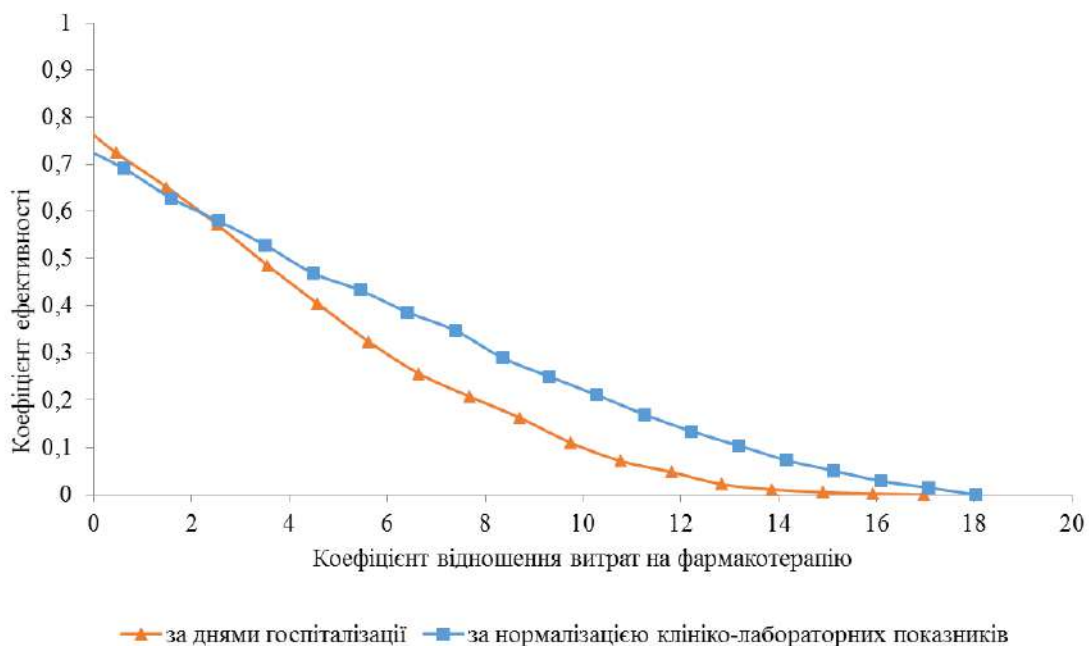


Рис. 4.40. Порівняння кривих динаміки нормалізації клініко-лабораторних показників та термінів одужання пацієнтів після перенесеної НП

Отже, основу фармакотерапії хворих на НП має складати антибактеріальна терапія, яка завжди є емпіричною і диференційованою залежно від тяжкості перебігу захворювання, наявності супутньої патології та попереднього прийому антибактеріальних засобів впродовж 3 міс. до початку захворювання. У хворих з вірусно-бактеріальною НП фармакоеконімічно доцільним є додаткове призначення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії протівірусного препарату вітаглутаму, що дозволяє достовірно зменшити термін досягнення позитивних результатів комплексної фармакотерапії. Раціональність протівірусної терапії НП оцінювали за такими критеріями: доцільність призначення протівірусного

препарату з урахуванням клініко-лабораторних даних та наявності даних результатів клініко-лабораторного дослідження з визначення вірусних збудників. Аналіз динаміки таких клініко-лабораторних показників, як характер мокротиння, температура тіла, кількість лейкоцитів у крові та ШОЕ за ретроспективними даними пацієнтів свідчив, що у хворих з вірусно-бактеральною НП додаткове призначення вітаглутаму до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії дозволяє достовірно зменшити термін досягнення клініко-лабораторних результатів фармакотерапії, особливо в перші дні захворювання [108].

Висновки до розділу 4

1. Визначено, що на сьогоднішній день абсолютно відсутні та зазвичай є довільно обраними достовірні критерії оцінювання ефективності фармакотерапії, які можна було б використовувати для проведення аналізу ефективності технологій фармакотерапії вірусних інфекцій. Рекомендовано використовувати сукупність показників клінічної ефективності (тривалість клінічних проявів вірусного захворювання, госпіталізації, нормалізації клініко-лабораторних показників тощо) для оцінювання технологій фармакотерапії гострих захворювань з обмеженим інтервалом спостереження, кожен з яких дає одностороннє уявлення про ефективність і не вичерпує всієї повноти патофізіологічних змін, які відбуваються в організмі людини.

2. Розроблено модель економічної ефективності включення противірусного препарату в комплексну фармакотерапію інфекційних захворювань з широким етіологічним спектром, у тому числі вірусної етіології, на основі методу «мінімізації витрат». У розробці реалізовано комплексний підхід на основі сукупності клініко-лабораторних показників, який достатньо повно характеризує всі універсальні процеси адаптації організму у процесі захворювання, усебічно відображає стан організму та враховує невизначеність етіологічної структури інфекційного захворювання й результатів фармакотерапії. Встановлено можливість порівняння результатів фармакоекономічного оцінювання, ґрунтуючись як на тривалості госпіталізації пацієнтів, так і на тривалості нормалізації визначених клініко-лабораторних показників з наступним визначенням рівня надмірного використання ресурсів охорони здоров'я.

3. Із застосуванням запропонованого підходу досліджено застосування препаратів інтерферонів у комплексній фармакотерапії РВІ у новонароджених з патологіями різного генезу. Широкий інтервал невизначеності результатів фармакотерапії, виражених у днях госпіталізації, можна пояснити тим, що досліджуваний набір даних складався з пацієнтів з різними ускладненнями. Тим не менше 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 перевищитимуть витрат на 15 днів базисної фармакотерапії.

4. Наведено реалізацію запропонованого методу моделювання з використанням як показників ефективності термінів нормалізації таких клініко-лабораторних показників, як температура тіла, наявність мокротиння, рівень ШОЕ та рівень лейкоцитів, та термін госпіталізації на прикладі застосування вітаглутаму як додаткової противірусної фармакотерапії пацієнтів з НП. Проведене моделювання економічної ефективності включення препарату вітаглутаму 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 при впровадженні 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 наявністю етіологічного збудника. На прикладі включення препарату цинку сульфату у комплексну фармакотерапію пацієнтів із 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.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Соловійов 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.
2. Соловійов 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 – розроблення аналітичної моделі, оформленні статті*).
3. 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. *Аннали Мечниковського ін-ту*. 2018. № 2. С. 20–26. (*Особистий внесок – розроблення інформаційної технології*).
4. Дзюблик І. В., Соловійов 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 – обґрунтування методу дослідження ефективності*).
5. Соловійов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевт. журн.* 2019. № 1. С. 97–104. (*Особистий внесок – обґрунтування вибору критеріїв ефективності, оформлення статті*).
6. 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.
7. 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 – розроблення діагностичної моделі, оформлення статті*).

8. 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*. 2019. № 30 (4). P. 301–308. doi:10.14499/indonesianjpharm30iss4pp285 (Особистий внесок – фармакоеконічне дослідження включення цинку сульфату в комплексну фармакотерапію гострих гастроентеритів, оформлення статті).

9. 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*. 2020. № 69. P. 83–89. (Особистий внесок – фармакоеконічне дослідження включення рекомбінантного інтерферону у формі супозиторіїв у комплексну фармакотерапію новонароджених з підозрою на РВІ, оформлення статті).

10. Дзюблик О. Я., Дзюблик І. В., Соловйов С. О., Капітан Г. Б., Мухін О. О. Фармакоеконічна доцільність застосування противірусної терапії у комплексному лікуванні хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію середньотяжкого перебігу. *Укр. пульмонологічний журн.* 2019. № 4. С. 11–17. (Особистий внесок – розроблення методу фармакоеконічного дослідження).

11. 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.

12. 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 Respiriology 19th Congress, Bali, Indonesia, 13–16 November 2014. *Respirology*. Special Issue (s3): 19th APSR Congress abstracts. 2014. № 19 (Supplement 3). P. 46.

13. 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.

РОЗДІЛ 5

ІНТЕГРАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ ВІРУСНИМИ ВАКЦИНАМИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

5.1 Аналіз стратегій вакцинопрофілактики вірусних інфекцій

Протягом останніх років був досягнутий значний прогрес у сфері розроблення та впровадження нових вакцин і розширення охоплення програмами імунізації. Дедалі більше людей, ніж будь-коли, проходять вакцинацію. Розширюється доступ і застосування вакцин за віковими групами. У результаті об'єднання програми імунізації з іншими оздоровчими і профілактичними заходами, включаючи розширення доступу до питної води та каналізації, поліпшення гігієни та освіти, щорічна кількість випадків смерті серед дітей молодших за п'ять років скоротилася до 7,6 мільйона випадків попри щорічне зростання народжуваності [120].

У травні 1989 року на 42-й сесії ВООЗ було визначено пріоритети Розширеної програми імунізації (РПІ) на 90-ті роки ХХ століття. Основною метою стало зниження захворюваності на кір, елімінація правця у новонароджених до 1995 року, глобальна ліквідація поліомієліту та досягнення 90 %-го охоплення населення вакцинами до 2000 року. Цю амбітну мету було підтверджено в «Декларації прав дитини на життя, захист і розвиток», яку було прийнято Всесвітнім самітом із проблем дитинства у штаб-квартирі ООН у вересні 1990 року. На початок ХХІ століття програми імунізації в різних країнах світу досягали прогресу, але по-різному. У деяких країнах, що страждали від війн та бідності, реєструвався низький рівень охоплення населення вакцинацією. У країнах з високими економічними показниками ситуація була іншою: вони майже досягли мети – ліквідації «цільових» інфекцій. Такий стан речей стимулював розроблення нової стратегії імунізації на національному рівні, враховуючи епідеміологічні

особливості вірусної інфекції та національну інфраструктуру системи охорони здоров'я кожної країни. У реалізації стратегії беруть участь усі країни-члени ВООЗ, які розробляють та ефективно впроваджують національні програми вакцинопрофілактики. Національна програма імунізації (НПІ) – це організаційний компонент міністерств охорони здоров'я, в обов'язки яких входить запобігання захворюванням, розвитку непрацездатності та смерті, що викликаються інфекціями, які можна попередити завдяки вакцинопрофілактиці серед дітей і дорослих. НПІ – це також державна програма, що діє в межах загальної політики охорони здоров'я. За даними ВООЗ, завдяки НПІ, що діють у кожній країні, рівень охоплення вакцинацією дітей віком до 1 року перевищує 80 %. Успіх НПІ залежить від цілей та науково обґрунтованої стратегії вакцинопрофілактики. Хоча поняття «вакцинація» та «імунізація» еквівалентні, частіше використовують термін «вакцинація». Цей термін характеризує введення інфекційного агента в організм за допомогою певного біотехнологічного продукту – вірусної вакцини для стимулювання імунітету та захисту від вірусного захворювання (J07В – за АТХ-класифікацією). На практиці важливо розрізняти поняття «ліквідація» («ерадикація») та «елімінація» вірусної інфекції. Елімінація вірусної інфекції вимагає охоплення вакцинацією визначеної частки сприйнятливих осіб для зрушення ендемічної рівноваги та забезпечення локалізації спалахів інфекції на регіональному рівні. Ерадикація є більш амбітною метою, що вимагає ліквідації збудника інфекції в усьому світі для того, щоб, зрештою, припинити всі заходи її контролю. Останні 50 років різні вірусні захворювання (наприклад, натуральна віспа, жовта лихоманка, поліомієліт) були залучені у стратегію глобальної ліквідації, проте лише натуральна віспа була викорінена повністю.

Глобальна ліквідація вірусної інфекції залежить від біологічних та епідеміологічних факторів, а також логістичних, операційних, політичних та економічних питань. Повноцінний вплив вакцинації на епідемічний процес та розвиток вірусного захворювання може бути відчутним через багато років, тобто через час, необхідний для виникнення та формування сталого популяційного

імунітету населення. Окремий підхід або комбінація описаних підходів вакцинопрофілактики залежить від логістичних обмежень, мети програми імунізації (контроль, ліквідація, викорінення, попередження спалахів), характеристик вірусної вакцини, епідемічного процесу та того, як швидко бажаний рівень охоплення може бути досягнуто після початку імунізації.

Імунізація сприяє скороченню дитячої смертності: розширилося охоплення вакцинами, які застосовуються з моменту впровадження Розширеної програми імунізації, і вводяться нові вакцини. Вакцини проти вірусних інфекцій стали невід'ємною частиною національних програм імунізації у 179 країнах; фактично завершена ліквідація поліомієліту і щорічно скорочується кількість випадків смерті від кору. Кількість випадків від хвороб, які можна попередити за допомогою вакцин (кір і поліомієліт), знизилася за оцінними даними з 0,9 до 0,4 мільйона випадків смерті. За останнє десятиліття стали доступними нові й удосконалені вакцини, включаючи вакцини проти ротавірусної інфекції та вірусу папіломи людини, застосування яких нині активно впроваджується в усіх країнах світу. Поступово скорочується час між впровадженням нових вакцин у країнах з високим і низьким рівнем доходів.

У наш час застосовуються ліцензовані вакцини із профілактики 25 захворювань, зокрема грипу та ротавірусної інфекції, яким можна запобігти за допомогою вакцин. Зміцнення національних програм у країнах за рахунок посиленої підтримки і координації зусиль місцевих, національних, регіональних і міжнародних зацікавлених сторін привело до підвищення коефіцієнтів охоплення імунізацією. За останні десять років зросло фінансування із внутрішніх бюджетів за рахунок коштів, що виділяються на імунізацію, як і потік міжнародних ресурсів, спрямованих на імунізацію. Глобальні й регіональні ініціативи з імунізації підтримують країни в галузі створення власних систем і впровадження нових вакцин.

Програми планової вакцинації, як правило, полягають в імунізації всіх осіб конкретних вікових груп, і протягом певного часу повільно нарощують загальне охоплення населення вакцинацією. Така програма розроблена для

вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції у дітей молодшого віку. Оскільки цільова група є лише часткою від загальної популяції, необхідно кілька років, перш ніж популяція набуде імунного захисту до бажаного рівня. Відтак, НПІ та Глобальний альянс для вакцинації та імунізації (ГАВІ) були створені для досягнення високого рівня охоплення вакцинацією (90 % на національному рівні) дітей віком до одного року [434].

Масова вакцинація певної групи забезпечує імунізацію великої частки населення протягом короткого періоду часу, як правило, один раз, щоб швидко збільшити рівень охоплення, досягти конкретних цілей для ліквідації або зменшення захворюваності та зниження смертності. Її використовують для зниження смертності / захворюваності, якщо виявлено спалах або він можливий, особливо якщо планової вакцинації не було або був порушений її перебіг, для прискорення боротьби з інфекційними захворюваннями при введенні нової вакцини у програми планової імунізації, а також для досягнення міжнародних цілей щодо викорінення та зниження смертності. Цей підхід також може бути використаний для запобігання або пом'якшення спалахів вірусних інфекцій, які виникають повторно (наприклад, пандемічного грипу А (H1N1)pdm09) [310, 372].

Іншою дієвою стратегією є імунізація всіх сприйнятливих осіб «в оточенні», що перебували в тісному контакті з кожною інфікованою особою, або імунізацією сприйнятливих осіб у визначеній області навколо спалаху вірусного захворювання. Так, стратегія з ліквідації натуральної віспи спочатку була основана на масовій вакцинації з рівнем охоплення понад 80 % для досягнення групового імунітету, а згодом – на стримуванні та кільцевій вакцинації. Така стратегія вимагала діагностувати та ізолювати підозрілі випадки, а також простежувати потенційні контакти інфікованих осіб та вакцинувати контактних осіб до появи клінічних симптомів. Проте масова вакцинація, можливо, проклала шлях до її успіху за рахунок підвищення групового імунітету, оскільки кільцева вакцинація раціональна та ефективна на кінцевих стадіях ліквідації й основана на якісній діагностиці та наступній ізоляції підозрілих випадків інфекції [259].

Мета імпульсної вакцинації полягає в тому, щоб охопити осіб, які не були імунізовані раніше, або підвищити імунітет у тих, хто вже був імунізований, наприклад, у ранньому дитинстві. Фактично йє періодичні повтори імпульсних вакцинацій всіх осіб обраних вікових груп. До кожної вакцинації залучають постійну кількість сприйнятливих осіб. Усі дози вакцини вводять упродовж досить короткого періоду часу порівняно з динамікою інфекційного процесу. Ключовими параметрами імпульсної вакцинації є частка вакцинованих осіб при кожному введенні та оптимальний інтервал між ними. Наприклад, Ініціатива глобальної ліквідації дикого вірусу поліомієліту може замінити або доповнити звичайну вакцинацію дітей старшого віку новонародженими особами, що полягає у вакцинації групи сприйнятливих осіб за дуже короткий проміжок часу на «день імунізації» при повторних інтервалах [397].

Якщо вірусна вакцина має низьку ефективність або забезпечує обмежену тривалість імунітету, додаткові дози можуть бути використані впродовж життя, щоб ефективно імунізувати тих, у кого попередня вакцинація, можливо, була неефективною або не була отримана у дитинстві. Кілька етапів бустерної вакцинації пропонуються протягом життя особі з метою її захисту через вакцину, яка надає лише частковий тимчасовий імунітет або формує нетривалий імунітет. Бустерна вакцинація може знадобитися для досягнення ерадикації збудника в тому чи іншому регіоні світу. Проте усунення або ліквідація, наприклад, дикого вірусу поліомієліту може бути не завжди успішною з деяких причин. Оптимальна стратегія залежить від балансу між охопленням вакцинацією певних груп населення та інтенсивністю охоплення тих, хто уже отримував бустерні дози раніше. Проте елімінації та ерадикації можуть на й не досягти навіть із введенням бустерної вакцинації за таких умов: вакцина має низьку ефективність, інтенсивність поширення вірусної інфекції є занадто високою, а рівень охоплення вакцинацією – занадто низьким. Бустерна вакцинація є прийнятною для профілактики кору, паротиту та краснухи [390].

Упровадження масової вакцинації може змінити епідеміологічний фон з часом і за віком. Загалом, поширеність вірусної інфекції, яка не надає природного імунітету, буде поступово знижуватися з часом, доки не буде досягнуто нового рівня ендемічної рівноваги після впровадження вакцинації. Навпаки, впровадження рутинної вакцинації новонароджених дітей часто приводить до трьох основних динамічних ефектів. По-перше, одразу після початку вакцинації з високим рівнем охоплення кількість інфікованих осіб знижується до таких рівнів, що поширення вірусної інфекції у популяції більше неможливе. По-друге, з плином часу низька ймовірність інфікування дозволяє повільно зростати кількості сприйнятливих осіб завдяки народжуванню або втраті імунітету. Це призводить до підйому захворюваності, коли критичний поріг сприйнятливих осіб, необхідних для поширення інфекції, знову перевищується. Це називають «епідемічним підйомом після медового місяця». По-третє, епідемічний процес врешті-решт вщухає, що приводить до явища «поствакцинальної ендемічної рівноваги». Наприклад, це спостерігалось після масової вакцинації проти кору та епідемічного паротиту. Коли кількість інфікованих осіб знижується до дуже низького рівня, інфекція може стати «стохастично ліквідованою» через випадкові коливання, навіть з неоптимальним рівнем охоплення вакцинацією. Гетерогенність у щільності популяцій може привести до локальної ліквідації інфекції, але з тривалим ризиком реінтродукції з більш щільних популяцій або таких, які мають низьке охоплення вакцинацією. Крім того, рутинна вакцинація новонароджених осіб часто приводить до збільшення середнього віку інфекції для однорідної популяції з постійною силою інфекції за віковими групами та ефективністю вакцини.

Постійна загроза появи нових вірусних агентів (вірусу грипу, в тому числі його пандемічних штамів А(Н1N1) та А(Н5N1), збудників інших ГРВІ, ротавірусів та інших) вимагає значних зусиль для розроблення стратегічних планів фармацевтичного забезпечення ефективними противірусними препаратами та вакцинами. Впровадження нових вакцин проти кількох важливих факторів

основних хвороб-кілерів, таких як пневмонія, діарея і рак шийки матки, можна використовувати як каталізатор для проведення додаткових профілактичних заходів. Окрім як зниженню смертності, ці нові вакцини будуть сприяти запобіганню захворюваності й підвищенню окупності витрат навіть у країнах, які вже досягли успіху у зниженні рівня смертності. Інновації щодо відомих вакцин принесуть додаткові вигоди, такі як підвищення ефективності, термостабільність, удосконалення процесу управління і зниження витрат. Очікується, що в майбутньому з'являться нові вимоги до фінансування нових і більш складних вакцин, і потрібно буде приймати складні рішення щодо конкуруючих пріоритетів у сфері охорони здоров'я. Буде потрібний більш ефективний розподіл ресурсів, при цьому відповідні рішення мають бути ґрунтовані на національних пріоритетах, виробничих можливостях, точній інформації про витрати та переваги зробленого вибору і вдосконаленій системі управління фінансами. Витрати мають бути погоджені з результатами і наслідками, чітко демонструючи інвестиційну привабливість імунізації. Оскільки економіки багатьох країн з низьким і середнім рівнями доходів продовжують розвиватися, буде рости і їх потенціал з фінансування програм імунізації. Зростання доступності інформації та поширення мобільного телефонного зв'язку і соціальних систем може привести до різкого зростання суспільного попиту на послуги імунізації й підвищити обізнаність людей як про переваги від застосування вакцин, так і про пов'язані з цим ризики. Партнери програм імунізації можуть використовувати переваги соціальних мереж і електронних засобів інформації, щоб більш ефективно розсіювати побоювання, підвищувати обізнаність і формувати довіру. Поява нових фармацевтичних технологій, посилення ролі держави в питаннях безпеки вакцин, удосконалення процедури їх реєстрації, необхідність розширення календаря профілактичних щеплень є актуальними питаннями державної сфери вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій [52, 54, 236].

5.2 Дослідження складових інтегральної моделі ефективності фармацевтичного забезпечення населення вірусними вакцинами

Вирішальну роль у боротьбі з пандеміями та сезонними спалахами захворюваності відіграє система епідеміологічного нагляду в структурі системи громадського здоров'я, яка не тільки надає можливість для активного спостереження за появою та поширенням гострих вірусних інфекцій, але й прогнозування ефективності вакцинопрофілактики та фармакотерапії. Для цього має бути розроблена інформаційно-аналітична технологія, що використовуватиме ретроспективні дані епідеміологічних спостережень у режимі реального часу, прогностичні моделі та практичні рекомендації щодо оптимального фармацевтичного забезпечення вірусними вакцинами з огляду на зменшення захворюваності або смертності, пов'язаних із гострою вірусною інфекцією, при цьому керуючись можливими обмеженнями щодо наявності ресурсів охорони здоров'я (наприклад, бюджету, персоналу тощо) та принципами фармакоеконімічного аналізу. Загальна концепція такої інформаційно-аналітичної технології ґрунтується на інтегральному фармакоеконімічному оцінюванні технології вакцинопрофілактики з урахуванням результатів досліджень епідемічного процесу гострої вірусної інфекції, динаміки молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників, можливості виникнення ускладнень, поведінкових особливостей населення щодо сприйняття вакцинації, а також визначення та дослідження фармакоеконімічних критеріїв ефективності вакцинації (рис. 5.1).

Впровадження нових вакцин у календар профілактичних щеплень викликає багато економічних питань. Нові вакцини, як правило, дорого коштують, оскільки фармацевтичні компанії потребують відшкодування витрат на дослідження та їх розробку, які можуть бути дуже значними через потребу в масштабних клінічних дослідженнях. Для багатьох з вірусних вакцин, захворювання, якому вони запобігають, є менш поширеним, ніж поширеність дитячих вірусних інфекцій, тому обсяги продажів є нижчими, а іноді попит на ці вакцини існує лише в

розвинених країнах. Фармакоекономічне оцінювання, таке як аналіз ефективності витрат, дедалі частіше використовують в охороні здоров'я у поєднанні з математичним моделюванням для інформування та раціоналізації рішень про те, які вакцини слід включати в календар профілактичних щеплень. Аналіз ефективності витрат надає аналітичну основу для визначення того, чи варто вводити конкретну вакцину за умови обмежених ресурсів. Такий аналіз також може допомогти вирішити, кого слід вакцинувати, в якій кількості й коли. Витрати включають такі елементи, як вартість вакцини, адміністративні витрати на доставку вакцини, візити лікаря, госпіталізацію та фармакотерапію вірусної інфекції. Користь для здоров'я може бути виміряна як запобігання випадкам захворювання, запобігання смертності тощо.

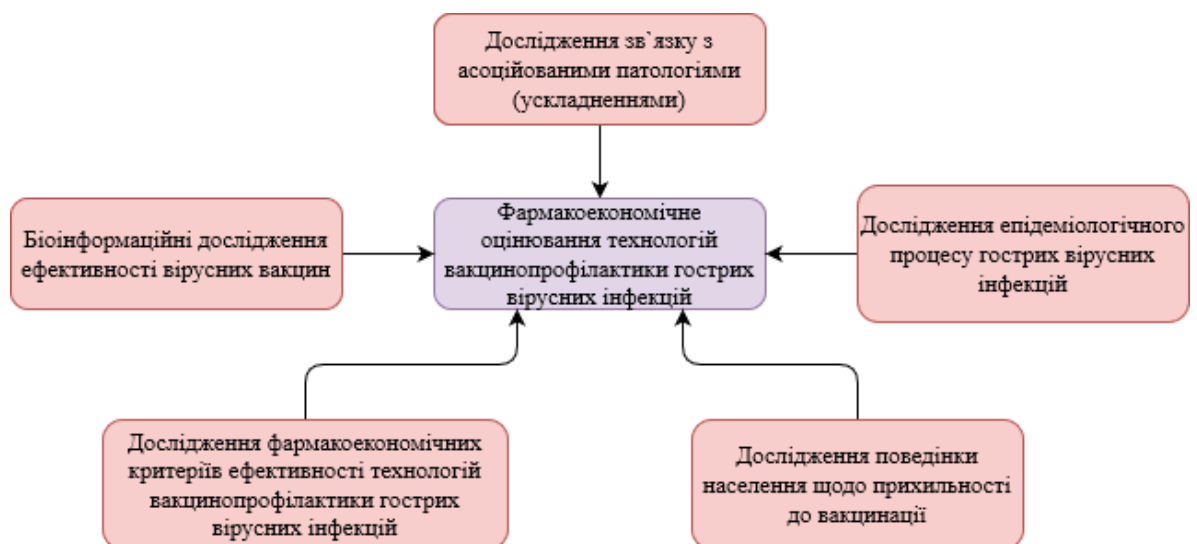


Рис. 5.1. Концепція інтегрального фармакоекономічного оцінювання технологій вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій

Одним із підходів фармакоекономічного аналізу вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій є мінімізація витрат. Якщо витрати на вакцинацію є значними, виникає потреба в ефективному використанні ресурсів. З точки зору фармакоекономіки постають два завдання, які потребують вирішення: 1) баланс витрат має бути зміщений на користь вакцинопрофілактики; 2) існує певна мета,

наприклад, зниження захворюваності нижче епідемічного порогу, якої необхідно досягти найменш витратними засобами. Вирішення цих завдань дозволяє знизити рівень захворюваності у довгостроковій перспективі або зменшити розмір спалаху гострого вірусного захворювання у короткостроковій. Якщо вірусна вакцина є доступною, сприйнятлива особа може прийняти вакцинацію та понести відповідні витрати чи відмовитися від вакцинації та піддатися ризику інфікування та розвитку вірусного захворювання. При прийнятті цього рішення треба порівнювати витрати, пов'язані з кожним вибором. Якщо особа відмовляється від вакцинації, вона залишається в сприйнятливому стані, але має ймовірність захворіти, у тому числі й з ускладненням в майбутньому, що супроводжується витратами C_i . Між тим якщо особа обирає вакцинацію, вона переходить до імунного стану, але їй доведеться понести витрати на вакцинацію C_v .

Індивідуальні переваги на користь вакцинації є прямими, простими та наочними, але вони не завжди збігаються з інтересами суспільства. Це відбувається, коли індивідуальні рішення впливають на інших осіб у суспільстві як зовнішні чинники. Іноді зовнішні чинники призводять до кращих, а іноді до гірших результатів для суспільства. Дерево альтернатив дозволяє визначити оптимальні умови вакцинопрофілактики як для однієї особи, так і для всього населення (рис. 5.2).

Ефект вакцинації для населення та окремої особи тому буде різним, оскільки в першому випадку необхідно враховувати можливість того, що невакцинована особа, яка може захворіти, інфікує інших осіб, які потім будуть нести витрати внаслідок інфікування та захворювання. Таким чином, інфіковані особи створюють негативний зовнішній соціально-економічний ефект. Проте з часом частка сприйнятливих осіб буде зменшуватись, оскільки відбувається збільшення частки вакцинованих осіб. Внаслідок цього необхідність вакцинації для особи зменшується, оскільки залишається менше сприйнятливих осіб, які можуть бути інфіковані, що вказує на те, що недоцільно проводити вакцинацію у більш пізній період часу.

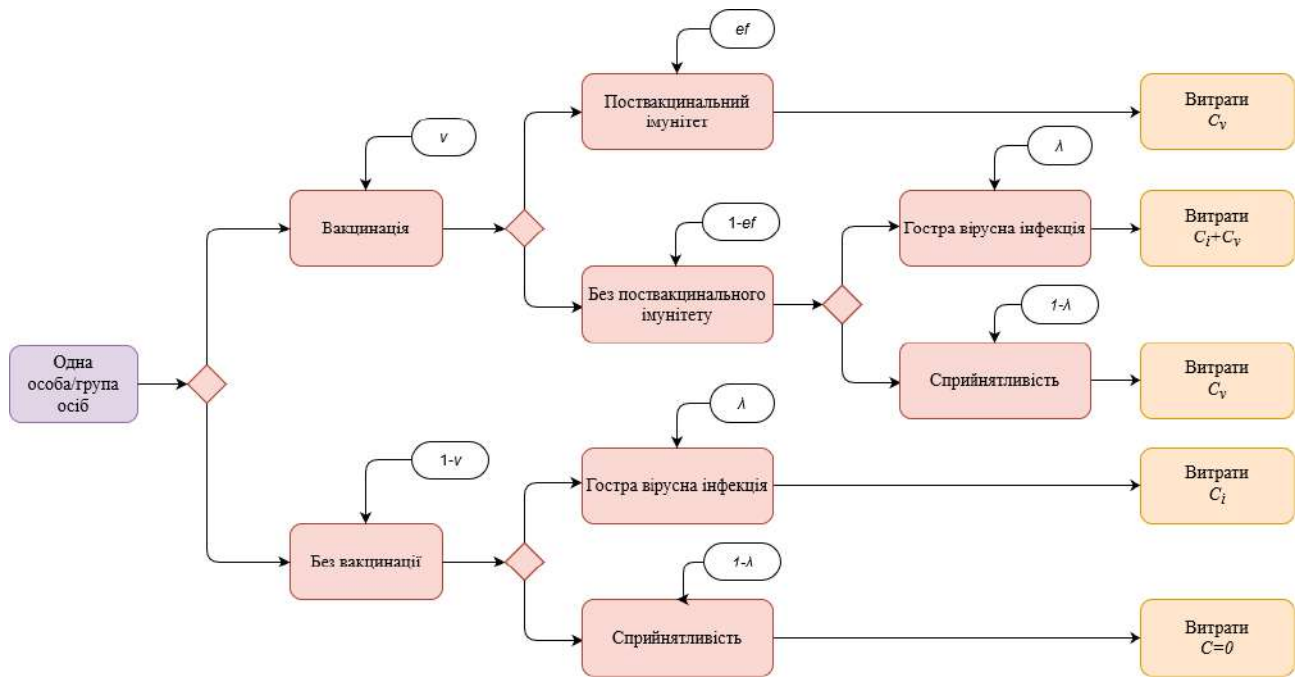


Рис. 5.2. Модель витрат на вакцинопрофілактику гострої вірусної інфекції

У введених поняттях вартості вірусного захворювання C_i та вартості вакцинації C_v^{social} з фармакоекономічної точки зору загальні витрати для групи вакцинованих осіб S_{v_t} протягом досліджуваного періоду ($C_v^{social} \cdot S_{v_t}$) мають бути меншими, ніж загальна вигода від попереджених випадків вірусного захворювання ($\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t}$) у вартісному еквіваленті:

$$C_v^{social} \cdot S_{v_t} < (\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t}) \cdot C_i, \quad (5.1)$$

$$S_{v_t} = \frac{v}{ef} \cdot S_t, \quad (5.2)$$

де $\sum I_{v=0_t}$ – кумулятивна частка хворих осіб без проведення вакцинопрофілактики протягом досліджуваного періоду;

$\sum I_{v \neq 0_t}$ – кумулятивна частка хворих осіб із проведенням вакцинопрофілактики протягом досліджуваного періоду.

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

$$\frac{C_v^{social}}{C_i} < \frac{\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t}}{S_{v_t}}. \quad (5.3)$$

Оскільки часто вакцинація є добровільною, доцільно проаналізувати її також з індивідуальної точки зору. Вакцинація буде фармакоекономічно обгрунтованою 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:

$$\frac{C_v^{individual}}{C_i} < \beta_t \cdot I_t, \quad (5.4)$$

$$ef \cdot C_v + (1 - ef) \cdot [\lambda \cdot (C_I + C_v) + (1 - \lambda) \cdot C_v] < \lambda \cdot C_I, \quad (5.5)$$

$$C_v + (\lambda - ef \cdot \lambda) \cdot C_I < \lambda \cdot C_I, \quad (5.6)$$

$$\frac{C_v}{C_I} < ef \cdot \lambda. \quad (5.7)$$

Параметр передачі вірусного збудника β_t може бути залежним від кількості повторних випадків вірусної інфекції, спадаючи для кожного наступного випадку гострої вірусної інфекції.

Найпоширенішим способом створення ефективного позитивного зовнішнього фактора є відшкодування частини витрат на вакцинацію *Subsidy*, яка може бути у формі забезпечення вакциною меншої вартості. Якщо *Subsidy* дорівнює зовнішньому фактору, тоді оптимальне охоплення вакцинацією на індивідуальному та суспільному рівні буде однаковим. Із формул (5.3) і (5.4) можна легко визначити

рівень відшкодування витрат на вакцинацію як різницю між оптимальною вартістю вакцинації із соціальної та індивідуальної точки зору:

$$\text{Subsidy} = C_i^{\text{social}} - C_v^{\text{individual}} = \left[\frac{\sum I_{v=0t} - \sum I_{v \neq 0t}}{S_{vt}} - \beta_t \cdot I_{v \neq 0} \right] \cdot C_i, \quad (5.8)$$

де $\sum I_{v=0}$ – частка хворих осіб без проведення вакцинопрофілактики;

$\sum I_{v \neq 0}$ – частка хворих осіб із проведенням вакцинопрофілактики.

Вакцинація проти гострих вірусних інфекцій з епідеміологічної точки зору безпосередньо захищає імунізованих осіб з набутим імунітетом, а також надає непрямий захист невакцинованим особам завдяки виникненню популяційного імунітету. Інакше кажучи, якщо достатня кількість осіб набуває поствакцинного імунітету, швидкість передавання вірусного збудника знижується, і отже, знижується ймовірність інфікування решти сприйнятливих осіб [283].

Дослідження основних динамічних ефектів вакцинації проти гострих вірусних інфекцій протягом нетривалого періоду часу може бути проведено із застосуванням епідеміологічної моделі вакцинопрофілактики населення, за якою певна частка сприйнятливих осіб отримує вакцину з певною ймовірністю набуття поствакцинного імунітету. Використання ретроспективних епідеміологічних даних для прийняття фармакоеконімічно обгрунтованих рішень потребує розроблення певної аналітичної структури. По-перше, епідеміологічна модель має бути розроблена на основі наявних епідеміологічних, демографічних та інших даних. Модель має бути відкалібрована так, щоб вона з певною точністю відображала минулі тенденції і давала можливість оцінити характер епідемічного процесу в майбутньому. Розроблена модель має бути використана для оцінювання та порівняння різних підходів до вакцинопрофілактики населення, а також для прогнозування майбутньої поведінки епідемічного процесу гострої вірусної інфекції та проведення фармакоеконімічних досліджень (рис. 5.3).

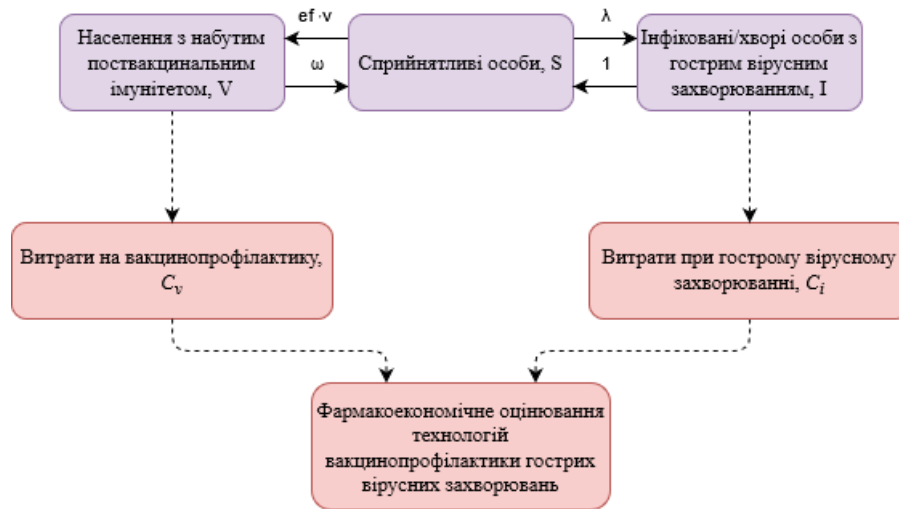


Рис. 5.3. Фармакоеконімічна модель вакцинопрофілактики, що ґрунтується на епідемічному процесі гострої вірусної інфекції

Показана на рис. 5.3 модель включає не тільки епідемічний процес гострої вірусної інфекції, але й також фармакоеконімічне оцінювання стратегії вакцинопрофілактики на його основі. Усе населення подається сукупністю часток різних епідеміологічних груп. Частка (v) сприйнятливої населення S вакцинується з визначеним рівнем ефективності ef та переходить у групу вакцинованих осіб з набутим поствакцинальним імунітетом V . Невакциновані особи, або особи без набутого поствакцинального імунітету, можуть захворіти із ймовірністю λ , яка є силою інфекції у термінах математичної епідеміології. Група вакцинованих осіб (V) набуває поствакцинального імунного захисту від інфікування та наступного розвитку гострого вірусного захворювання. Втрата набутого імунітету може відбуватись зі швидкістю ω з наступним переходом таких осіб у категорія сприйнятливих осіб (S), які також можуть захворіти із ймовірністю λ . Фармакоеконімічна модель передбачає, що всі хворі особи незалежно від того, до якої групи вони належать, одужують протягом одного часового інтервалу. Формально описану систему можна подати за допомогою нормованої системи відповідних різницевого рівнянь:

$$\begin{cases} S_{t+1} = S_t - \beta_t \cdot I_t \cdot S_t - ef \cdot v \cdot S_t + w \cdot V_t + I_t; \\ I_{t+1} = \beta_t \cdot I_t \cdot S_t; \\ V_{t+1} = V_t + ef \cdot v \cdot S_t - w \cdot V_t. \end{cases} \quad (5.9)$$

Основне число відтворення R_0 є показником приросту інфікованих / хворих осіб протягом визначеного інтервалу часу та дозволяє зрозуміти ключовий епідеміологічний ефект масової вакцинації, враховуючи, що повністю ефективна вірусна вакцина здатна з певною ефективністю ef забезпечити довічний імунний захист від гострої вірусної інфекції:

$$R_{0t} = \frac{I_{t+1}}{I_t}. \quad (5.10)$$

У разі успішної вакцинації постійної частки v осіб із часом частка сприйнятливих осіб S у популяції прямує до величини $S \rightarrow (1 - ef \cdot v)$, а потенціал передачі збудника гострої вірусної інфекції знижується від R_0 до $R_v = R_0 \cdot (1 - ef \cdot v)$ – вакцинного числа відтворення. За умови поширення вірусної інфекції в популяції оптимальну частку v визначають так, щоб виконувалася нерівність

$$R_{v_t} = \frac{I_{t+1}}{I_t} \cdot (1 - ef \cdot v_t) < 1, \quad (5.11)$$

звідки

$$v_{ef_t} > \frac{1}{ef} - \frac{1}{ef} \cdot \frac{I_t}{I_{t+1}}. \quad (5.12)$$

Нерівність (5.12) характеризує умову елімінації гострої вірусної інфекції, де v_{ef_t} є бажаним з епідеміологічної точки зору рівнем охоплення вакцинацією населення. Це свідчить про те, що за досить великого охоплення (але завжди менше

за 100 %) вакцинація здатна викоринити інфекцію, порушуючи ланцюгову реакцію, що забезпечується набуттям популяційного імунітету [202].

Оскільки гетерогенність збільшує величину основного числа відтворення, воно також збільшує частку осіб, яку необхідно імунізувати для успішної ерадикації вірусної інфекції, що водночас ускладнює контроль над інфекцією. За наявності неоднорідності однорідна вакцинація населення вже не є найбільш ефективною стратегією. Загальне охоплення вакцинацією, необхідне для викоринення інфекції, може бути меншим, ніж для гомогенної популяції, зі збільшенням охоплення серед груп високого ризику або кластерів передачі, якщо вони можуть бути ідентифіковані. Вік часто є корисним для оцінювання ризику інфекцій, таких як грип А, оскільки епідемічний процес зазвичай зосереджений у школах, про що свідчить остання пандемія грипу H1N1 [244].

Успішна реалізація розробленої моделі для адаптивного прийняття фармакоекономічно обґрунтованих управлінських рішень залежить від здатності системи епідеміологічного нагляду постійно вивчати точність базової епідемічної моделі, використовуючи дані епідеміологічних спостережень у реальному часі. Інколи такі спостереження вказують на те, що модель має бути відкалібрована заново, оскільки неточності епідеміологічних спостережень можуть призвести до прийняття неоптимальних рішень, що ще більше підкреслює величезне значення точності епідеміологічних спостережень для ефективного фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій.

Основним рушієм епідемічного процесу гострої вірусної інфекції за запропонованою моделлю є параметр передавання вірусного збудника, який може бути визначений з використанням нормованих ретроспективних епідеміологічних даних (табл. 5.1) на основі загальної моделі епідемічного процесу вірусної інфекції (рис. 5.4):

$$I_{t+1} - I_t = \beta_t \cdot I_t \cdot (1 - I_t) - I_t, \quad (5.13)$$

$$\beta_t = \frac{I_{t+1}}{I_t \cdot (1 - I_t)}. \quad (5.14)$$

Таблиця 5.1

Загальний вигляд нормованих вхідних ретроспективних даних

| Часовий інтервал, t | Все населення, N | Сприйнятливе населення, S | Інфіковані особи з клінічними проявами, I | Вакциновані особи, S_v |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------|---|--------------------------|
| t_1 | N_{t_1} | S_{t_1} | I_{t_1} | S_{vt_1} |
| t_2 | N_{t_2} | S_{t_2} | I_{t_2} | S_{vt_2} |
| t_3 | N_{t_3} | S_{t_3} | I_{t_3} | S_{vt_3} |
| t_4 | N_{t_4} | S_{t_4} | I_{t_4} | S_{vt_4} |
| t_5 | N_{t_5} | S_{t_5} | I_{t_5} | S_{vt_5} |
| t_6 | N_{t_6} | S_{t_6} | I_{t_6} | S_{vt_6} |
| ... | ... | ... | ... | ... |
| t_j | N_{t_j} | S_{t_j} | I_{t_j} | S_{vt_j} |

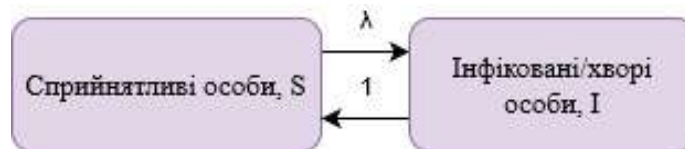


Рис. 5.4. Загальна модель епідемічного процесу вірусної інфекції для визначення параметра передачі вірусного збудника

Розрахунок параметра передачі вірусного збудника можливий з використанням електронних таблиць Microsoft Excel, приклад такого розрахунку показано на рис. 5.5.

Якщо ж доцільним є виокремлення певної частки населення (наприклад, дітей певного віку або іншої групи ризику), необхідним стає перерахунок параметра передачі вірусного збудника у цій фокусній групі.

Хоча вакцинація рекомендована професіоналами у сфері охорони здоров'я проти багатьох гострих вірусних інфекцій, зокрема дитячих, вибір на користь

вакцинації здебільшого залишається за людиною. Тим не менше, такий вибір впливає не тільки на захист конкретної особи від захворювання, але і всього населення через формування популяційного імунітету. У світі є групи та окремі особи, які виступають проти вакцинації через її можливі побічні ефекти або неповну ефективність вакцини, висловлюючи думку, що природний імунітет є кращим. Так, було встановлено, що більшість батьків, які відмовляються від вакцинації своїх дітей, роблять це через побоювання побічних ефектів та ускладнень після вакцинації. Такі побоювання поглиблюються публікаціями у пресі: у 1997 році після публікації про можливий зв'язок між вакцинацією та хворобою Крона знизився рівень охоплення вакцинацією проти кору – паротиту – краснухи (КПК) у Новій Зеландії. Стверджувалося, що найбільш частим побічним ефектом вакцинації проти КПК у Новій Зеландії є висип, який трапляється з частотою 17 на 100 тисяч населення, та наявність зв'язку між вакцинацією КПК і розвитком в дітей аутизму. Згодом вивчення проблеми показало відсутність такого зв'язку.

| | F | G | H | I |
|----|---|---|--|--|
| | Частка інфікованих / хворих осіб серед всього населення | Параметр передачі ротавірусу (розрахований) | Частка групи ризику серед всього населення | Частка інфікованих / хворих осіб, що відносяться до групи ризику |
| 31 | | | | |
| 32 | | $=F33/(F32*(1-\$I\$32/\$H\$32*F32))$ | | |
| 33 | | $=F34/(F33*(1-\$I\$32/\$H\$32*F33))$ | | |
| 34 | | $=F35/(F34*(1-\$I\$32/\$H\$32*F34))$ | | |

Рис. 5.5. Розрахунок параметра передавання вірусного збудника в Microsoft Excel

Більшість наявних моделей поведінки населення під час вакцинації ґрунтується на динаміці імітації в межах еволюційної динамічної теорії ігор, що є потужним підходом до моделювання поведінки з використанням ідей з теорії ігор у межах динаміки популяцій. Загальна феноменологічна структура може бути подана епідеміологічною моделлю з інформаційно-залежним охопленням вакцинацією.

Прикладом моделі, що використовує соціальні та психологічні припущення, є модель, яка включає механістичне моделювання поведінки осіб щодо вакцинації відповідно до еволюційного підходу теорії ігор. Така модель постулює відносно прості правила зворотного зв'язку, за якого інформація та рішення можуть вплинути на поточний попит на вакцинацію, а отже, і на динаміку поширення гострої вірусної інфекції. У такій моделі особи тільки змінюють стратегії за допомогою соціального навчання після того, як вони взаємодіють з іншими особами, а отже рівень охоплення вакцинацією залежить від кількості вакцинованих осіб. Рівень охоплення вакцинацією населення може бути поданий як функція від загальної кількості всіх вакцинованих осіб:

$$v_t = k_v \cdot S_{v_t}, \quad (5.15)$$

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 (табл. 5.2):

$$k_{v_t} = \frac{S_{v_{t+1}} - S_{v_t}}{S_{v_t} \cdot (1 - S_{v_t})}. \quad (5.16)$$

Такий підхід може бути також безпосередньо поширений на просторові моделі, де особи імітують успішні стратегії своїх сусідів у соціальній мережі [332, 368].

Отже, на основі вхідних ретроспективних даних покроково визначають коефіцієнт інтенсивності вакцинопрофілактики, який для зручності може бути усереднений для використання у наступних розрахунках (рис. 5.6).

Для фармакоеконімічного оцінювання вакцинопрофілактики важливим є дослідження аналізу зв'язку основного вірусного захворювання з іншими асоційованими патологіями за універсальною формулою

$$C(I) = c_0 + c_1 \cdot I, \quad (5.17)$$

де: C – захворюваність на асоційовані патології;

I – захворюваність на основне вірусне захворювання;

c_0, c_1 – параметри зв'язку.

| | Н | І | J | К |
|---|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | Часовий проміжок | Спостережна частка вакцинованих осіб | Кумулятивна частка вакцинованих осіб | Коефіцієнт інтенсивності вакцинопрофілактики (розрахований) |
| 1 | | | | |
| 2 | 1 | | | $= (I_3 - I_2) / (I_2 * (1 - J_2))$ |
| 3 | 2 | | | $= (I_4 - I_3) / (I_3 * (1 - J_3))$ |
| 4 | 3 | | | |

Рис. 5.6. Розрахунок коефіцієнта інтенсивності вакцинопрофілактики в Microsoft Excel

Щоб визначити параметри зв'язку між основним вірусним захворюванням та пов'язаними патологічними ускладненнями, використовують вхідні ретроспективні епідеміологічні дані загального вигляду (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Загальний вигляд вхідних ретроспективних даних для визначення параметрів зв'язку між основним вірусним захворюванням та пов'язаними патологічними ускладненнями

| <i>Захворюваність на основне вірусне захворювання, I</i> | <i>Захворюваність на патології, асоційовані з основним захворюванням, C</i> |
|--|---|
| I_1 | C_1 |
| I_2 | C_2 |
| I_3 | C_3 |
| I_4 | C_4 |
| I_5 | C_5 |
| I_6 | C_6 |
| ... | ... |
| I_j | C_j |

Дослідження динаміки молекулярно-генетичного спектра багатоваріантних збудників гострих вірусних інфекцій є основою вирішення питання того, чи може вакцинація привести до витіснення вакцинних штамів та зміни рівня ефективності вірусної вакцини. Вакцини, що мають більш сильний селективний тиск на деякі штами або генотипи, можуть впливати на розподіл генотипів із часом, що, у свою чергу, може впливати на загальну захворюваність. Відповідь мультिवаріантних збудників вірусних інфекцій на селективний тиск є проблемою для ефективності багатьох нових вакцин, наприклад ротавірусної.

Прогнозування генотип-специфічної ефективності вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій, що можуть бути викликані різними варіантами збудника, проводять із застосуванням методу, оснований на прямому прогнозуванні специфічної ефективності таких вакцин для населення будь-якої країни світу або окремих її регіонів, де до цього часу її ефективність не була підтверджена клінічними дослідженнями, але відомі особливості циркуляції певних генотипів вірусного збудника серед населення.

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, зображені на рис. 5.7, відбуваються на основі відповідної матриці параметрів $[w_{nn}]$, 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.

Тоді динаміку молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників можна подати математичною моделлю загального вигляду

$$\begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \\ \dots \\ w_n \end{bmatrix}_{t+1} = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{21} & \dots & w_{n1} \\ w_{12} & w_{22} & \dots & w_{n2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ w_{1n} & w_{2n} & \dots & w_{nn} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \\ \dots \\ w_n \end{bmatrix}_t \quad (5.18)$$

з відповідною матрицею коефіцієнтів:

$$[w_{nn}] = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{21} & \dots & w_{n1} \\ w_{12} & w_{22} & \dots & w_{n2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ w_{1n} & w_{2n} & \dots & w_{nn} \end{bmatrix}. \quad (5.19)$$

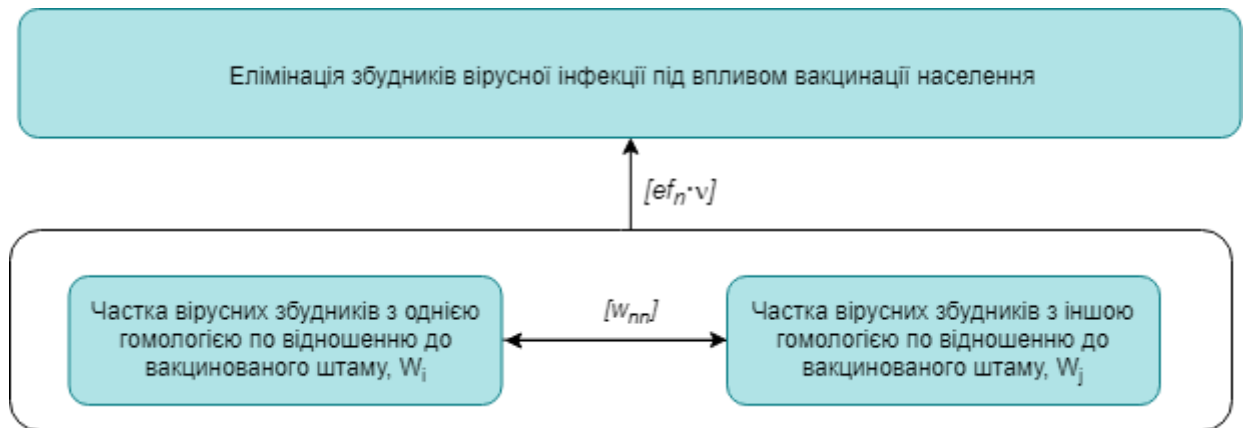


Рис. 5.7. Динаміка молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників різної гомології під впливом вакцинації

Матрицю коефіцієнтів $[w_{nn}]$, використовують для прогнозування впливу вакцинації на динаміку молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників з використанням вхідних молекулярно-епідеміологічних даних (табл. 5.3):

$$\begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \\ \dots \\ w_n \end{bmatrix}_{t+1} = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{21} & \dots & w_{n1} \\ w_{12} & w_{22} & \dots & w_{n2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ w_{1n} & w_{2n} & \dots & w_{nn} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \\ \dots \\ w_n \end{bmatrix}_t \cdot \begin{bmatrix} (1 - ef_1 \cdot v) \\ (1 - ef_2 \cdot v) \\ \dots \\ (1 - ef_n \cdot v) \end{bmatrix}. \quad (5.20)$$

Щоб визначити матрицю коефіцієнтів (рис. 5.8, *a*), використовують масив спостережних значень часток генотипів з різною гомологією щодо вакцинного штаму (рис. 5.8, *б*), який порівнюється з аналогічним змодельованим масивом (рис. 5.8, *в*). За визначеною мінімальною похибкою між ними (рис. 5.8, *г*,

із використанням функції Microsoft Excel «Аналіз даних») визначають оптимальну матрицю коефіцієнтів.

Таблиця 5.3

Загальний вигляд вхідних ретроспективних даних для визначення динаміки молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників

| Часовий інтервал, t | 1-ша група | 2-га група | 3-тя група | ... | n -та група |
|-----------------------|------------|------------|------------|-----|---------------|
| t_1 | w_{1t_1} | w_{1t_1} | w_{3t_1} | ... | w_{it_1} |
| t_2 | w_{1t_2} | w_{2t_2} | w_{3t_2} | ... | w_{it_2} |
| t_3 | w_{1t_3} | w_{2t_3} | w_{3t_3} | ... | w_{it_3} |
| t_4 | w_{1t_4} | w_{2t_4} | w_{3t_4} | ... | w_{it_4} |
| t_5 | w_{1t_5} | w_{2t_5} | w_{3t_5} | ... | w_{it_5} |
| t_6 | w_{1t_6} | w_{2t_6} | w_{3t_6} | ... | w_{it_6} |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| t_j | w_{1t_j} | w_{2t_j} | w_{3t_j} | ... | w_{it_j} |

| | A | B | C | D | E | F |
|----|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| 33 | Часовий інтервал | 1 | 2 | 3 | | |
| 35 | | Частка штамів групи 1 | Частка штамів групи 2 | Частка штамів групи 3 | | |
| 36 | Частка штамів групи 1 | | | | a | |
| 37 | Частка штамів групи 2 | | | | | |
| 38 | Частка штамів групи 3 | | | | | |
| 39 | | =СУММ(B36:B38) | =СУММ(C36:C38) | =СУММ(D36:D38) | | |
| 40 | | | | | | |
| 41 | Частка штамів групи 1 | реальне значення | реальне значення | реальне значення | реальне значення | =CPЗНАЧ(B41:E41) |
| 42 | Частка штамів групи 2 | реальне значення | реальне значення | реальне значення | реальне значення | =CPЗНАЧ(B42:E42) |
| 43 | Частка штамів групи 3 | реальне значення | реальне значення | реальне значення | реальне значення | =CPЗНАЧ(B43:E43) |
| 44 | | | | | | |
| 45 | Частка штамів групи 1 | =B41 | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;B\$45:B\$47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;C\$45:C\$47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;D\$45:D\$47) | =CPЗНАЧ(B45:J45) |
| 46 | Частка штамів групи 2 | =B42 | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;B\$45:B\$47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;C\$45:C\$47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;D\$45:D\$47) | =CPЗНАЧ(B46:J46) |
| 47 | Частка штамів групи 3 | =B43 | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;B\$45:B\$47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;C\$45:C\$47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;D\$45:D\$47) | =CPЗНАЧ(B47:J47) |
| 48 | | | | | | |
| 49 | | | | | | |
| 50 | Блок оптимізації | =ABS(B41-B45) | =ABS(C41-C45) | =ABS(D41-D45) | =ABS(E41-E45) | =ABS(F45-F41)/F41 |
| 51 | | =ABS(B42-B46) | =ABS(C42-C46) | =ABS(D42-D46) | =ABS(E42-E46) | =ABS(F46-F42)/F42 |
| 52 | | =ABS(B43-B47) | =ABS(C43-C47) | =ABS(D43-D47) | =ABS(E43-E47) | =ABS(F47-F43)/F43 |
| 53 | | | | | =СУММ(B50:E52) | =CPЗНАЧ(F50:F52) |

Рис. 5.8. Визначення матриці коефіцієнтів динаміки молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників з різною гомологією щодо вакцинного штаму

Ефективність вірусної вакцини проти штамів певної групи гомології ef_n є зазвичай відомою за результатами клінічних досліджень. Зважену ефективність

вакцини розраховують як суму добутоків ефективності вакцини щодо групи штамів певної гомології на відповідну частку цієї групи в загальній циркуляції вірусного збудника [96]:

$$ef_t = \sum_{i=1}^n (w_{i_t} \cdot ef_{i_t}). \quad (5.21)$$

Прогнозування генотип-специфічної ефективності вірусних вакцин може бути проведене з урахуванням зміни часток різних генотипів у генотипному спектрі вірусного збудника. У такому випадку актуальною буде модель, яка передбачає заміщення частки генотипів одним ступенем гомології генотипами з іншим ступенем гомології щодо вакцинного штаму (рис. 5.9).

За визначеною матрицею коефіцієнтів (рис. 5.9, а) моделюють розподіл часток генотипів з різною гомологією щодо вакцинного штаму (рис. 5.9, б) з урахуванням селективного тиску вірусної вакцини на кожну групу (рис. 5.9, в). Зважаючи на такий розподіл, визначають очікувану генотип-специфічну ефективність вірусної вакцини (рис. 5.9, д).

| | A | B | C | D | E |
|----|---|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 33 | Часовий інтервал | 1 | 2 | 3 | |
| 35 | | Частка штамів групи 1 | Частка штамів групи 2 | Частка штамів групи 3 | |
| 36 | Частка штамів групи 1 | | | | а |
| 37 | Частка штамів групи 2 | | | | |
| 38 | Частка штамів групи 3 | | | | |
| 39 | | =СУММ(B36:B38) | =СУММ(C36:C38) | =СУММ(D36:D38) | |
| 40 | | | | | |
| 41 | Частка штамів групи 1 | Реальне початкове значення | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;B45:B47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;C45:C47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;D45:D47) |
| 42 | Частка штамів групи 2 | Реальне початкове значення | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;B45:B47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;C45:C47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;D45:D47) |
| 43 | Частка штамів групи 3 | Реальне початкове значення | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;B45:B47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;C45:C47) | =МУМНОЖ(\$B\$36:\$D\$38;D45:D47) |
| 44 | | | | | |
| 45 | Частка штамів групи 1 | =B41*(1-0,908*\$D\$67) | =C41*(1-0,908*\$D\$67) | =D41*(1-0,908*\$D\$67) | =E41*(1-0,908*\$D\$67) |
| 46 | Частка штамів групи 2 | =B42*(1-0,869*\$D\$67) | =C42*(1-0,869*\$D\$67) | =D42*(1-0,869*\$D\$67) | =E42*(1-0,869*\$D\$67) |
| 47 | Частка штамів групи 3 | =B43*(1-0,454*\$D\$67) | =C43*(1-0,454*\$D\$67) | =D43*(1-0,454*\$D\$67) | =E43*(1-0,454*\$D\$67) |
| 48 | | | | | |
| 49 | Частка штамів групи 1 | =B45/СУММ(B\$45:B\$47) | =C45/СУММ(C\$45:C\$47) | =D45/СУММ(D\$45:D\$47) | =E45/СУММ(E\$45:E\$47) |
| 50 | Частка штамів групи 2 | =B46/СУММ(B\$45:B\$47) | =C46/СУММ(C\$45:C\$47) | =D46/СУММ(D\$45:D\$47) | =E46/СУММ(E\$45:E\$47) |
| 51 | Частка штамів групи 3 | =B47/СУММ(B\$45:B\$47) | =C47/СУММ(C\$45:C\$47) | =D47/СУММ(D\$45:D\$47) | =E47/СУММ(E\$45:E\$47) |
| 52 | | | | | |
| 53 | Генотип-специфічна ефективність вакцини | =B49*0,908+B50*0,869+B51*0,454 | =C49*0,908+C50*0,869+C51*0,454 | =D49*0,908+D50*0,869+D51*0,454 | =E49*0,908+E50*0,869+E51*0,454 |

Рис. 5.9. Біоінформаційний аналіз ефективності вірусної вакцини в Microsoft Excel (як приклад, ефективність вірусної вакцини щодо груп 1, 2 та 3 становить 0,908; 0,869 та 0,454 відповідно; рівень охоплення вакцинацією – 100 %)

В цілому реалізація концепції інтегрального фармакоекономічного оцінювання вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій є можливою з використанням електронних таблиць Microsoft Excel, які дозволяють проводити відповідні аналітичні дослідження. Першим кроком фармакоекономічного оцінювання є визначення параметра передачі вірусного збудника (рис. 5.10).

| | F | G | H | I |
|----|---|---|--|--|
| | Частка інфікованих / хворих осіб серед всього населення | Параметр передачі вірусного збудника (розрахований) | Частка групи ризику серед всього населення | Частка інфікованих / хворих осіб, що відносяться до групи ризику |
| 31 | | | | |
| 32 | | $=F33/(F32*(1-\$I\$32/\$H\$32*F32))$ | | |
| 33 | | $=F34/(F33*(1-\$I\$32/\$H\$32*F33))$ | | |
| 34 | | $=F35/(F34*(1-\$I\$32/\$H\$32*F34))$ | | |

Рис. 5.10. Визначення параметра передачі вірусного збудника під час фармакоекономічного моделювання

За визначеним параметром передачі вірусного збудника моделюється епідемічний процес вірусної інфекції з вакцинопрофілактикою (рис. 5.11) та без неї (рис. 5.12) за умови однакових вихідних даних, що виділені кольором. Після проведення епідеміологічного моделювання визначають фармакоекономічні критерії доцільності вакцинопрофілактики на індивідуальному та популяційному рівнях, а також рівень відшкодування витрат на вакцинопрофілактику як частку від вартості вірусного захворювання (рис. 5.12).

| | J | K | L | M | N | O | P | Q |
|----|------------------|--|--|----------------------------------|---------------------------|---|---|---------------------------------------|
| | Контрольна сума | Частка сприйнятливих осіб (модель з вакцинацією) | Частка інфікованих /хворих осіб (модель з вакцинацією) | Частка вакцинованих осіб | Вакцине число відтворення | Очікуваний ефективний рівень вакцинації населення | Очікувана ефективність вірусної вакцини | Швидкість втрати вакцинного імунітету |
| 31 | | | | | | | | |
| 32 | $=SUMM(K32:M32)$ | | | | | $=V35$ | | |
| 33 | $=SUMM(K33:M33)$ | $=K32-G32*L32*K32-SP532*SO532*K32+SQ532*M32+L32$ | $=G32*L32*K32$ | $=M32+SP532*SO532*K32-SQ532*M32$ | $=L33/(L32)$ | | | |
| 34 | $=SUMM(K34:M34)$ | $=K33-G33*L33*K33-SP532*SO532*K33+SQ532*M33+L33$ | $=G33*L33*K33$ | $=M33+SP532*SO532*K33-SQ532*M33$ | $=L34/(L33)$ | | | |

Рис. 5.11. Моделювання епідемічного процесу вірусної інфекції з можливою вакцинопрофілактикою

| | R | S | T | U | V | W | X | Y |
|----|-----------------|--|--|---------------------------|--|------------------------------|---|--|
| | Контрольна сума | Частка сприйнятливих осіб (модель з вакцинацією) | Частка інфікованих /ворих осіб (модель без вакцинації) | Основне число відтворення | Ефективний рівень вакцинації населення | $\frac{C^{individual}}{C_i}$ | $\frac{\sum_{I_{t,v}=0} - \sum_{I_{t,v} \neq 0}}{S_{v2}}$ | Розмір відшкодування витрат як частка вартості захворювання на РВІ |
| 31 | | | | | | | | |
| 32 | =SUM(S32:V32) | | | | | =G32*W32 | =T32-L32)/(\$D\$32*K32/\$P\$32) | =X32-W32 |
| 33 | =SUM(S33:T33) | =S32-G32*T32+S32+T32 | =G32*T32*S32 | =T33)/T32) | =1/\$P\$32-(1/\$P\$32)*(1/U33) | =G33*W33 | =T33-L33)/(\$D\$32*K33/\$P\$32) | =X33-W33 |
| 34 | =SUM(S34:T34) | =S33-G33*T33+S33+T33 | =G33*T33*S33 | =T34)/T33) | =1/\$P\$32-(1/\$P\$32)*(1/U34) | =G34*W34 | =T34-L34)/(\$D\$32*K34/\$P\$32) | =X34-W34 |
| 35 | | | | | =CP3НАЧ(V33,V34) | | | |

Рис. 5.12. Моделювання епідемічного процесу вірусної інфекції без вакцинопрофілактики

Крім того, було розроблено окремий комп'ютерний модуль «Епідеміологічний аналіз вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції», який можна використовувати для прогнозування динаміки показників захворюваності та наступного фармакоекономічного оцінювання вакцинопрофілактики РВІ. Комп'ютерне моделювання дозволяє визначити фармакоекономічні критерії впровадження технологій вакцинопрофілактики в умовах коливань епідеміологічних показників у межах окремого регіону або країни у визначені інтервали часу, що обумовлено застосовано під час проведення фармакоекономічних досліджень технологій вакцинопрофілактики грипу та ротавірусної інфекції серед населення України.

5.3 Реалізація інформаційної технології аналізу ефективності фармацевтичного забезпечення населення вірусними вакцинами для профілактики гострих вірусних інфекцій

На сьогодні відомо сім груп (А–G) ротавірусів, але більшість випадків ротавірусних гастроентеритів людини (ротавірусної інфекції) викликані ротавірусами групи А. Ротавіруси групи А можуть бути класифіковані як генетично, так і серологічно відповідно до їх поверхневих VP7 і VP4 білків як G та P типи, відповідно. Історично домінують чотири генотипи рота вірусів: G1, G2, G3, і G4. У розвинених країнах штами з генотипом G1 є основною причиною РВІ, але іноді, причини чого досі невідомі, домінують інші генотипи.

Наприклад, за останні два десятиліття з'явився і поширився по світу генотип G9 і тепер вважається п'ятим найбільш поширеним генотипом.

Генотип G1 був визнаний домінуючим у більшості країн світу, а на нього припадає понад 70 % генотипів, які циркулюють у Північній Америці, Європі й Австралії та Океанії. Одна з гіпотез полягає в тому, що штами з генотипом G1 проявляють більшу внутрішньотипову генетичну різноманітність, ніж штами ротавірусів інших генотипів. Інша гіпотеза полягає в тому, що штами з генотипом G1P[8] мають вищу патогенність, ніж штами з іншим генотипом. Водночас—на генотип G1P[8] припадає тільки 30 % генотипів, які циркулюють у країнах Південної Америки та Азії, і лише 23 % – серед циркулюючих в Африці. Крім того, незвичайні генотипи ротавірусів є рідкісними в більшості країн з помірним кліматом (менше 10 %), але становлять до 47 % в Африці. Період коливань між домінуючими генотипами у таких країнах також може бути коротшим. Наприклад, у Південній Африці штами з генотипом G2 були домінуючими або ко-домінуючими з генотипами G1 кожні 3-4 роки. Причини цих географічних відмінностей у циркуляціях генотипів ротавірусів все ще залишаються незрозумілими.

Механізми формування гомотипного і гетеротипного імунітетів проти ротавірусної інфекції, вивчені недостатньо. Зокрема, відносна важливість генотип-специфічних нейтралізуючих антитіл порівняно з іншими потенційними механізмами імунного захисту з'ясована не повністю. Визнано, що принаймні два випадки природної інфекції є необхідними для набуття повного імунного захисту проти важкого ротавірусного гастроентериту, але невідомо, чи є відмінність в імунітеті, що генерується другою інфекцією з тим же генотипом, проти гетеротипного штаму. Очікується, що вакцинація, яка забезпечує імунітет як проти генотипу G1P[8], так і перехрестну імунну відповідь проти інших генотипів, приведе до певного зниження відносної поширеності штамів з генотипом G1P[8], так що генотип G1P[8] становитиме лише близько 5 % серед циркуляції генотипів, якщо охоплення вакцинацією становитиме 50 %. Ретроспективний аналіз результатів досліджень в

Україні показав, що в з 2007 по 2015 роки в Україні визначалися переважно 4 генотипи ротавірусів: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] (табл. 5.4–5.7) [58].

Таблиця 5.4

Молекулярно-генетичний спектр ротавірусів відповідно до вакцинного штаму, які циркулюють серед госпіталізованих дітей з РВІ у м. Київ

| <i>Рік</i> | <i>Частки генотипів, гомологічних за обома G- та P-генотипами</i> | <i>Частки генотипів, гомологічних за G- або P-генотипом</i> | <i>Частки генотипів, які не мають гомології за обома G- та P-генотипами</i> |
|------------|---|---|---|
| 2007 | 0,556 | 0,389 | 0,056 |
| 2008 | 0,081 | 0,622 | 0,297 |
| 2009 | 0,429 | 0,556 | 0,016 |
| 2010 | 0,305 | 0,451 | 0,244 |
| 2011 | 0,085 | 0,851 | 0,064 |
| 2012 | 0,098 | 0,793 | 0,11 |
| 2013 | 0,07 | 0,81 | 0,12 |
| 2014 | 0,091 | 0,875 | 0,034 |
| 2015 | 0,21 | 0,7 | 0,09 |

Таблиця 5.5

Молекулярно-генетичний спектр ротавірусів відповідно до вакцинного штаму, які циркулюють серед госпіталізованих дітей з РВІ у м. Одеса

| <i>Рік</i> | <i>Частки генотипів, гомологічних за обома G- та P-генотипами</i> | <i>Частки генотипів, гомологічних за G- або P-генотипом</i> | <i>Частки генотипів, які не мають гомології за обома G- та P-генотипами</i> |
|------------|---|---|---|
| 2007 | 0,595 | 0,351 | 0,054 |
| 2008 | 0,533 | 0,267 | 0,2 |
| 2009 | 0,048 | 0,476 | 0,476 |
| 2010 | 0,096 | 0,713 | 0,191 |
| 2011 | 0,1 | 0,84 | 0,06 |
| 2012 | 0,214 | 0,724 | 0,061 |
| 2013 | 0,192 | 0,677 | 0,131 |
| 2014 | 0,29 | 0,35 | 0,36 |
| 2015 | 0,475 | 0,283 | 0,242 |

Із застосуванням описаної вище моделі динаміки молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників було визначено відповідну матрицю коефіцієнтів переходів для динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів щодо вакцинованого штаму в м. Київ (табл. 5.6) та проведено відповідне моделювання з середньою похибкою в інтервалі 0,6 % – 16,7 % (рис. 5.13) [101].

Таблиця 5.6

Матриця коефіцієнтів переходів для динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів щодо вакцинованого штаму в м. Київ

| | <i>Гомологічні за обома G- та P-генотипами</i> | <i>Гомологічні за G- або P-генотипом</i> | <i>Не мають гомології за обома G- та P-генотипами</i> |
|--|--|--|---|
| Гомологічні за обома G- та P-генотипами | 0,03 | 0,05 | 0,77 |
| Гомологічні за G- або P-генотипом | 0,30 | 1,01 | 0,00 |
| Не мають гомології за обома G- та P-генотипами | 0,51 | 0,04 | 0,00 |

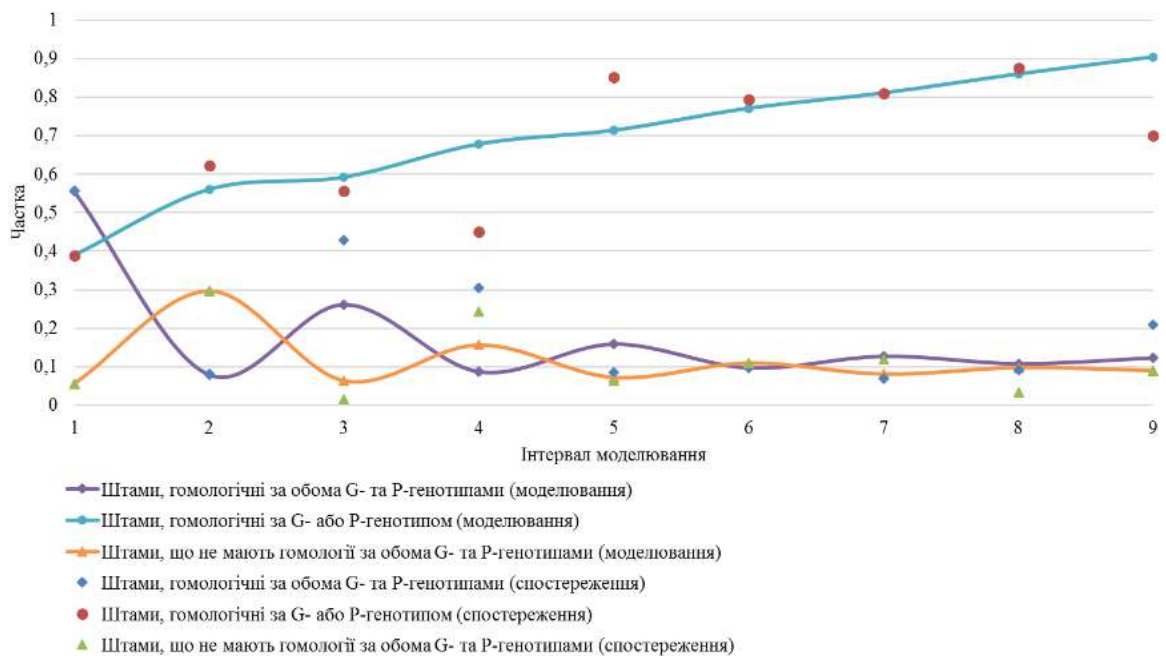


Рис. 5.13. Динаміка молекулярно-генетичного спектра ротавірусів щодо вакцинованого штаму в м. Київ (ретроспективні дані спостережень та результатами моделювання)

Аналогічні дослідження молекулярно-генетичного спектра ротавірусів були проведені й за даними спостережень в Одеській області (табл. 5.7). Середня похибка таких моделюючих досліджень становила 10,4 % – 11,8 %.

Таблиця 5.7

Матриця коефіцієнтів переходів для динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів щодо вакцинованого штаму в Одеській області

| | <i>Гомологічні за обома G- та P-генотипами</i> | <i>Гомологічні за G- або P-генотипом</i> | <i>Не мають гомології за обома G- та P-генотипами</i> |
|--|--|--|---|
| Гомологічні за обома G- та P-генотипами | 0,46 | 0,16 | 0,00 |
| Гомологічні за G- або P-генотипом | 0,00 | 0,85 | 0,71 |
| Не мають гомології за обома G- та P-генотипами | 0,54 | 0,00 | 0,30 |

Було визначено, що динаміка розподілу груп штамів ротавірусів щодо вакцинаційного штаму як значущі ваги в Одеській області була відмінною від міста Києва, а це пояснюється тим, що у цих регіонах найбільша міграція населення (рис. 5.14).

Біоінформаційний аналіз ефективності ротавірусної вакцини на основі штаму RIX4414 ґрунтувався на результатах клінічних спостережень ефективності у дітей з 11 Латиноамериканських країн, де було показано різний ступінь її ефективності проти важкого гастроентериту, спричиненого ротавірусами з генотипами G1–G4, та G9. Клінічні дослідження ефективності вакцини у дітей з 11 латиноамериканських країн та Фінляндії показали різний ступінь ефективності вакцини проти РВІ, викликаної трьома підгрупами патогенних штамів ротавірусів з генотипами G1P[8]; G3P[8], G4P[8], G9P[8] та G2P[4]. Ці підгрупи відповідають різним ступеням гомології з вакцинним штамом G1P[8]: збігаються за G- та P- генотипами, збігаються тільки за G- або за P-генотипом, або не збігаються за жодним із генотипів.

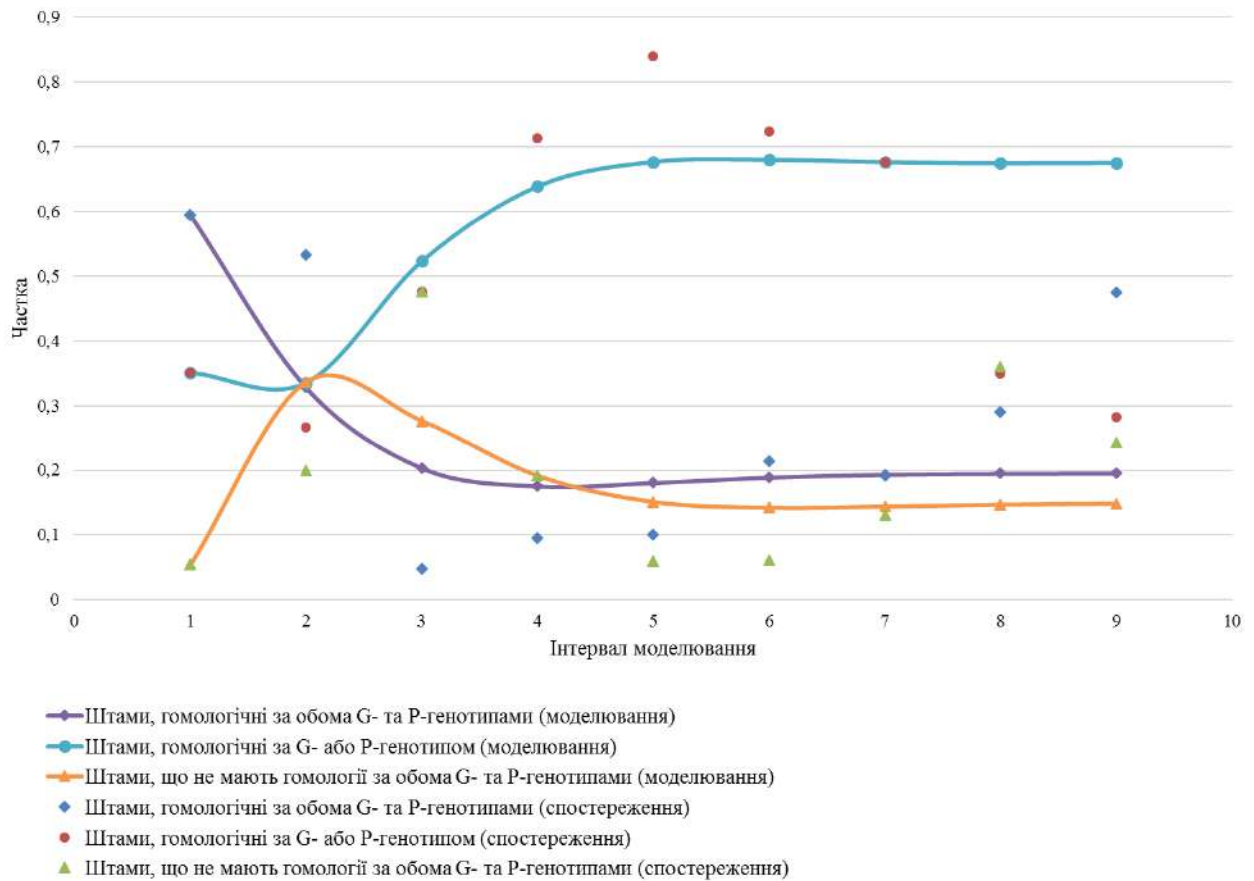


Рис. 5.14. Динаміка молекулярно-генетичного спектра ротавірусів щодо вакцинованого штаму в Одеській області (ретроспективні дані спостережень та результатами моделювання)

Для обох досліджуваних регіонів було визначено очікувану ефективність проти гострого гастроентериту, спричиненого ротавірусами, з тяжкістю за шкалою Vesikari понад 11 балів. За допомогою моделювання було встановлено, що попри відмінність у динаміці молекулярно-генетичного спектра очікувана генотип-специфічна ефективність ротавірусної вакцини в обох досліджуваних регіонах наближується до сталого значення 0,82–0,84 (рис. 5.15) [101].

Результати моделювання 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 з часом. Така тенденція виявилась схожою для обох досліджуваних регіонів (рис. 5.16) [101].

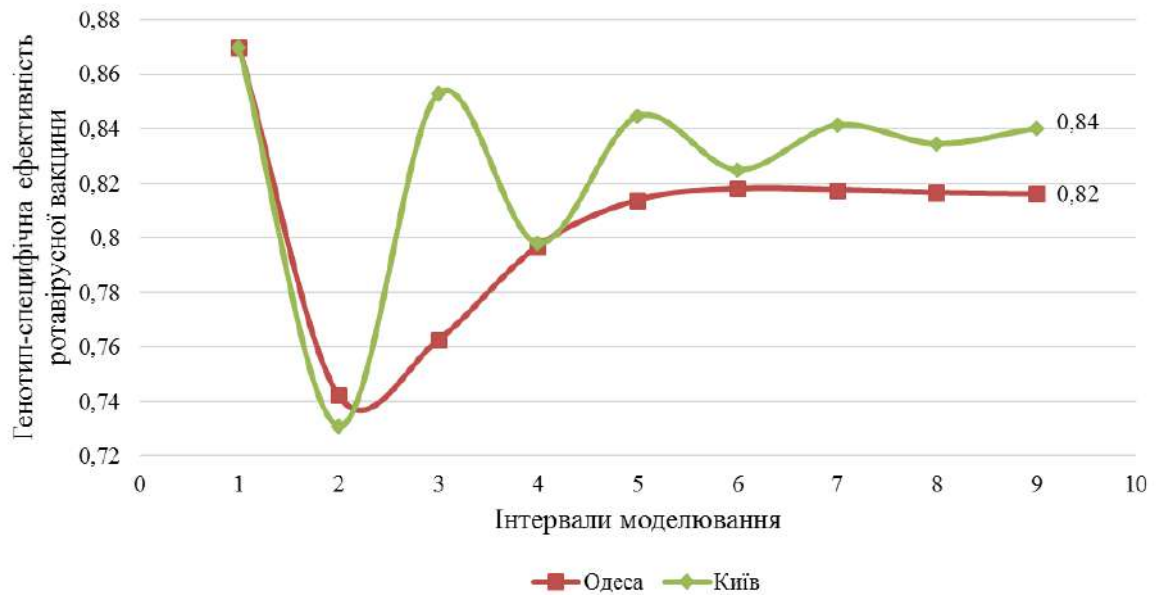


Рис. 5.15. Очікувана генотип-специфічна ефективність ротавірусної вакцини залежно від рівня охоплення вакцинацією населення для м. Київ та Одеської області

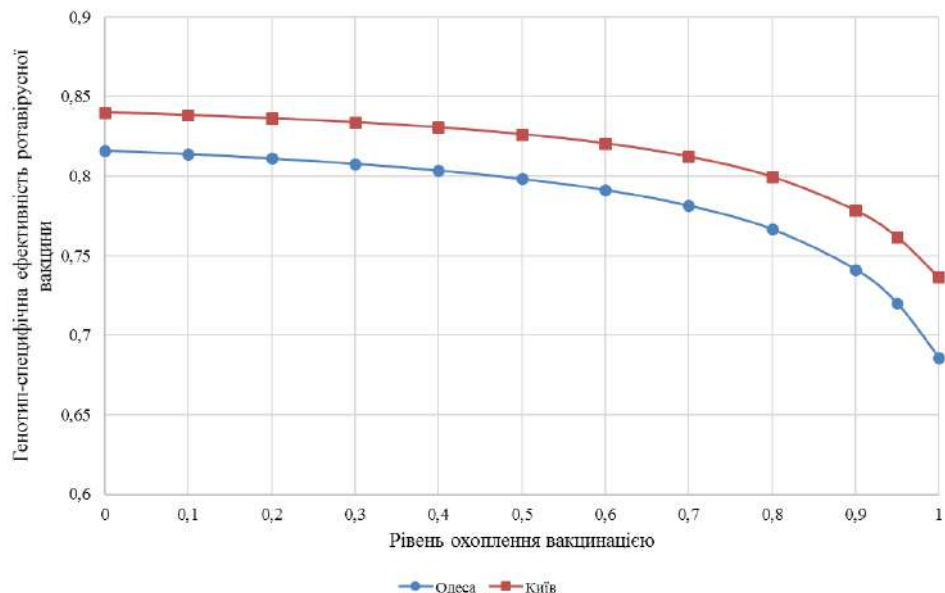


Рис. 5.16. Очікуване зменшення генотип-специфічної ефективності ротавірусної вакцини залежно від рівня охоплення вакцинацією населення

Між тим таке витіснення штамів ротавірусів з найбільшою гомологією щодо вакцинного штаму не приведе до загального зменшення ефективного охоплення вакцинацією, оскільки швидкість охоплення буде зростати більш інтенсивно, ніж зниження очікуваної генотип-специфічної ефективності ротавірусної вакцини (рис. 5.17).

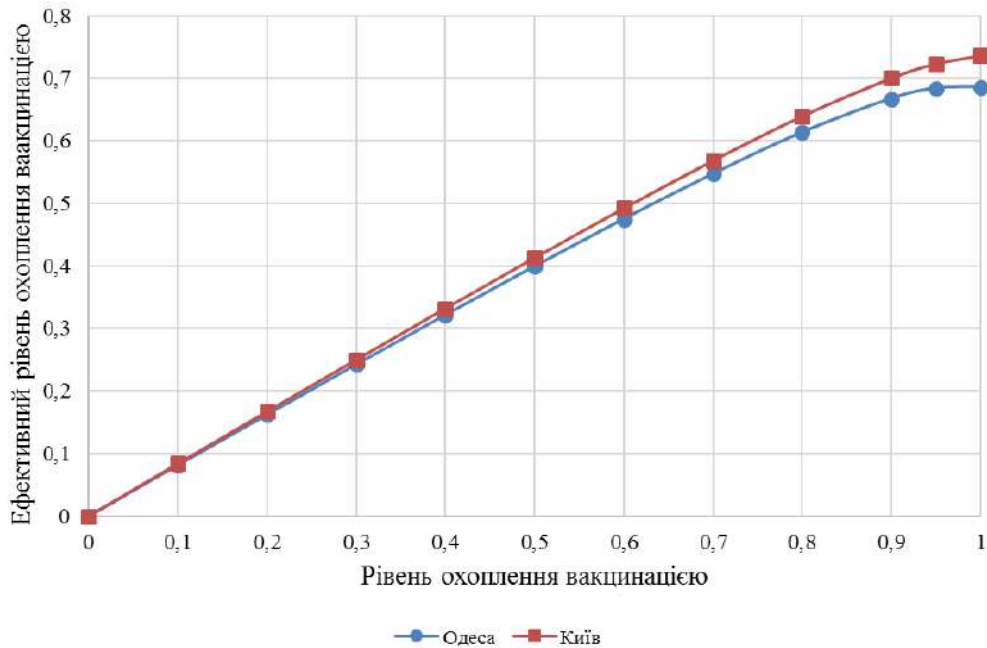


Рис. 5.17. Очікувана зміна ефективного охоплення ротавірусною вакциною залежно від рівня охоплення вакцинацією населення

Інформаційним підґрунтям дослідження епідемічного процесу РВІ та визначення параметра передачі вірусного збудника стали ретроспективні епідеміологічні дані щомісячної захворюваності на РВІ в Україні (форма 3 статистичної звітності) з 2010 по 2016 рік, які було надано кафедрою епідеміології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (рис. 5.18), а також кількості наявного населення України (рис. 5.19) [16, 27, 101].

Інформація щодо безсимптомних випадків РВІ була невідомою, тому припускалося, що параметри епідеміологічної моделі вже їх враховують. За світовими рекомендаціями РВІ вважають важкою, якщо пацієнти мають симптоми з оцінкою тяжкості за шкалою Vesikari ≥ 11 . За нормованими

епідеміологічними даними був розрахований параметр передачі ротавірусів, який є ключовим у прогнозуванні захворюваності на РВІ. Він є чисельною характеристикою збудника РВІ та, як і передбачалося, має сезонний характер з піком у зимово-весняні місяці, що підтверджується даними епідеміологічних спостережень (рис. 5.20) [16, 25, 97, 101, 347].

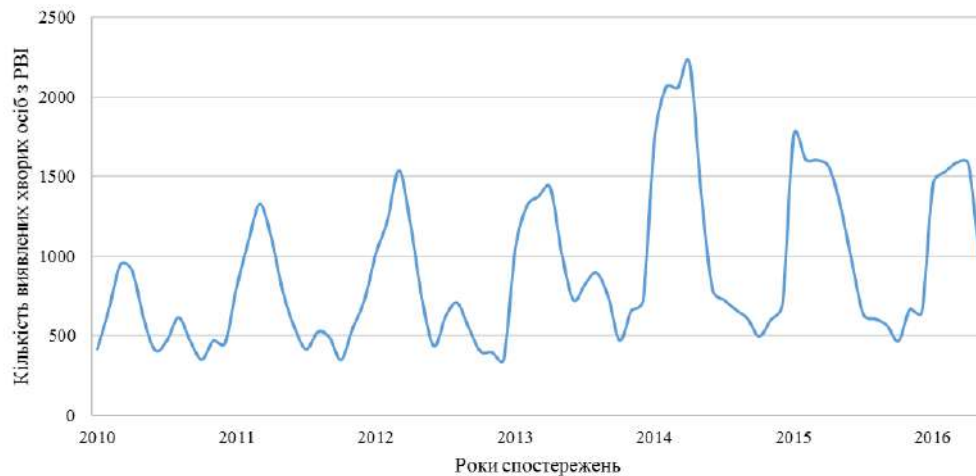


Рис. 5.18. Ретроспективні епідеміологічні дані щомісячної захворюваності на РВІ в Україні (форма 3 статистичної звітності) з 2010 по 2016 рік

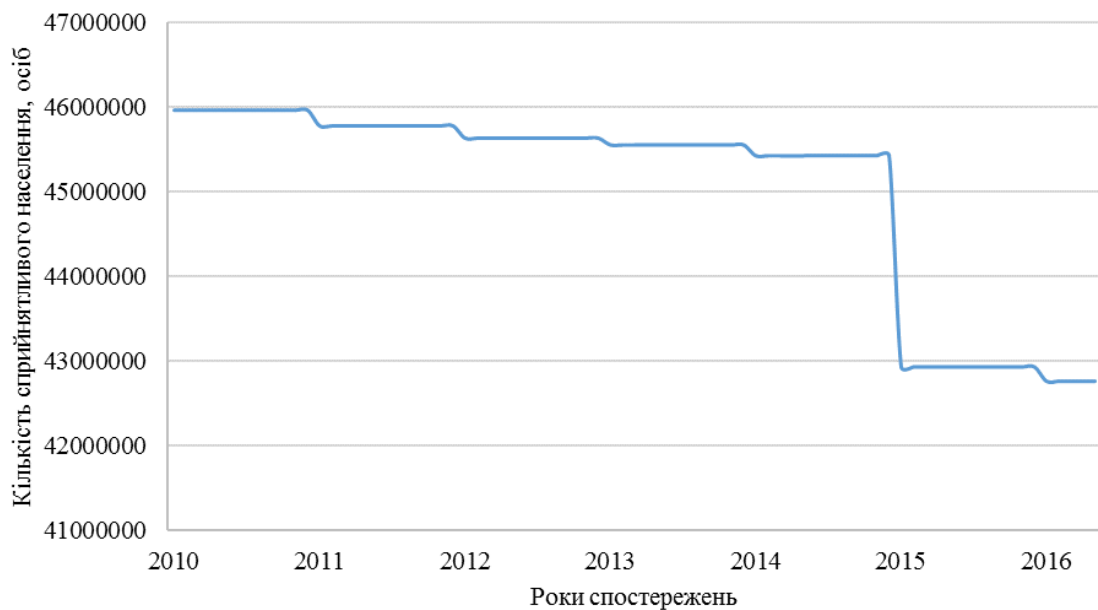


Рис. 5.19. Ретроспективна кількість наявного населення України з 2010 по 2016 рік

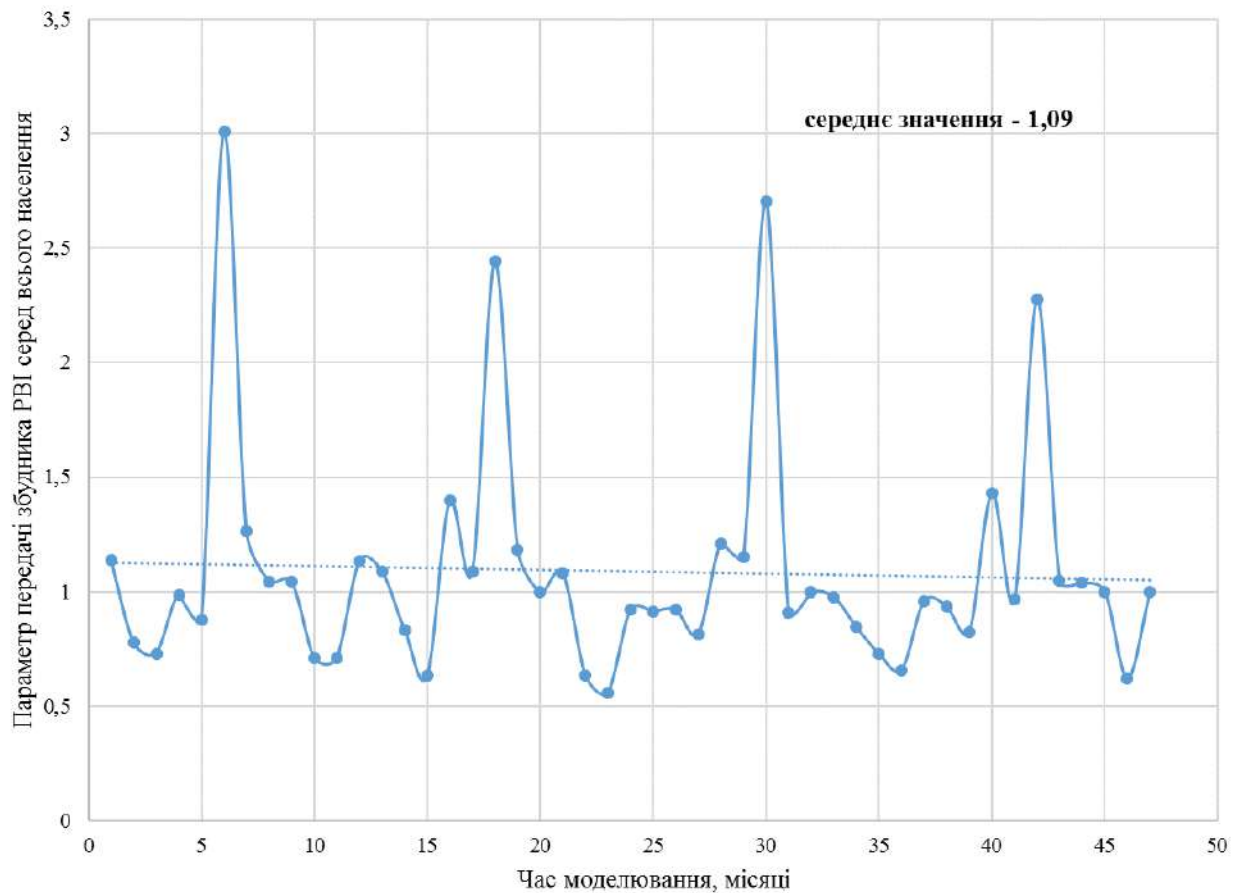


Рис. 5.20. Визначений параметр передачі збудника РВІ за нормованими ретроспективними епідеміологічними даними

Як більш ранні, так і наступні клініко-лабораторні спостереження за РВІ, проведені в різних країнах, показали важливість як першого, так і наступних (повторних) випадків захворювання серед дітей, що можуть бути спричинені різними генотипами ротавірусів. Крім того, було показано, що ризик виникнення важкої форми захворювання залишається навіть після кількох епізодів реінфекції. Повторні випадки захворювання на РВІ тісно пов'язані з виникненням постінфекційного синдрому, ферментопатії, дисбіотичних порушень, інтестинальної алергії тощо. Така особливість інфекції вказує на актуальність дослідження повторних випадків захворювання на РВІ, особливо з огляду на очікувану ефективність специфічної профілактики захворювання [2, 25, 92, 99, 235].

Часовий інтервал моделювання епідеміологічного процесу РВІ становив один місяць з огляду на щомісячні ретроспективні дані захворювань на РВІ в Україні. Результати моделювання показали, що впровадження програми вакцинації проти РВІ в Україні зменшить захворюваність на РВІ на 94 % протягом чотирьох наступних сезонів із початку впровадження вакцинопрофілактики (рис. 5.21) [347].



Рис. 5.21. Очікувана частка інфікованих / хворих осіб на РВІ при впровадженні вакцинопрофілактики протягом чотирьох сезонів моделювання

Таких результатів можна досягнути з ефективним рівнем охоплення вакцинопрофілактикою на рівні 0,11 (11 %) (рис. 5.22), визначеного за допомогою заздалегідь розрахованого основного числа відтворення (рис. 5.23). Коливальний характер основного числа відтворення збігається із загальним характером сезонності РВІ із піками у зимові та весняні місяці року. Крім того, до уваги було взято наперед розраховане значення генотип-специфічної ефективності ротавірусної вакцини — 0,83 з огляду на циркуляцію різних генотипів ротавірусів [97].

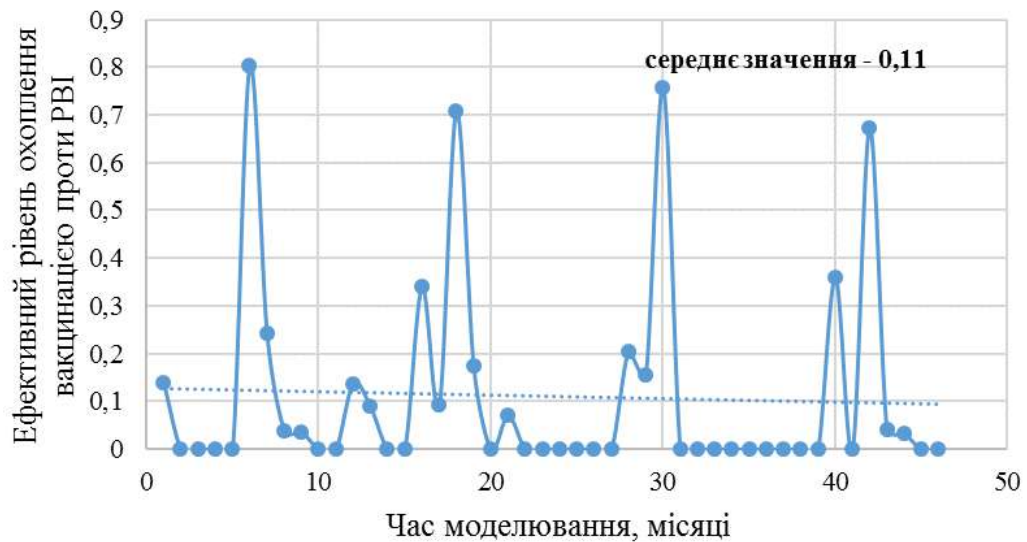


Рис. 5.22. Ефективний рівень охоплення вакцинопрофілактикою населення проти РВІ

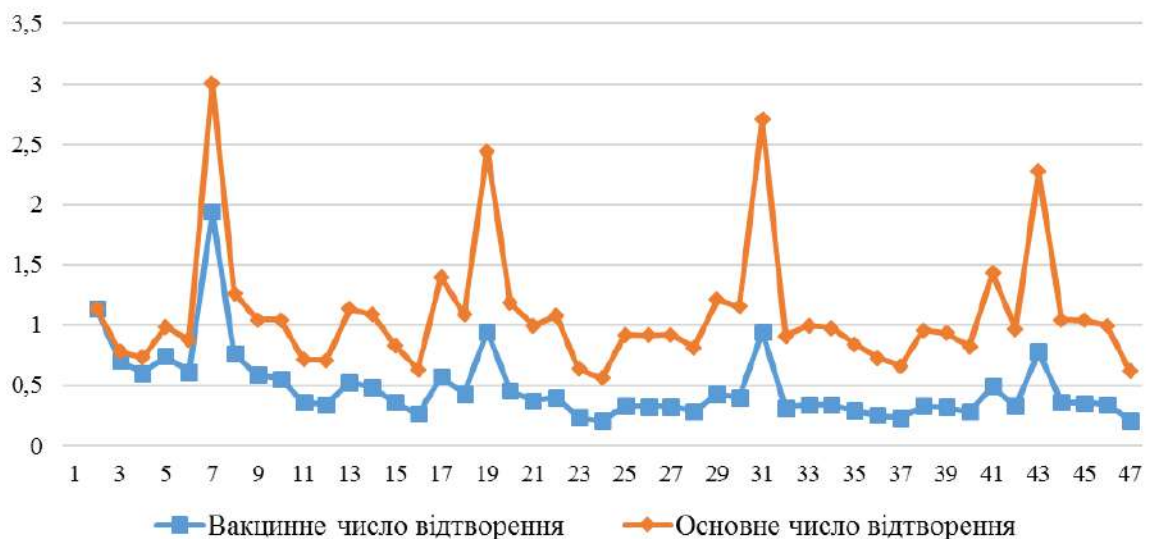


Рис. 5.23. Основне та вакцинне число відтворення РВІ

Надалі проведене фармакоекономічне моделювання дозволило не тільки дослідити та визначити можливий розмір відшкодування витрат на вакцинацію як частки від вартості захворювання, але й проаналізувати вплив можливої поступової втрати набутого імунітету зі швидкістю 0,049 (4,9 %) на рік згідно з даними світових досліджень щодо зниження ефективності вакцини між двома

спостережуваними сезонами. Результати дослідження показали, що у випадку вакцинації населення із набуттям постійного імунітету рівень відшкодування витрат на вакцинацію є фактично нульовим, а отже, це збігається з рекомендованим характером вакцинопрофілактики проти РВІ згідно з Національним календарем профілактичних щеплень та покладенням усіх витрат на особу, яка приймає рішення про вакцинацію (рис. 5.24) [347].

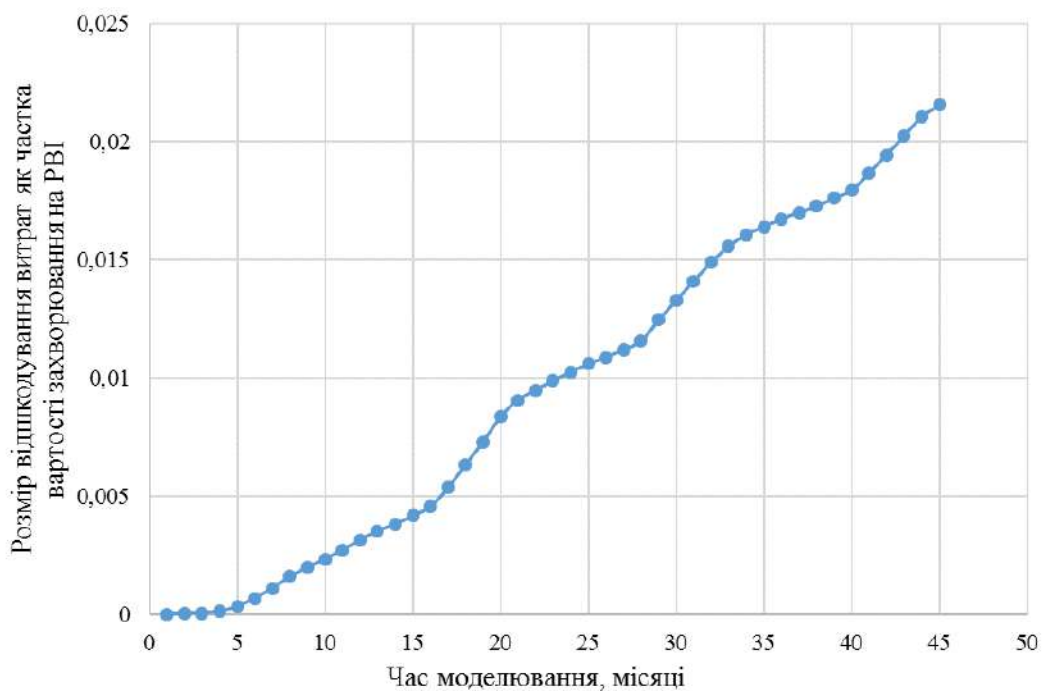


Рис. 5.24. Аналіз відшкодування витрат на вакцинопрофілактику РВІ протягом чотирьох сезонів без урахування втрати вакцинного імунітету

На противагу цьому навіть незначне зниження набутого вакцинного імунітету може істотно впливати на фармакоекономічні показники вакцинопрофілактики. Якщо втрата вакцинного імунітету відбуватиметься із швидкістю близько 5 % на рік, що збігається з результатами міжнародних клінічних досліджень, то рівень відшкодування витрат на вакцинацію значно зростатиме, досягаючи 70 % на четвертий рік із початку можливої вакцинопрофілактики проти РВІ за умови сталості характеру епідемічного процесу РВІ (рис. 5.25).

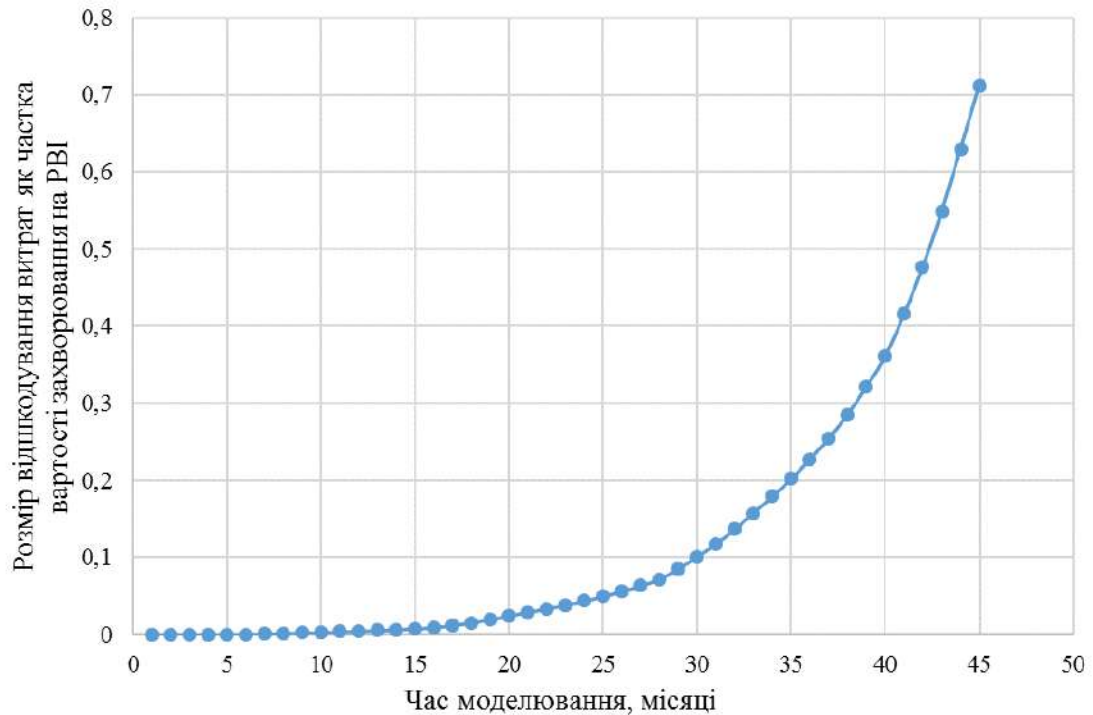


Рис. 5.25. Аналіз відшкодування витрат на вакцинопрофілактику РВІ протягом чотирьох сезонів з урахуванням втрати вакцинного імунітету

Проведене дослідження висвітлює роль безсимптомних випадків РВІ у динаміці епідеміологічного процесу РВІ і важливість непрямого ефекту популяційного імунітету в оцінюванні можливої вакцинопрофілактики проти РВІ. Аналіз показує, що впровадження універсальної вакцинації вакциною RIX4414 новонароджених осіб віком 2 і 4 місяці навіть на рівні 11 % від усього населення зменшить захворюваність на РВІ на 94 %. Фармакоеконімічне дослідження враховувало непрямі ефекти вакцинації, оскільки ризик інфікування залежить від поширеності РВІ. У проведеному дослідженні було відтворено особливості епідемічного процесу РВІ, особливо серед дітей до 5 років в Україні. У дослідженні також було враховано зниження поствакцинального імунітету на 4,9 % на рік. Через брак інших показників цей фактор ґрунтується на зниженні ефективності вакцини між першим та другим сезонами дослідження ефективності вакцинопрофілактики РВІ. Нехтування цим фактором призведе до значного недооцінювання рівня відшкодування витрат на програму вакцинопрофілактики РВІ в Україні [347].

Проведений аналіз також пропонує деякі методологічні припущення, а саме, передбачає наявність безсимптомних випадків у структурі епідеміологічного процесу РВІ. Важливо зазначити, що безсимптомні інфіковані особи певною мірою мають імунітет, порівнянний із набутим після перенесеної симптоматичної інфекції, проте вони демонструють високі показники виявлення вірусу в клінічному матеріалі. Насправді, ступінь будь-якої кореляції між важкістю симптомів та мірою вірусовиділення є досі невідомим. З огляду на ці факти, безсимптомні інфекції, очевидно, відіграють важливу роль в епідеміологічному процесі РВІ та у розвитку природного імунітету. Вакцинація проти РВІ, ймовірно, збільшить кількість безсимптомних інфекцій, і це питання потребує окремого вивчення для того, щоб можна було визначити додаткові вигоди [347].

Математичне моделювання дозволило також дослідити динаміку генетичного спектра генотипів ротавірусів, що циркулюють в Україні. Здатність до моделювання довготривалих наслідків селективного тиску, викликаного вакцинацією, забезпечує розуміння стабільності переваг вакцинації на популяційному рівні. Розроблений підхід до моделювання забезпечує суттєві переваги порівняно з попередніми моделями епідеміологічного процесу РВІ, оскільки він розглядає циркуляцію генотипів з огляду на гомологію до вакцинного штаму. Результати моделювання здебільшого узгоджуються з ранніми спостереженнями, такими як домінування генотипу G2P[4] у Бразилії та Австралії з використанням вакцини Rotarix, або ж тривале переважання генотипу G1P[8] в Австралії з використанням вакцини RotaTeq. Однак інші спостереження спалахів, викликаних генотипом G1P[8] в регіонах з високим рівнем охоплення вакциною Rotarix, досі залишаються недослідженими [205].

Незважаючи на можливі зміни в розподілі генотипів після впровадження вакцинопрофілактики, фармакоекономічне моделювання припускає, що загальна захворюваність залишатиметься нижчою від епідеміологічно значущого рівня, навіть якщо ротавірусна вакцина здійснює селективний тиск на циркуляцію різних генотипів збудника. Такий розвиток подій можна очікувати, якщо

вакцинація імітує набуття природного імунітету. Так, поява генотипу G9 наприкінці 1980-х – на початку 1990-х років, а також нещодавня поява генотипу G12 не викликали спалаху захворюваності у світі. Розподіл випадків захворювання, спричинених цими генотипами, за віком був подібний до розподілу випадків захворювань, спричинених іншими генотипами, що свідчить про те, що гетеротиповий імунітет був ефективним для контролю захворюваності.

Грип є найбільш поширеним та масовим інфекційним захворюванням у світі. За даними ВООЗ, щорічно на грип хворіють майже 100 млн людей на планеті, а в періоди пандемій їх загальна кількість збільшується у 4-5 разів. Відомо, що щонайменше кожна третя людина у світі щорічно хворіє на грип та гострі респіраторні вірусні захворювання. Грип та інші ГРВІ в Україні є найбільш поширеною інфекційною патологією. Згідно з останніми даними центру грипу та ГРВІ МОЗ України інтенсивний показник захворюваності на грип та ГРВІ в листопаді 2019 р. становив 394,4 на 100 тисяч населення. Не можна оминати й те, що смертність від грипу та його ускладнень посідає перше місце серед всіх інфекційних захворювань, при цьому у структурі смертності на пацієнтів віком за 65 років припадає 80–90 %. Серед пацієнтів більш молодого віку (45–64 років) без супутньої патології смертність від грипу та його ускладнень становить приблизно 2 випадки на 100 000 осіб. Грип нерідко ускладнюється негоспітальними бактеріальними інфекціями нижніх дихальних шляхів (НІНДШ), провідне місце серед яких належить пневмонії. Пандемії грипу у ХХ столітті (1918, 1957 і 1968 рр.) показали, що грипозна інфекція сприяє еволюції *S. pneumoniae* (провідного патогена пневмонії) в організмі людини від синантропного організму до потенційно смертельного збудника. Під час цих пандемій більшість летальних випадків були пов'язані не з первинною вірусною інфекцією, а із вторинною бактеріальною, переважно пневмококовою, інфекцією. Так, постмортальне дослідження зразків легенів від 96 людей, хворих на грип під час пандемії 1918 р., виявило ко-інфекцію *S. pneumoniae* (23,2 %), *S. haemolyticus* (18,0 %), *S. aureus* (7,7 %) і *H. influenzae* (4,7 %). Аналогічна тенденція спостерігалася

і під час пандемії «свинячого» або Каліфорнійського грипу А (H1N1) у 2009 році. У США при дослідженні зразків шматочків легенів, відібраних при аутопсії у хворих на пандемічний грип А (H1N1) було виявлено *S. pneumoniae* у 13 % випадків. У дослідженнях, проведених в Аргентині та Японії, було встановлено, що приблизно в 50 % випадків важкого перебігу захворювання вірус грипу був асоційований з пневмококами [13, 47, 85, 176, 218, 340].

Взаємодія між агентами вірусних та бактеріальних інфекцій відіграє важливу роль в епідемічному процесі багатьох респіраторних захворювань. Вірус грипу пов'язаний із патогенезом багатьох респіраторних бактеріальних інфекцій, наслідком яких є пневмонія. Хоча клінічні дані точно підтверджують цю взаємодію, проте взаємодія збудників на популяційному рівні, епідеміологічний вплив та варіації під час пандемічних та сезонних спалахів залишаються незрозумілими. Щоб визначити характер цієї взаємодії, використовують дані про поширеність грипу та пневмонії у просторі та часі – встановлюють характер, час та інтенсивність взаємодії вірусів грипу та збудників пневмонії. Розуміння ролі грипу в епідеміології вторинних бактеріальних пневмоній на популяційному рівні залишається незрозумілим. Зокрема, чи буде вплив вірусної інфекції обмежуватись клінічними проявами вторинної пневмонії та її тяжкістю, чи також охоплює її епідеміологію, можливо, збільшуючи сприйнятливість осіб? Крім того, величина такої взаємодії також вимагає кількісного оцінювання того, як захворюваність на пневмонію може бути пов'язана із грипом? Невідомо, наскільки чутливим є цей вплив на підтип вірусу грипу чи розподіл циркулюючих бактерій. Вирішення цих питань дозволить точно оцінити альтернативні заходи громадського здоров'я, такі як розгортання вакцин проти грипу і пневмококів або застосування противірусних препаратів та антибіотиків.

На основі різних спостережень, проведених у різних країнах світу, грип вважають важливим чинником високих темпів захворюваності на бактеріальні пневмонії, при цьому ступінь кореляційного зв'язку між захворюваністю на грип

і бактеріальними пневмоніями коливається від низького до помірного. Піки захворюваності на грип, а також бактеріальну пневмонію, збігаються у часі та спостерігаються переважно в зимовий період. Тим не менше в Україні бракує чітких даних, які б підтверджували можливий взаємозв'язок між захворюваністю на грип і НП. В Україні активно формується правове поле державної політики у сфері профілактики інфекційних хвороб, зокрема грипу та ГРВІ: уже набули чинності Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб», Накази МОЗ України «Про заходи щодо профілактики і боротьби з грипом та гострими респіраторними інфекціями в Україні», «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», а також міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації» [64, 65].

Спостерігається періодичне зростання захворюваності на грип та ГРВІ, що вказує на недостатню реалізацію наявних можливостей системного забезпечення зниження цієї захворюваності, особливо у працездатного населення, а серед перешкод, які унеможливають підвищення ефективності профілактики грипу та ГРВІ, можна виділити проблеми недостатньої розробки організаційно-управлінських заходів щодо впровадження імунопрофілактики грипу серед працездатного населення України.

Вакцинацію почали використовувати для боротьби з руйнівними наслідками пандемій грипу із середини ХХ століття, і сьогодні вона залишається високоефективним заходом забезпечення імунітету населення, в тому числі під час сезонного підйому захворюваності. Проте через затримки у створенні, виробництві та забезпеченні вакцинами, необхідний глибокий аналіз розподілу наявних вакцин, як тільки вони стануть доступними. Зазвичай виготовлення вакцини триває до шести місяців з моменту виявлення нового вірусу грипу, і лише після цього стає можливим забезпечення вакцинами населення. Як результат, вакцини проти сезонного штаму грипу можуть стати доступними тільки тоді, коли захворюваність населення досягає максимуму, або навіть після того, як хвиля захворюваності почне вщухати. Запаси вакцин мають бути розподілені так, щоб забезпечити

їх використання з максимальним ефектом. З огляду на небажання багатьох людей вакцинуватися проти грипу, теоретичні дослідження показують, що відсоток осіб, які потребують вакцинації для забезпечення адекватного захисту всього населення, варіює від 30 % до 50 % [250, 251, 395].

Вакцинація проти грипу як стратегія профілактики проти НП рекомендована Центрами контролю та профілактики захворювань США (CDC), а також американськими та британськими товариствами. Проте точаться суперечки щодо результатів досліджень серед осіб похилого віку, які вважають, що ризик госпіталізації із пневмонією істотно знижується при вакцинації проти грипу. Було висловлено припущення про переваги вакцинації від грипу для запобігання госпіталізації або смерті серед осіб похилого віку. Результати імовірнісного моделювання показали, що ефективність вакцинації на рівні 8 % проти НП відповідає 70 % ефективності проти грипу, за умови, якщо 10 % випадків НП було пов'язано із грипом [152, 171].

Незважаючи на позитивні епідеміологічні та клінічні ефекти вакцинації проти грипу, залишається незрозумілим, наскільки фармакоекономічно обґрунтовано є впровадження вакцинації серед певних груп населення, розмір таких груп, а також рівень відшкодування витрат на вакцинацію, необхідний для покриття частини витрат населення. Ефективність управлінських заходів профілактики грипу значною мірою залежить від збалансованої моделі забезпечення населення грипозними вакцинами для активної імунізації населення України [36, 60, 270, 379].

Аналіз статистичних даних з використанням методів математичного моделювання достатньо широко впроваджується у практику охорони здоров'я у світі. Саме створення математичних моделей, наприклад, для визначення залежності між різними патологічними станами респіраторного тракту, може стати вдалою спробою зрозуміти наслідки впливу заходів імунопрофілактики грипу на захворюваність пневмонією, як ускладнення, що ним спричинене, а ефективність таких управлінських заходів значною мірою залежить від збалансованої моделі забезпечення населення грипозними вакцинами для активної імунізації населення

України. Навіть незначний зв'язок між захворюваністю на пневмонію та грип є надзвичайно важливим, оскільки певна кількість випадків захворювання на пневмонію може бути попереджена завдяки вакцинації проти грипу.

Український центр Грипу та інших ГРВІ у структурі Центру громадського здоров'я постійно проводить моніторинг епідемічної ситуації щодо грипу та вакцинації населення. За результатами багаторічного спостереження за рівнем захворюваності на грип найвищий середній рівень захворюваності на грип спостерігався у Львівській області, а найнижчий – у АР Крим, з максимальною захворюваністю – 40–60 осіб на 100 тисяч населення (за даними сезону 2016-2017 роки) (рис. 5.26) [47, 109].

Рушійною силою епідемічного процесу грипу є параметр передачі збудника грипу, який був визначений з використанням ретроспективних щомісячних епідеміологічних даних захворюваності на грип в Україні у 2016–2017 роках інформаційних бюлетнів Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України (рис. 5.26). Дослідження показали, що параметр передачі збудника грипу має сезонний характер із двома піками, що припадають на жовтень та грудень кожного року (рис. 5.27) [109].

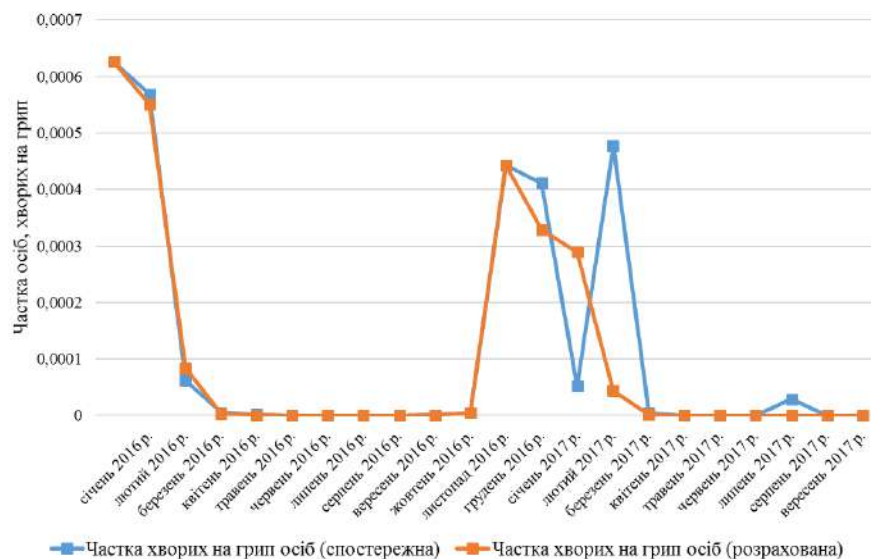


Рис. 5.26. Ретроспективна щомісячна захворюваність на грип як частка від всього населення (2016-2017 роки)

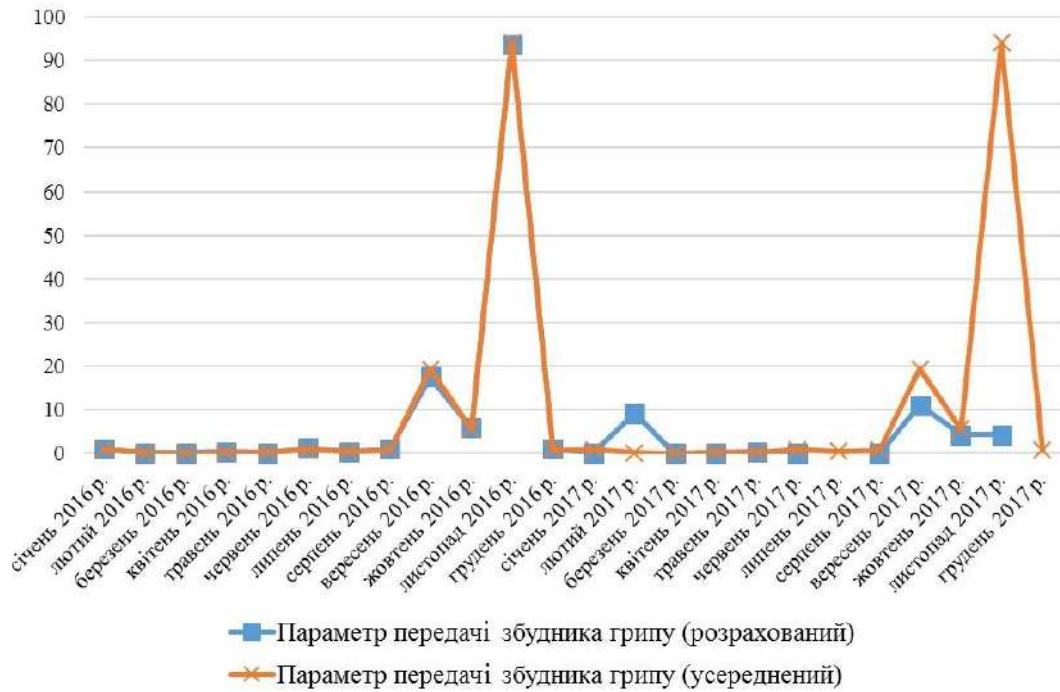


Рис. 5.27. Параметр передачі збудника грипу за нормованими ретроспективними епідеміологічними даними

Ретроспективні дослідження даних п'ятих сезонів 2013-2018 років дозволили виявити сезонні тенденції вакцинопрофілактики населення проти грипу. Було визначено, що вакцинація населення має коливальний характер із щорічним піком, що припадає на листопад-грудень (рис. 5.28) [109].

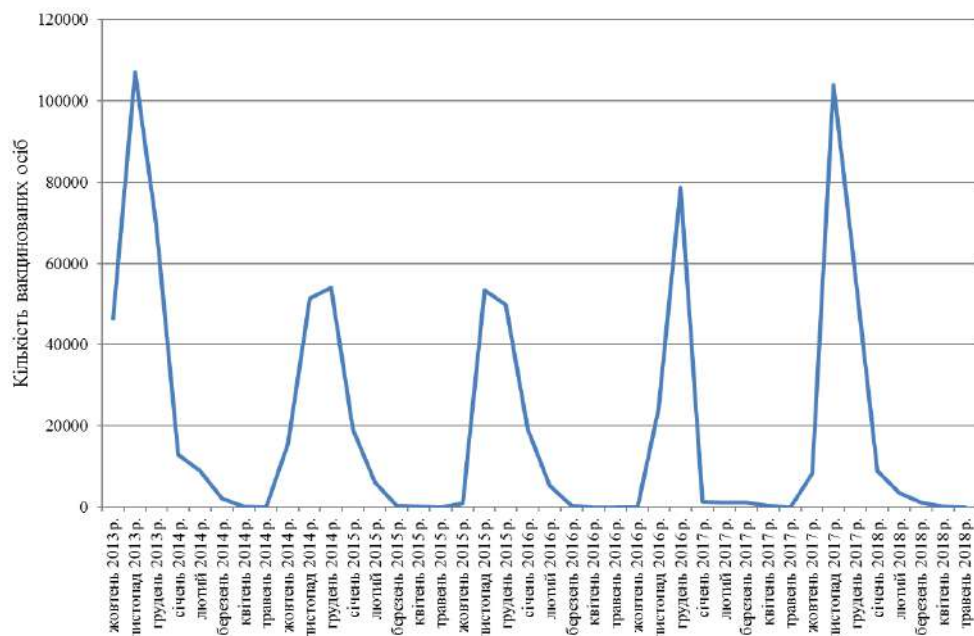


Рис. 5.28. Ретроспективні дані охоплення населення вакцинацією проти грипу

Оскільки вакцинація проти грипу має добровільний характер, доцільним є чисельне визначення інтенсивності вакцинопрофілактики на основі відповідного розрахованого коефіцієнта інтенсивності. Дослідження показали, що інтенсивність вакцинопрофілактики є монотонно затухаючою протягом сезону захворюваності (рис. 5.29).

Наступним кроком дослідження стало фармакоекономічне оцінювання забезпечення населення вакцинами проти грипу на основі епідеміологічного моделювання з використанням розрахованих значень параметра передачі збудника та інтенсивності вакцинопрофілактики. Проведене комп'ютерне моделювання дало змогу дослідити залежність рівня відшкодування витрат на вакцинацію як частки від вартості захворювання на грип. Результати моделювання показали, що при існуючому рівні захворюваності на грип та існуючому середньому рівні охоплення вакцинацією (0,038 %) відшкодування частини витрат на вакцинацію об'рунтованим не буде (рис. 5.30) [109].

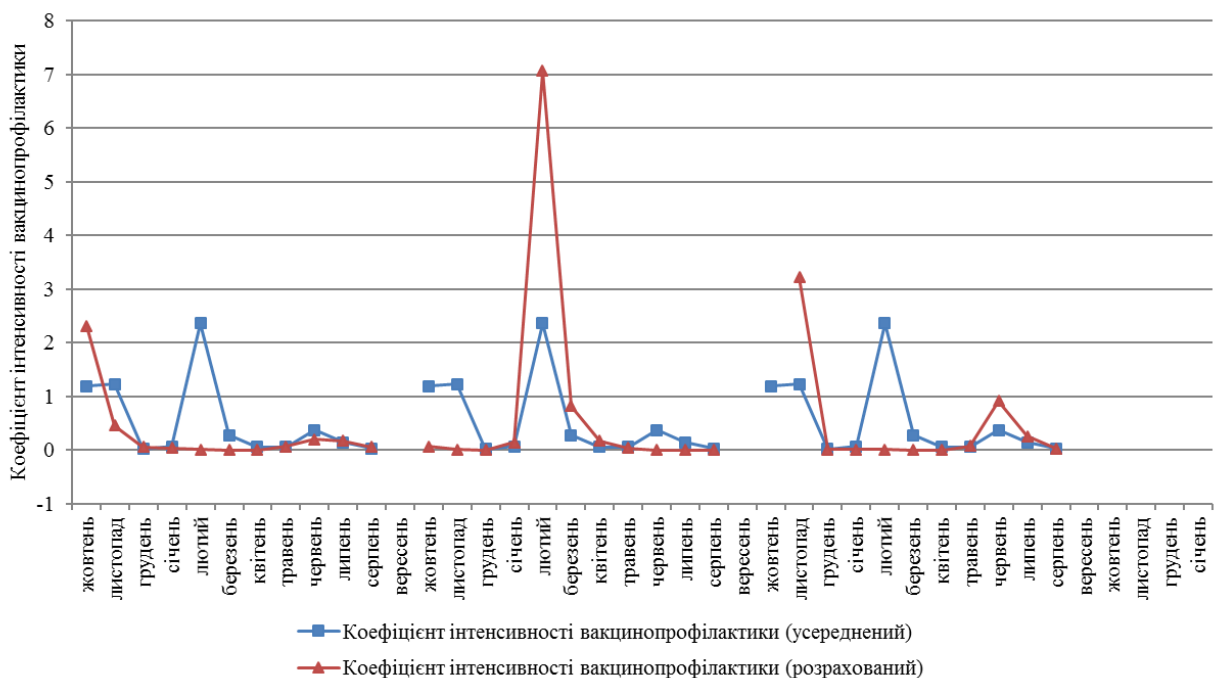


Рис. 5.29. Коефіцієнт інтенсивності вакцинації населення проти грипу

Між тим дослідження показало, що виокремлення певної цільової групи населення із масштабуванням показника захворюваності дозволить говорити про

більш значні рівні відшкодування витрат. Так, наприклад, при виокремленні цільової групи населення, в якій захворюваність буде концентрованою у 100 разів, рівень відшкодування витрат вже становитиме в середньому 4,5 % від вартості вірусного захворювання протягом сезону з піком 14 %, якщо вакцинація відбуватиметься у січні-лютому.

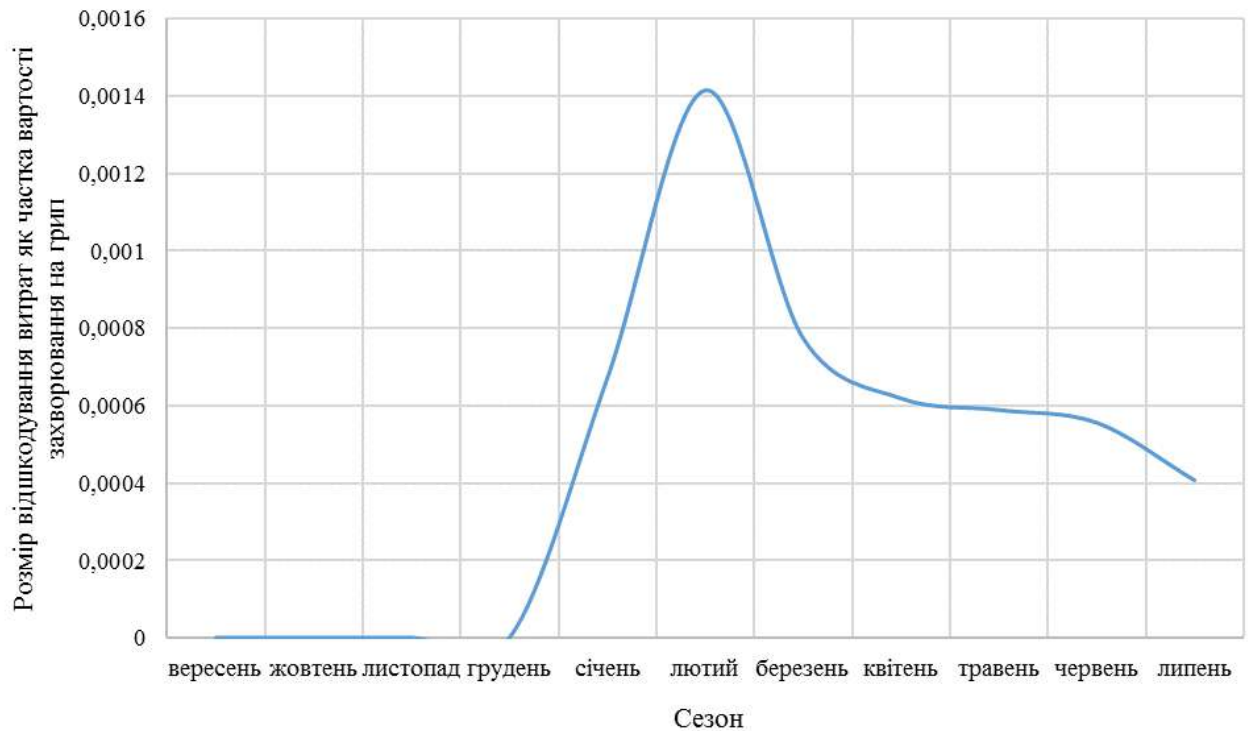


Рис. 5.30. Фармакоеконімічно обґрунтований рівень відшкодування витрат на вакцинопрофілактику як частка вартості вірусного захворювання

Інші ГРВІ в Україні реєструються протягом всього року, хоча й мають виражені сезонні коливання. Захворюваність на грип у міжепідемічний період практично не фіксується, а сезонне підвищення звичайно спостерігається у грудні, сягаючи піка у лютому та згасаючи у квітні. За ретроспективними даними 2016-2017 років порівняно із сезонним підвищенням захворюваності на грип сезонне підвищення рівня захворюваності на ГРВІ є більш тривалим із початком у вересні і згасає у травні (рис. 5.31, рис. 5.32) [23, 31].

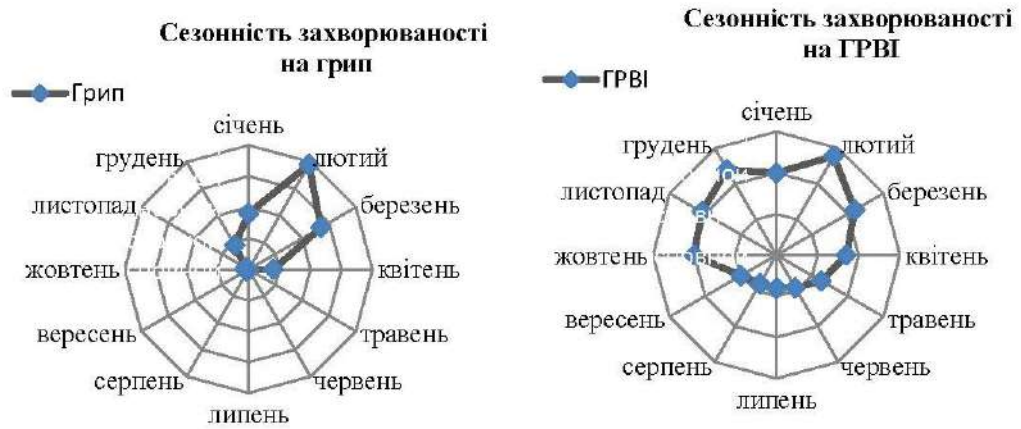


Рис. 5.31. Порівняння сезонності захворюваності на грип та ГРВІ

Хоча для боротьби з ГРВІ вакцини в медичній практиці немає, для їх профілактики активно використовують індуктори інтерферонів, рекомбінантні α -інтерферони для назального введення, рослинні адаптогени (ехінацея, елеутерокок та ін.) у комбінації з полівітамінами. У випадку захворювання на ГРВІ за потреби проводять дезінтоксикацію із введенням кристалоїдних розчинів, при сухому, болісному кашлі призначають протикашльові ЛЗ; при вологому кашлі з важким виділенням харкотиння – муколітичні препарати, лужні інгаляції, інгаляції з бронхосекретолітиками; призначають антипіретики у вікових дозах (парацетамол, ібупрофен); проводять етіотропну терапію препаратами рекомбінантного α -інтерферону у краплях у ніс та інгаляціях; призначають індуктори ендogenous інтерферону; протівірусні препарати прямої дії [15].

Ефективне забезпечення ЛЗ різної дії вимагає точного прогнозування рівня захворюваності на ГРВІ. Так, на основі ретроспективних даних захворюваності на ГРВІ протягом 2016-2017 рр. було визначено характер динаміки параметра передачі збудників ГРВІ, який був сезонним там мав два піки – у серпні та листопаді (рис. 5.33).

Результати епідеміологічного моделювання ГРВІ за запропонованою системою рівнянь (5.6) дозволяють спрогнозувати очікуваний рівень захворюваності протягом сезону за умови відомого значення захворюваності в перший місяць періоду

моделювання, а отже, і планувати оптимальний рівень забезпечення етіотропними, патогенетичними та симптоматичними ЛЗ населення України (рис. 5.34).

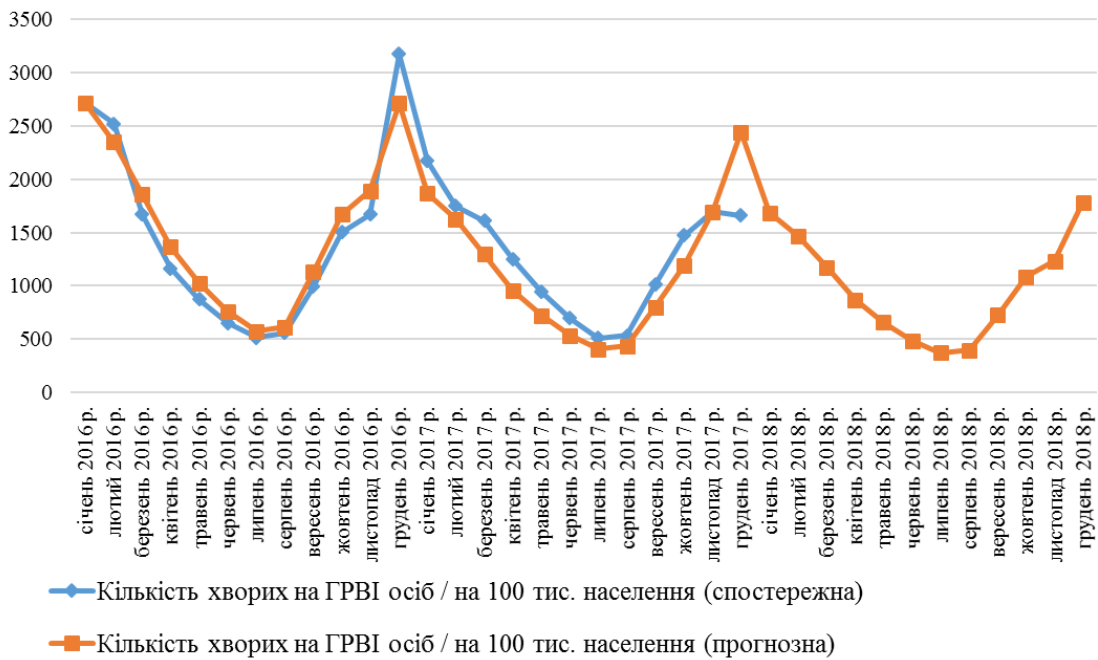


Рис. 5.32. Ретроспективна щомісячна захворюваність на ГРВІ як частка від всього населення (2016-2017 роки)

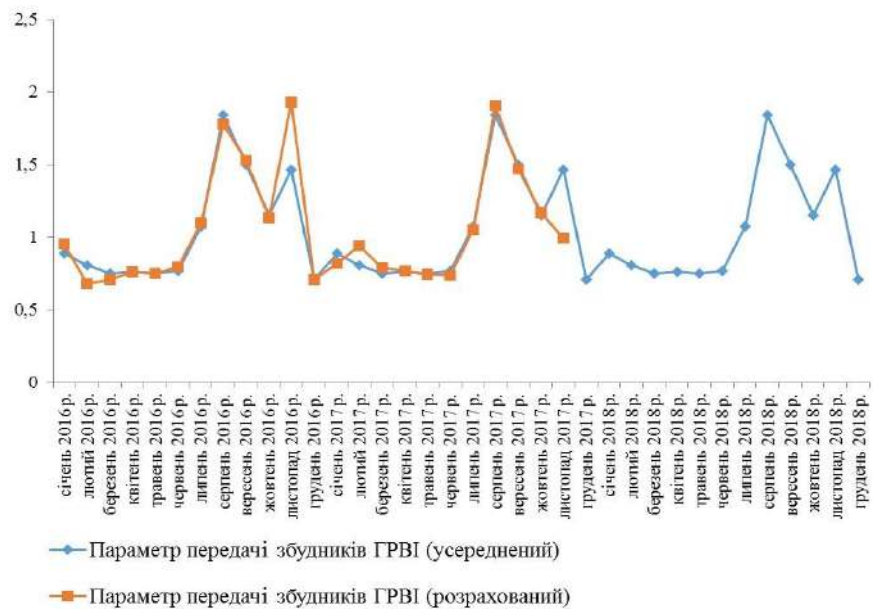


Рис. 5.33. Параметр передачі збудників ГРВІ за нормованими ретроспективними епідеміологічними даними

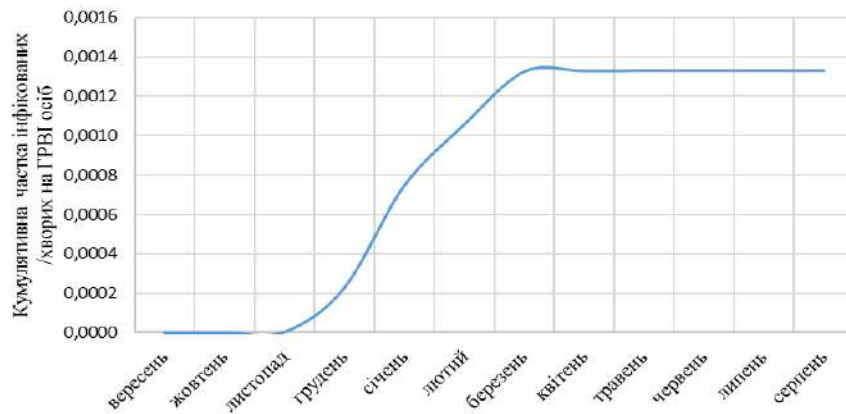


Рис. 5.34. Математичне моделювання захворюваності на ГРВІ із відомим значенням у перший місяць періоду дослідження

Однією із задач фармакоекономічного дослідження було вивчення поширеності НІНДШ в Україні в цілому та деяких її регіонах, а також з'ясування можливого зв'язку відповідних епідеміологічних показників із ростом захворюваності на грип та інші ГРВІ. З цією метою проаналізовано офіційні статистичні дані із довідників, які щорічно видають Національна академія медичних наук, Центр медичної статистики МОЗ України, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» і Центр грипу та ГРВІ МОЗ України. Попри низку об'єктивних проблем при аналізі поширеності НІНДШ в Україні й окремих її регіонах, офіційна статистика все ж таки дозволяє виявити окремі тенденції, пов'язані із цією патологією. Це зумовлено тим, що роль нозокоміальної форми у загальній поширеності пневмонії є незначною і домінуюча кількість випадків пневмонії припадає на частку негоспітальної форми захворювання. Ретроспективний аналіз захворюваності на НП у різних регіонах України у 2007-2011 роках свідчить, що цей показник був суттєво вищим за середньостатистичні показники по країні у Вінницькій, Івано-Франківській і Київській областях. Водночас у Дніпропетровській області він виявився дещо нижчим, ніж відповідний показник по Україні в цілому (рис. 5.35). Крім того, наведені дані переконливо свідчать про те, що в усіх цих регіонах піки захворюваності на пневмонію припадали на 2009-2010 роки.

Так, в Івано-Франківській області захворюваність у 2009 році була на 11,7 % вищою, ніж у 2008 році, а у 2010 році – на 6 % вищою, ніж у 2011 році. Відповідно у Київській області показник захворюваності виріс порівнянно з 2008 роком у 1,2 рази, а у 2010 році порівнянно з 2011 роком він виявився вищим на 5 % [31, 32].

У результаті дослідження було також виявлено, що захворюваність на пневмонію має послідовну тенденцію до зростання на прикладі чотирьох проаналізованих регіонів України, незважаючи на певні відмінності у строках і тривалості циркуляції грипу (табл. 5.8).

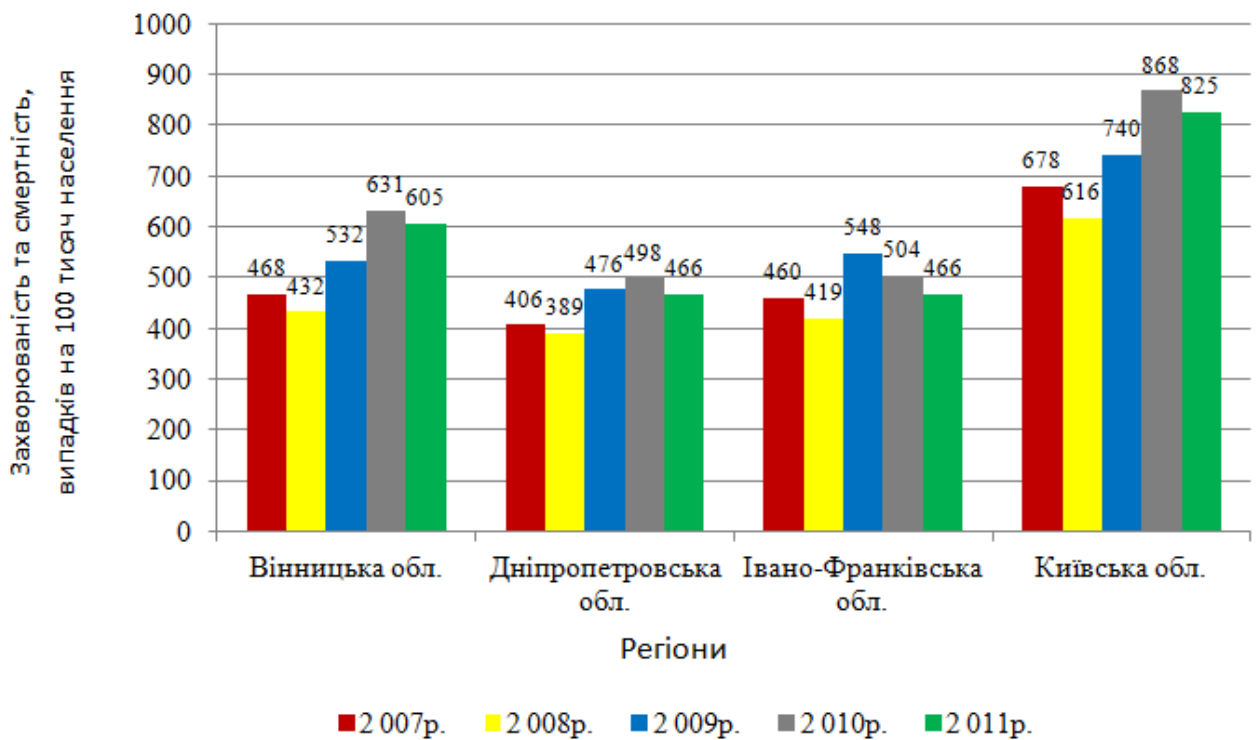


Рис. 5.35. Ретроспективна захворюваність на пневмонію в деяких регіонах України, випадків на 100 тисяч дорослого населення (2007-2011 роки)

**Зв'язок між інтенсивним показником захворюваності
на грип та захворюваністю на пневмонію в окремих регіонах**

| <i>Область</i> | <i>Середня ретроспективна захворюваність на пневмонію на 100 тисяч населення, P</i> | <i>Середня ретроспективна захворюваність на грип на 100 тис. населення, I</i> |
|-------------------|---|---|
| Вінницька | $y = 533,6$ | 1978,13 |
| Дніпропетровська | $y = 447$ | 1641,44 |
| Івано-Франківська | $y = 479,4$ | 985,56 |
| Київська | $y = 745,4$ | 1896,13 |

Було встановлено, що захворюваність на НП має кореляційний зв'язок з циркуляцією грипу як під час періоду сезонних епідемій, так і під час останньої пандемії грипу (2009-2010 роки) в Україні. Незважаючи на малий коефіцієнт кореляції $R^2 = 0,2503$, що пояснюється малою вибіркою наявних даних (табл. 3.7), близький до нормального розкид похибок дозволяє говорити про правильність характеру кореляційного зв'язку між НП та грипом. Результати кореляційного аналізу свідчать, що близько 15 % випадків грипу призводять до виникнення НП, що необхідно враховувати у фармакоекономічних дослідженнях вакцинопрофілактики грипу серед населення України (рис. 5.36) [31, 32].

Враховуючи величезну значущість НП сьогодні, навіть незначний зв'язок між захворюваністю на цю недугу та грипом є важливим фактом, оскільки певна частина таких захворювань може бути попереджена вакцинацією проти грипу. Статистичні дані, зібрані за кілька сезонів, впевнено вказують на значну поширеність пневмонії в Україні, а їх аналіз являє собою першу спробу розуміння наслідків впливу циркуляції грипу на захворюваність НП у країні з помірним кліматом. Водночас слід зазначити, що проведене дослідження зв'язку між НП та грипом має ряд обмежень. По-перше, воно проводилось з використанням даних із двох незалежних і непов'язаних систем спостережень за захворюваністю, тоді як

оптимальним має бути контроль кожного випадку захворювання грипом або пневмонією. Однак відносна рідкість таких даних означає, що ці дослідження в Україні наразі неможливі у зв'язку з нинішньою системою моніторингу інфекцій. Крім того, оскільки навіть інфекція грипу середньої важкості може призвести до пневмонії, обстеження на грип має бути більш частим серед хворих на пневмонію. Ретроспективні когортні дослідження або дослідження «випадок – контроль» також є складними для проведення, оскільки на момент вторинної вірусно-бактеріальної пневмонії, яка може виникнути через 4-7 днів і пізніше після інфікування грипом, чутливість доступних комерційних клінічних тестів на грип буде низькою. По-друге, наше дослідження не бере до уваги інші потенційні чинники, такі як холодна температура або циркуляція респіраторно-синцитіального вірусу, який також вважається, у певних випадках, передумовою захворюваності на пневмонію [31, 33, 201, 208, 224, 412, 413, 425].

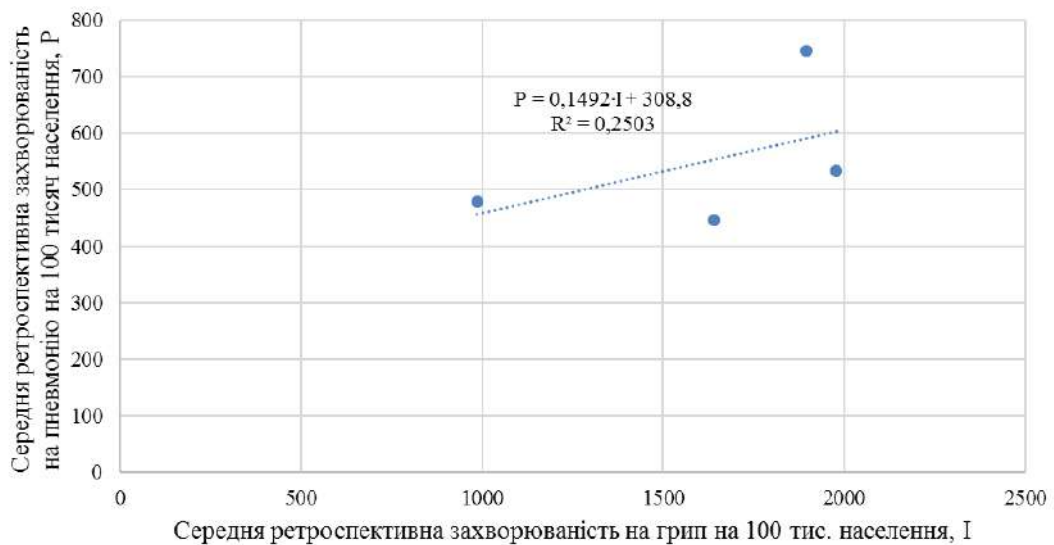


Рис. 5.36. Дослідження кореляційного зв'язку між НП та грипом

Висновки до розділу 5

1. Визначено, що прогнозування та фармакоекономічне оцінювання можливих наслідків вакцинації гострих вірусних інфекцій передбачає комплексне вивчення особливостей їх епідемічного процесу з розробленням адекватної епідеміологічної моделі для отримання загального та інтуїтивного розуміння ключових принципів поширення інфекції у популяції за часом для виявлення основних епідеміологічних особливостей. Особливе значення має їх роль у залученні уваги до важливих прогалів у знаннях, таких як обмежені або відсутні кількісні дані про ключові параметри, що визначають епідемічний процес вірусної інфекції та характер передачі вірусного збудника. Розроблено інтегральну фармакоекономічну модель, яка бере до уваги як епідемічний процес вірусного захворювання, поведінку населення щодо вакцинації, так й особливості молекулярної епідеміології вірусних збудників, які його викликають. 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.

2. Досліджено епідеміологічний процес різних за суттю вірусних захворювань, таких як РВІ, грип та інші ГРВІ в Україні, визначено його параметри з використанням наявних ретроспективних щомісячних даних захворюваності, а результати такого дослідження було інтегровано у методологію фармакоекономічного аналізу вакцино- та можливої хіміопрфілактики. Результати дослідження розробленої моделі показали, що відшкодування частини витрат на вакцинацію є обґрунтованим, тільки якщо епідемічний процес захворювання є достатньо інтенсивним, що вимагає від епідеміологів та інших фахівців громадського здоров'я якісного виокремлення груп ризику. На прикладі епідеміологічного моделювання вакцинопрофілактики РВІ було показано, що фармакоекономічні показники є чутливими до зниження набутого

вакциного імунітету. Так, якщо втрата вакциного імунітету відбуватиметься із швидкістю 5 % на рік, що збігається з результатами міжнародних клінічних досліджень, то рівень відшкодування витрат на вакцинацію значно зростатиме, досягаючи значень до 70 % на четвертий рік із початку можливої вакцинопрофілактики за умови сталості характеру епідемічного процесу РВІ.

3. 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 призвести 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 вакциного штаму генотипами з меншим ступенем гомології, а отже, до зменшення загальної ефективності вакцинації, поступово наближуючись до сталого значення 83 %. Водночас це не приведе до загального зменшення ефективного охоплення вакцинацією, оскільки швидкість охоплення буде зростати більш інтенсивно, ніж зниження очікуваної генотип-специфічної ефективності ротавірусної вакцини.

4. Удосконалено принципи моделювання поведінки населення, що ґрунтуються на рекомендованому виборі вакцинації та інформації про кількість вакцинованих осіб протягом сезонного підйому захворюваності або в ретроспективі багатьох років спостережень. Прикладом такого моделювання стало визначення коефіцієнта інтенсивності вакцинопрофілактики грипу з огляду на її рекомендований характер. Дослідження показали, що коефіцієнт інтенсивності вакцинації має середнє значення протягом сезону 0,22 й монотонно затухаючий характер. 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.

5. Досліджено кореляційний зв'язок між грипом та НП як додатковий фармакоекономічний критерій оптимального забезпечення населення України грипозними вакцинами. Показано, що впровадження програми вакцинації грипозними вакцинами матиме ефект зменшення захворюваності на НП в Україні на рівні 15 %, а така інформація може бути використана організаторами та експертами охорони здоров'я різних рівнів при створенні комплексної системи оцінювання наслідків програм імунізації вакцинами проти грипу.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

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 – обґрунтування ролі повторних випадків в оцінці ефективності вакцинопрофілактики, оформлення статті).

3. 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 – розроблення моделі оптимального забезпечення грипозними вакцинами).

4. Соловйов С. О., Мохорт Г. А., Лелека М. В., Курсенко Л. О. Аналіз повторних випадків захворювання в оцінці вартості захворювання на ротавірусну інфекцію. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 96–101. (Особистий внесок – обґрунтування ролі повторних випадків у фармакоекономічному аналізі вакцинопрофілактики).

5. Соловійов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Біоінформаційний аналіз ефективності ротавірусних вакцин. *Фармацевтичний журн.* 2018. № 5–6. С. 97–104. (Особистий внесок – розроблення методу біоінформаційного аналізу, оформлення статті).
6. Трохимчук В. В., Соловійов С. О., Лелека М. ., Артемчук О. О. Фармакоеконімічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2019. № 34. С. 262–271. (Особистий внесок – обґрунтування та розроблення фармакоеконімічної моделі).
7. 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 – обґрунтування та розроблення фармакоеконімічної моделі).
8. Дзюблик Я. О., Соловійов 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 – обґрунтування та розроблення аналітичної моделі, оформлення статті).
9. Дзюблик Я. О., Соловійов С. О., Дзюблик І. В. Грип і пневмонія: як вони пов'язані. *Здоров'я суспільства.* 2013. № 2. С. 52–56. (Особистий внесок – обґрунтування та розроблення аналітичної моделі).
10. Дзюблик І. В., Соловійов С. О., Мохорт Г. А. Особливості епідемічного процесу ротавірусної інфекції в Україні та побудова його математичної моделі. *Профілактичн. медицина.* 2017. № 1–2 (28). С. 17–28. (Особистий внесок – обґрунтування та розроблення моделі).
11. Соловійов С. О., Мохорт Г. А., Дзюблик І. В. Визначення залежних від віку параметрів епідемічного процесу ротавірусної інфекції в Україні. *Медичн. наука України.* 2016. Т. 12. № 1–2. С. 72–77. (Особистий внесок – визначення параметрів епідемічного процесу).

12. Соловійов С. О., Дихановська Т. А., Мохорт Г. А. Визначення характеру епідемічного процесу ГРВІ на основі ретроспективних даних спостережень. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячені щорічн. «Читанням» пам'яті акад. Л. В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя з дня його народж. Київ, 12–13 жовтня 2017 р. Київ: ДУ «Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України», 2017. С. 168–169.*

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

14. Soloviov S., Dzyublyk I. Population-based surveillance study of influenza and community-acquired pneumonia morbidity synergism in Ukraine. *ASTMH 63rd Annual Meeting: Abstract Book*, New Orleans, November 2–6, 2014, New Orleans: American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2014. P. 165.

15. 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.

16. 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.

17. 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 Pharmacoepidemiology. P. 166.

18. Soloviov S., Mokhort H., Demchishina I., Kolesnikova I., Dzyublyk I. The key features and mathematical modeling of rotavirus infection spread in Ukraine. *2017 CBEP Ukraine Regional One Health Research Symposium: ABSTRACT DIRECTORY*, Kyiv, 24–28 April 2017. Kyiv: BTRP Ukraine Science Writing Mentorship Program. P. 166.

19. Soloviov S., Mokhort H., Kovaliuk 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.

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

21. 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.

22. Soloviov S., Horbatiuk O., Bandurka O., Trokhymenko O., Trokhychuk V., Dziublyk 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.

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

РОЗДІЛ 6
КОНЦЕПТУАЛЬНІ ОСНОВИ МОДЕЛЮВАННЯ
СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

6.1 Аналіз технологій профілактики хронічних вірусних захворювань в сучасній системі охорони здоров'я

Сучасна система охорони здоров'я України залишається значною мірою орієнтованою на фармакотерапію та подолання наслідків хронічної вірусної інфекції аніж на її первинну профілактику, зменшуючи таким чином максимальні соціальні та економічні вигоди [79]. Досягнення у сфері молекулярно-біологічних досліджень сприяють підвищенню ролі вакцинопрофілактики та етіологічної діагностики у профілактиці хронічних вірусних інфекцій через виявлення осіб підвищеного ризику та / або їх вчасній імунізації. Первинна профілактика спрямована на попередження вірусної інфекції і, як правило, включає контроль та мінімізацію факторів ризику у здорових осіб, які можуть привести до інфікування та розвитку захворювання. До технології первинної профілактики відносять, наприклад, вакцинопрофілактику папіломавірусної інфекції (ВПЛ-інфекції) або діагностичний скринінг для виявлення ВПЛ у жінок репродуктивного віку. На сьогодні, однак, практичні рекомендації та клінічні настанови в першу чергу зосереджені на вторинній та третинній профілактиці хронічних вірусних захворювань. Вторинна профілактика спрямована на виявлення та фармакотерапію вірусної інфекції або асоційованих з нею патологій одразу після її виявлення, але до виникнення серйозних ускладнень. Прикладом технології вторинної профілактики є застосування тесту за Папаніколау для виявлення ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки на ранніх стадіях, а виявлення та надання фармацевтичної допомоги ВІЛ-інфікованим хворим можна віднести до технологій

як первинної, так і вторинної профілактики. Третинна профілактика орієнтована на виявлення більш пізнього або кінцевого стану вірус-асоційованих патологій, наприклад РШМ, з метою попередження інвалідізації, втрати працездатності тощо [30, 40, 55, 237].

Інновації останніх років у профілактиці соціально значущих хронічних вірусних інфекцій показали, що зосередження на належному застосуванні етіологічної діагностики та вчасного виявлення вірусних збудників має важливе значення для досягнення позитивних результатів надання медикаментозної та фармацевтичної допомоги. Нові технології етіологічної діагностики, як правило, є більш чутливими та специфічними, що дозволяє лікарям ефективніше виявляти хронічне вірусне захворювання та вчасно надавати медикаментозну допомогу. Наприклад, діагностичні технології на основі виявлення ДНК, РНК або антигенних білків вірусних агентів дозволяють досить рано виявляти вірусне захворювання на молекулярному рівні, підвищуючи ефективність надання фармацевтичної допомоги, також їх цінність полягає у поліпшенні якості досліджень, зменшенні побічних ефектів фармакотерапії та вартості медичної й фармацевтичної допомоги, зрештою, у підвищенні якості життя пацієнта. Вчасне виявлення етіологічного агента сприяє виявленню хронічного вірусного захворювання на ранніх стадіях його перебігу до появи клінічних проявів, вибору безпечних та фармакоеконічно обґрунтованих методів фармакотерапії, плануванню рівня забезпечення противірусними препаратами, оцінюванню ефективності всіх етапів надання медичної та фармацевтичної допомоги. Дедалі частіше незалежні наукові результати, отримані на основі технології діагностичного скринінгу, використовують для оцінювання ефективності надання фармацевтичної допомоги, яка спрямована на оптимізацію використання ресурсів охорони здоров'я та зменшення коротко-, середньо- та довгострокових витрат. Наприклад, впровадження скринінгових програм для виявлення патологій шийки матки сприяло значному зниженню загальної смертності від РШМ – другої провідної причини смерті у світі [214].

Впровадження у практику різних технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій вимагає наявності добре обґрунтованих доказів їх ефективності, отримання яких можливе з використанням фармакоекономічних методів та моделей, які визначають не тільки ефективність та доцільність впровадження профілактичних технологій, але й соціально-економічні наслідки, пов'язані з цим. Оцінювання технологій охорони здоров'я з фармакоекономічної точки зору завжди є складним завданням, оскільки, на відміну від стандартного інвестиційного рішення з метою максимізації прибутку, залишається незрозумілим, чий прибуток або вигоди мають бути максимальними. Так, з точки зору системи охорони здоров'я має домінувати технологія, яка передбачає мінімізацію загальних витрат. Водночас з точки зору суспільства мають домінувати максимальне покращення здоров'я або якість надання медичних та фармацевтичних послуг за обмеженої кількості наявних ресурсів. При проведенні фармакоекономічного оцінювання технологія профілактики визнається фармакоекономічно обґрунтованою, якщо забезпечене найменше співвідношення витрат та очікуваних вигід від її впровадження. Якщо фармакоекономічний аналіз проводиться з зору огляду на соціальну перспективу, то доцільно розглядати мінімізацію прямих і непрямих витрат, пов'язаних із впроваджуваною профілактичною технологією, показників захворюваності і смертності населення.

У цьому контексті розроблення уніфікованої концепції фармакоекономічного оцінювання медичних технологій на всіх етапах профілактики хронічних вірусних інфекцій є ключовим 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 пацієнтам.

6.2 Розроблення концепції моделювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій

Моделювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій є можливим 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. 6.1).

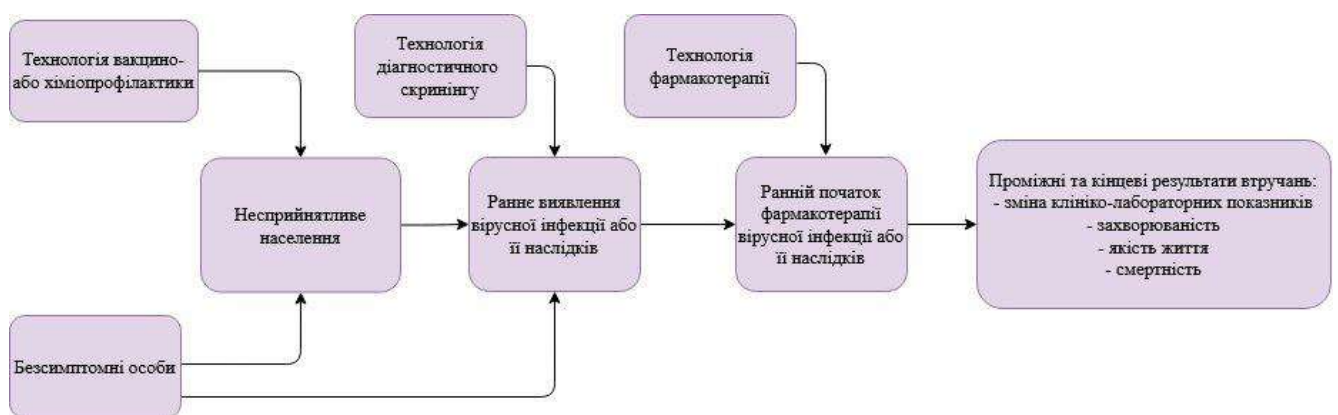


Рис. 6.1. Аналітична платформа моделювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій

Аналітична платформа уособлює загальну концепцію комплексного впливу технологій профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій на позитивну динаміку клініко-лабораторних показників, зменшення показників захворюваності, смертності та підвищення якості життя. Водночас отримання емпіричних доказів ефективності комбінації цих технологій може бути важким завданням у багатьох випадках з огляду на складний епідемічний процес та перебіг хронічного вірусного захворювання. Доцільним стає проведення фармакоеконімічного оцінювання технологій профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій за розробленим алгоритмом (рис. 6.2) [102].



Рис. 6.2. Алгоритм моделювання соціально-економічної ефективності технології профілактики хронічної вірусної інфекції

Визначення найбільш значущих показників є необхідною умовою для проведення моделювання. Такими показниками є:

- ефективність технології профілактики – попереджені втрати у будь-якому вираженні, чи то зниження захворюваності, поширюваності, смертності тощо;
- вартість технологій профілактики – ресурси, необхідні для проведення всіх заходів відповідно до обраного алгоритму профілактики, включаючи витрати, роботу медичного персоналу тощо.

Математична модель витрат є інструментом для формулювання принципів фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій з огляду на вітчизняні наукові школи [41, 75, 102]. Під час впровадження технології вакцино- або хіміопротекції хронічної вірусної інфекції її фармакоекономічне обґрунтування пов'язане з виконанням умови, за якою зважені витрати будуть мінімальними (рис. 6.3).

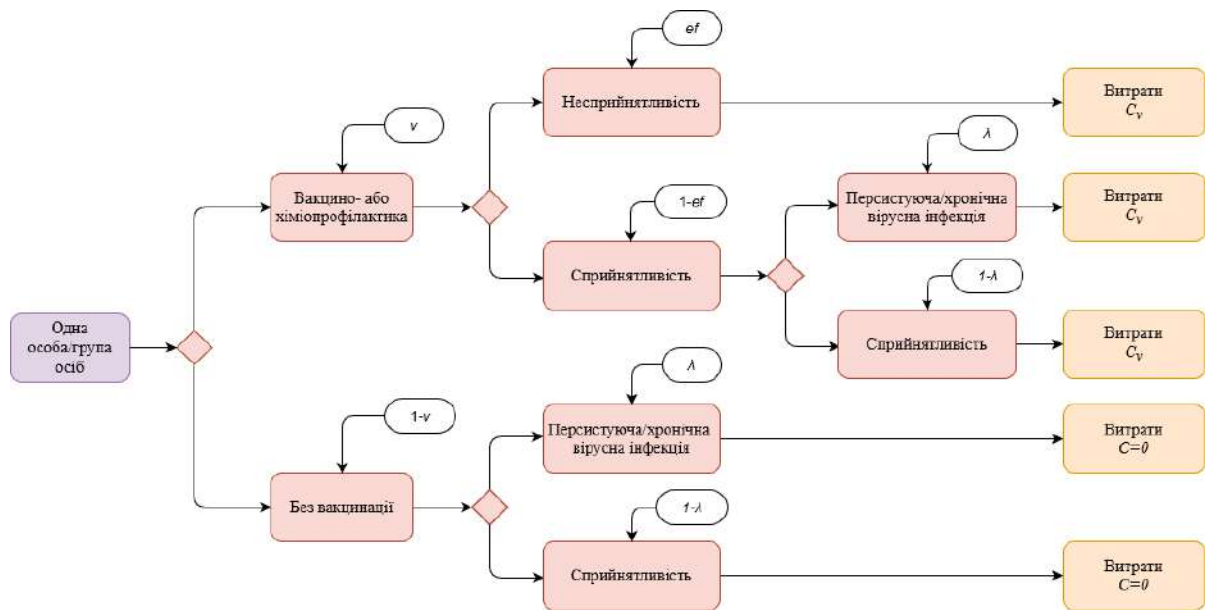


Рис. 6.3. Модель витрат на технологію вакцино- або хіміопрофілактики персистуючої / хронічної вірусної інфекції

За запропонованою моделлю загальні витрати розраховують з використанням рівня охоплення та витрат на вакцино- або хіміопрофілактику однієї особи:

$$Costs_v = v \cdot C_v, \quad (6.1)$$

де v – рівень охоплення вакцино- або хіміопрофілактикою;

C_v – витрати на вакцино- або хіміопрофілактику хронічної вірусної інфекції однієї особи.

Мінімізація загальних витрат передбачає одночасне досягнення максимально можливого соціально-економічного ефекту Ef_v від впровадження вакцино- або хіміопрофілактики хронічної вірусної інфекції. Він може бути виражений у зменшенні загальної частки невиявлених осіб із хронічною формою вірусного захворювання:

$$Ef_v = \lambda_0 - (1 - ef \cdot v) \cdot \lambda_v, \quad (6.2)$$

де v – рівень охоплення вакцино- або хіміопрофілактикою;

ef – ефективність вакцино- або хіміопрофілактики;

λ_0 – середня ймовірність хронічного вірусного захворювання без впровадження вакцино- або хіміопрофілактики;

λ_v – середня ймовірність хронічного вірусного захворювання у разі впровадження вакцино- або хіміопрофілактики.

Наведені визначення є основою для формалізації фармакоекономічного оцінювання комплексної технології профілактики хронічних вірусних інфекцій у вигляді коефіцієнта ефективності витрат CER_v :

$$CER_v = \frac{v \cdot C_v}{\lambda_0 - (1 - ef \cdot v) \cdot \lambda_v}. \quad (6.3)$$

Під час впровадження технології діагностичного скринінгу виникає аналогічне питання щодо мінімізації зважених витрат (рис. 6.4).

За запропонованою моделлю загальні витрати розраховують з використанням рівня охоплення та витрат на діагностичний скринінг однієї особи:

$$Costs_d = d \cdot C_d, \quad (6.4)$$

де d – рівень охоплення діагностичним скринінгом;

C_d – витрати на діагностичний скринінг однієї особи.

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 хіміопрофілактики, у зменшенні загальної частки невиявлених осіб із хронічною формою вірусного захворювання. Доцільним є розрізнення ймовірності захворювання при впровадженні 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:

$$Ef_d = \lambda_0 - (1 - d) \cdot \lambda_d, \quad (6.5)$$

де d – рівень охоплення діагностичним скринінгом;

λ_0 – середня ймовірність хронічного вірусного захворювання без впровадження вакцино- або хіміопротекції;

λ_d – середня ймовірність хронічного вірусного захворювання при впровадженні діагностичного скринінгу.

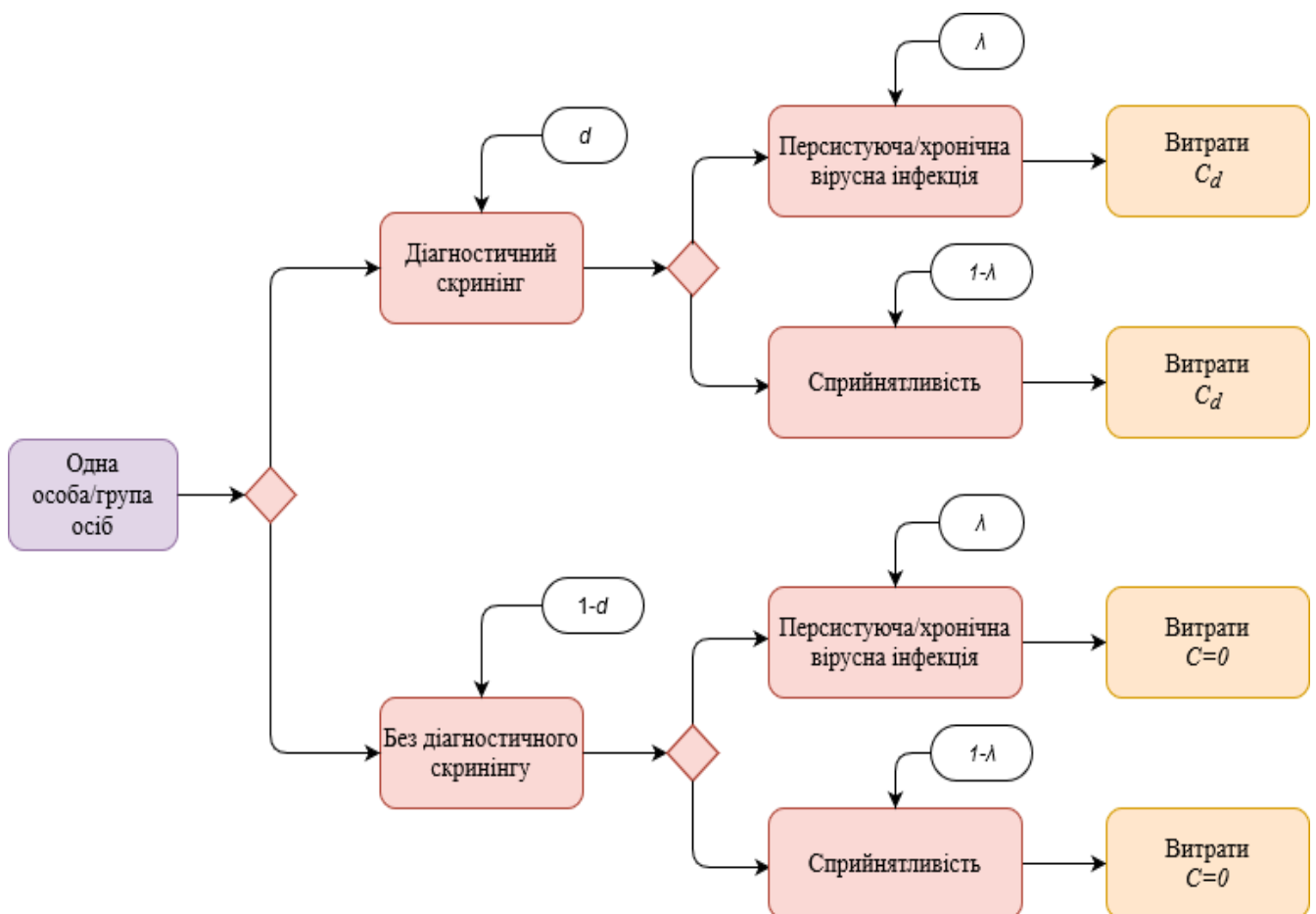


Рис. 6.4. Модель витрат на технологію діагностичного скринінгу персистуючої / хронічної вірусної інфекції

Формалізацію фармакоеконімічного оцінювання технології діагностичного скринінгу подамо у вигляді коефіцієнта ефективності витрат CER_d як відношення зважених витрат до зваженої ефективності:

$$CER_d = \frac{d \cdot C_d}{\lambda_o - (1 - d) \cdot \lambda_d}. \quad (6.6)$$

Можливою є комбінація розглянутих вище технологій профілактики хронічної вірусної інфекції як єдиної комплексної альтернативи, за якою частина осіб отримує за наявності вакцино- або хіміопрфілактику, а решта осіб підлягає діагностичному скринінгу. Окремим є випадок, коли вірусна вакцина є недосконалою і всі особи підлягають діагностичному скринінгу (рис. 6.5). При цьому необхідно вказувати, яка технологія профілактики є основною, а яка – допоміжною. Наприклад, у випадку профілактики ВІЛ-інфекції основною технологією є діагностичний скринінг, а допоміжною – доконтактна хіміопрфілактика із застосуванням антиретровірусних препаратів. У випадку ВПЛ-інфекції основною технологією профілактики є вакцинація дівчат-підлітків, а допоміжною – діагностичний скринінг на ВПЛ-інфекцію та ВПЛ-асоційовані патології шийки матки.

Зважені витрати від впровадження комплексної технології профілактики враховують як витрати на вакцино- або хіміопрфілактику, так і витрати на діагностичний скринінг:

$$\begin{aligned} Costs_{v_d} = & v \cdot ef \cdot dv \cdot (C_v + C_d) + v \cdot ef \cdot (1 - dv) \cdot C_v + \\ & + v \cdot (1 - ef) \cdot dv \cdot (C_v + C_d) + v \cdot (1 - ef) \cdot (1 - dv) \cdot C_v + \\ & + (1 - v) \cdot d \cdot C_d = v \cdot ef \cdot dv \cdot C_v + v \cdot ef \cdot dv \cdot C_d + v \cdot ef \cdot C_v - \\ & - v \cdot ef \cdot dv \cdot C_v + v \cdot dv \cdot C_v + v \cdot dv \cdot C_d - v \cdot ef \cdot dv \cdot C_v - \\ & - v \cdot ef \cdot dv \cdot C_d + v \cdot C_v - v \cdot dv \cdot C_v - v \cdot ef \cdot \\ & \cdot C_v + v \cdot ef \cdot dv \cdot C_v + d \cdot C_d - v \cdot d \cdot C_d = v \cdot dv \cdot C_d + \\ & + v \cdot C_v + d \cdot C_d - v \cdot d \cdot C_d = v \cdot C_v + (v \cdot dv + d - v \cdot d) \cdot C_d, \quad (6.7) \end{aligned}$$

де v – рівень охоплення вакцино- або хіміопротифілактикою;

ef – ефективність вакцино- або хіміопротифілактики;

C_v – витрати на вакцинацію проти хронічної вірусної інфекції однієї особи;

d – рівень охоплення діагностичним скринінгом невакцинованих осіб;

dv – рівень охоплення діагностичним скринінгом вакцинованих осіб;

C_d – витрати на діагностичний скринінг однієї особи.

Мінімізація загальних витрат 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 хіміопротифілактика:

$$\begin{aligned} Ef_{v_d} &= \lambda_0 - (v \cdot (1 - ef) \cdot (1 - dv) \cdot \lambda + (1 - v) \cdot (1 - d) \cdot \lambda) = \\ &= \lambda_0 - (v \cdot d - d - dv \cdot v - ef \cdot v + dv \cdot ef \cdot v + 1) \cdot \lambda_{v_d}, \end{aligned} \quad (6.8)$$

де v – рівень охоплення вакцино- або хіміопротифілактикою;

ef – ефективність вакцино- або хіміопротифілактики;

d – рівень охоплення діагностичним скринінгом невакцинованих осіб;

dv – рівень охоплення діагностичним скринінгом вакцинованих осіб;

λ_0 – середня ймовірність хронічного вірусного захворювання без впровадження вакцино- або хіміопротифілактики та діагностичного скринінгу;

λ_{v_d} – середня ймовірність хронічного вірусного захворювання при впровадженні технологій вакцино- або хіміопротифілактики та діагностичного скринінгу.

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

$$CER_{v-d} = \frac{v \cdot C_v + (v \cdot dv + d - v \cdot d) \cdot C_d}{\lambda_0 - (v \cdot d - d - dv \cdot v - ef \cdot v + dv \cdot ef \cdot v + 1) \lambda_{v-d}}. \quad (6.9)$$

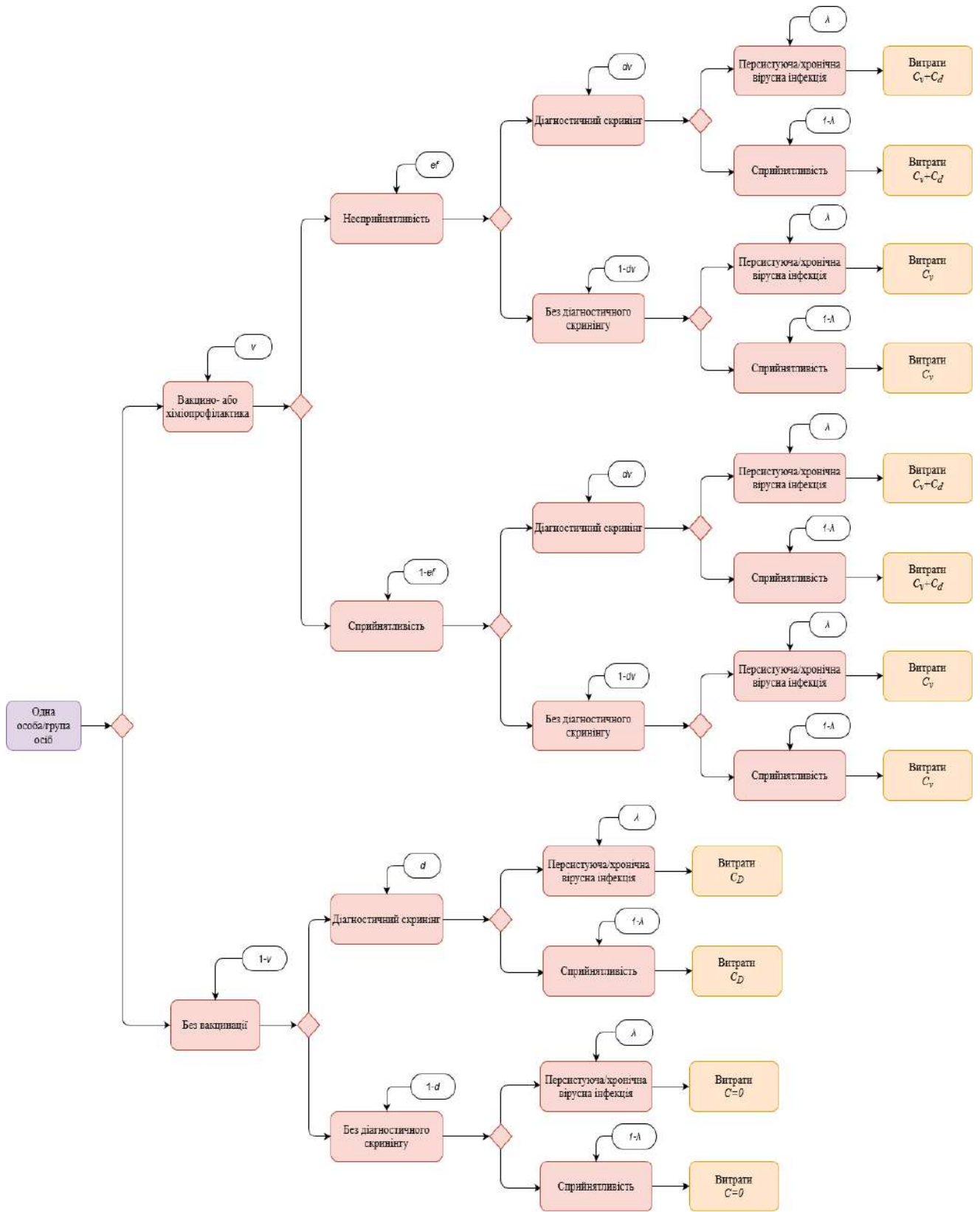


Рис. 6.5 Модель витрат на комплексну технологію профілактики персистуючої / хронічної вірусної інфекції

Першим кроком до фармакоеконімічного оцінювання є визначення параметрів епідеміологічного процесу хронічної вірусної інфекції у популяції на основі епідеміологічної моделі, згідно з якою окремі особи можуть бути віднесені до двох клініко-епідеміологічних класів: сприйнятливих осіб (S) та осіб із хронічним вірусним захворюванням – (I) (рис. 6.6):

$$\begin{cases} S_{t+1} = S_t - \lambda_{0t} \cdot S_t; \\ I_{t+1} = I_t + \lambda_{0t} \cdot S_t. \end{cases} \quad (6.10)$$

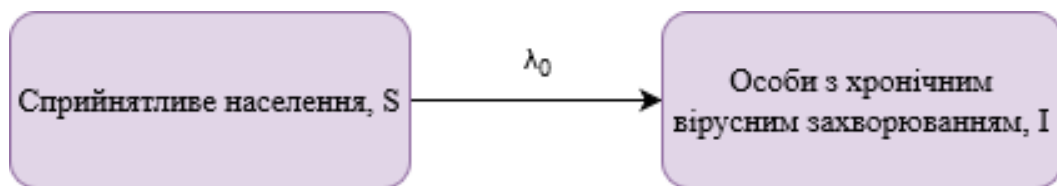


Рис. 6.6. Концепція поширеності хронічних вірусних інфекцій

Рушієм епідеміологічного процесу хронічної, як і гострої, вірусної інфекції є сила інфекції λ_{0t} (середня ймовірність хронічного вірусного захворювання), основною складовою якої є параметри передачі вірусного збудника β_1 та β_2 та які визначають швидкість приросту нових випадків вірусного захворювання у досліджуваній моделі й підкреслюють роль як хворих осіб, які отримують фармакотерапію, так і тих, які не отримують її:

$$\lambda_{0t} = [\beta_{1t} \cdot tr + (\beta_{2t} \cdot (1 - tr))] \cdot I_t. \quad (6.11)$$

Оскільки розглядувана епідеміологічна система є замкненою, вираз динаміки кількості хворих осіб може бути поданий як

$$I_{t+1} = I_t + \lambda_{0t} \cdot (1 - I_t), \quad (6.12)$$

звідки можна визначити середню ймовірність хронічного вірусного захворювання без впровадження вакцино- або хіміопротекції та діагностичного скринінгу з використанням електронних таблиць Microsoft Excel (рис. 6.7):

$$\lambda_{0_t} = \frac{I_{t+1} - I_t}{(1 - I_t)}. \quad (6.13)$$

| | L | M | N |
|---|-------------------------|--|---|
| 1 | Сприйнятливий населення | Особа з хронічним вірусним захворюванням | Середня ймовірність хронічного вірусного захворювання |
| 2 | • | • | = (M3 - M2) / (L2) |
| 3 | • | • | = (M4 - M3) / (L3) |
| 4 | • | • | = (M5 - M4) / (L4) |
| 5 | | • | = (M6 - M5) / (L5) |

Рис. 6.7. Розрахунок середньої ймовірності хронічного вірусного захворювання в Microsoft Excel

Щоб реалізувати запропонований алгоритм фармакоекономічного оцінювання різних технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій, доцільно застосувати модель, яка дозволяє відстежувати зміни характеру епідеміологічного процесу, прогресування вірусного захворювання та рівня фармацевтичного забезпечення на всіх етапах профілактики (рис. 6.8). Рівень деталізації у межах моделювання має бути достатнім, щоб точно відслідковувати зміни у структурі населення та характері епідеміологічного процесу хронічної вірусної інфекції. Як і у питанні профілактики гострих вірусних інфекцій, з точки зору фармакоекономіки баланс витрат та вигод має бути зміщений на користь технології профілактики.

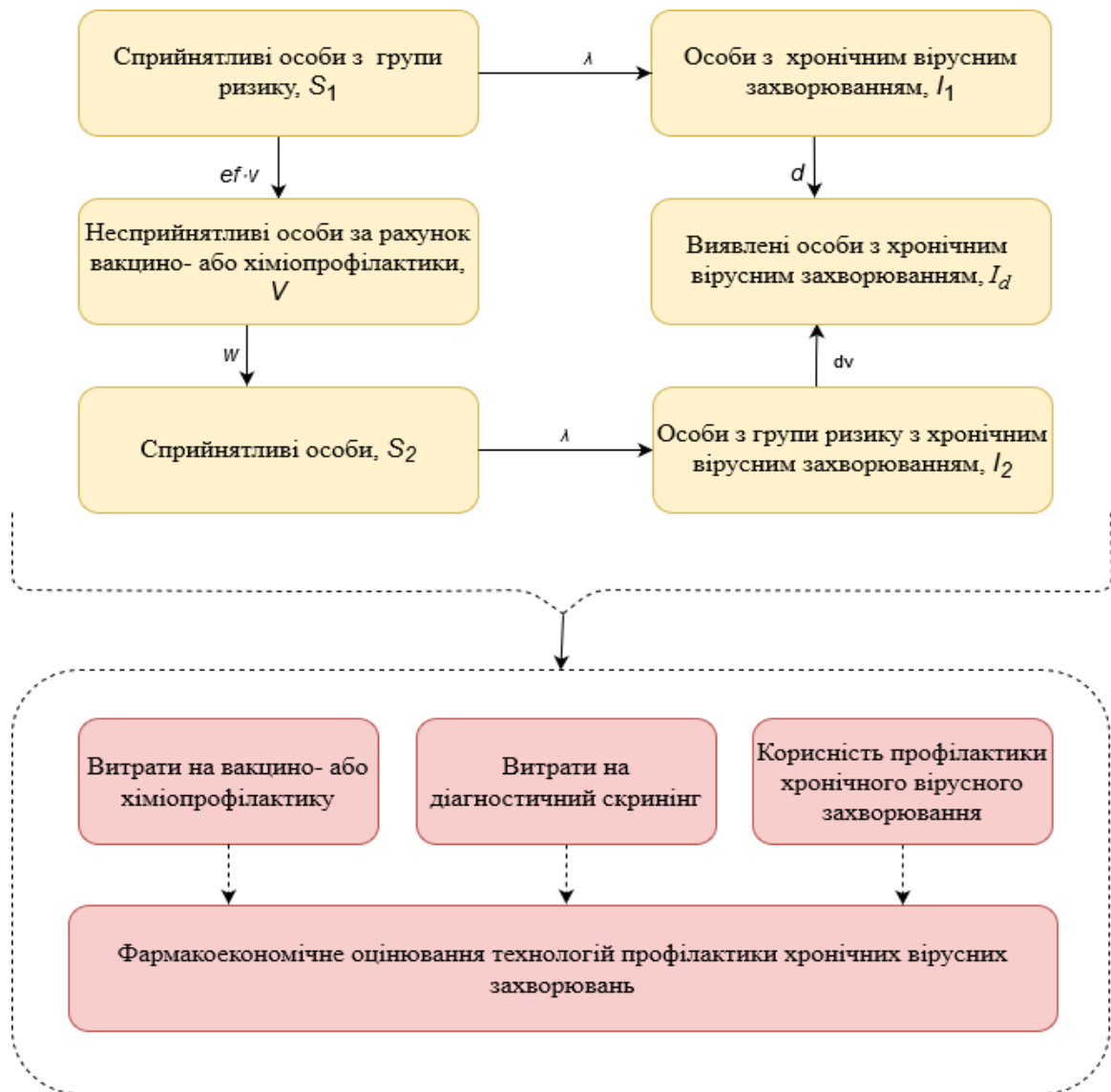


Рис. 6.8. Фармакоеконімічна модель фармацевтичного забезпечення профілактики хронічних вірусних інфекцій

Фармакоеконімічна модель (рис. 6.8) описує не тільки епідемічний процес та дозволяє визначити середню ймовірність вірусного захворювання, але й бере до уваги проведення фармакоеконімічного оцінювання комплексної технології профілактики на основі вакцинації / хіміопрофілактики та діагностичного скринінгу. У дослідженні розглянуто такі групи осіб: S_1 – група сприйнятливих осіб, які не були вакциновані або не отримували хіміопрофілактику та з ймовірністю λ можуть захворіти (група I_1); V – група несприйнятливих осіб із набутим імунітетом, її визначають часткою (v) сприйнятливих осіб із групи ризику, яка вакцинується з

певним рівнем ефективності ef . Несприйнятливі особи V набувають імунного захисту від інфікування та наступного розвитку хронічного вірусного захворювання й надалі можуть втратити набутий імунітет, що може відбуватись з інтенсивністю ω , і зрештою перейти у групу сприйнятливих осіб S_2 , які можуть захворіти із ймовірністю λ (група I_2). Такий епідемічний процес хронічної вірусної інфекції передбачає проведення вакцинації з поступовим накопиченням імунних осіб у популяції. Для усіх сприятливих осіб, які перебувають у групі ризику, проводять діагностичний скринінг з рівнем охоплення d , а для осіб, які були вакциновані – з рівнем охоплення dv . Виявлені особи із хронічною вірусною інфекцією переходять у групу I_d , з якої частина осіб (tr) отримує фармакотерапію. Призначення етіотропної фармакотерапії неможливе без наперед проведеного діагностичного скринінгу та виявлення осіб зі станами вірусного захворювання, що її потребують. Проведення діагностичного скринінгу передбачає діагностику одразу всіх осіб, за результатами якої особи з виявленими станами мають статус діагностованих на певний час або тих, що отримують фармакотерапію. Діагностичний статус є додатковою інформацією, яка дозволяє уточнити схеми діагностичного скринінгу на наступних етапах та визначити фармакоєкономічно обґрунтовані. Формально розглядувана система може бути описана за допомогою системи відповідних різницевих рівнянь [102]:

$$\left\{ \begin{array}{l} S_{1t+1} = S_{1t} - [\beta_{1t} \cdot tr + (\beta_{2t} \cdot (1 - tr))] \cdot [I_{1t} + I_{2t} + I_{dt}] \cdot S_{1t} - ef \cdot v \cdot S_{1t}; \\ I_{1t+1} = I_{1t} + [\beta_{1t} \cdot tr + (\beta_{2t} \cdot (1 - tr))] \cdot [I_{1t} + I_{2t} + I_{dt}] \cdot S_{1t} - d \cdot I_{1t}; \\ S_{2t+1} = S_{2t} + w \cdot V_t - [\beta_{1t} \cdot tr + (\beta_{2t} \cdot (1 - tr))] \cdot [I_{1t} + I_{2t} + I_{dt}] \cdot S_{2t}; \\ I_{2t+1} = I_{2t} + [\beta_{1t} \cdot tr + (\beta_{2t} \cdot (1 - tr))] \cdot [I_{1t} + I_{2t} + I_{dt}] \cdot S_{2t} - dv \cdot I_{2t}; \\ I_{dt+1} = I_{dt} + d \cdot I_{1t} + dv \cdot I_{2t}; \\ V_{t+1} = V_t + ef \cdot v \cdot S_{1t} - w \cdot V_t. \end{array} \right. \quad (6.14)$$

Інструментом моделювання можуть бути як електронні таблиці Excel, так і окрема розроблена комп'ютерна програма «Інформаційна технологія для ефективного менеджменту вірусних захворювань» з використанням масиву

заздалегідь розрахованих значень середньої ймовірності хронічного вірусного захворювання (рис. 6.8) та випадкові набори параметрів, що характеризують досліджувану систему (рис. 6.9).

| | AR | AS | AT |
|----|--|--|--|
| 1 | Сприйнятливі особи, S1 | Особи з хронічним вірусним захворюванням, I1 | Сприйнятливі особи, S2 |
| 2 | | | |
| 3 | $=AR2 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS2 + AU2 + AV2) \cdot AR2 \cdot SBBS2 \cdot SBAS2 \cdot AR2$ | $=AS2 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS2 + AU2 + AV2) \cdot AR2 \cdot SBBS2 \cdot AS2$ | $=AT2 + SBES2 \cdot AW2 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS2 + AU2 + AV2) \cdot AT2$ |
| 4 | $=AR3 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS3 + AU3 + AV3) \cdot AR3 \cdot SBBS2 \cdot SBAS2 \cdot AR3$ | $=AS3 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS3 + AU3 + AV3) \cdot AR3 \cdot SBBS2 \cdot AS3$ | $=AT3 + SBES2 \cdot AW3 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS3 + AU3 + AV3) \cdot AT3$ |
| 5 | $=AR4 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS4 + AU4 + AV4) \cdot AR4 \cdot SBBS2 \cdot SBAS2 \cdot AR4$ | $=AS4 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS4 + AU4 + AV4) \cdot AR4 \cdot SBBS2 \cdot AS4$ | $=AT4 + SBES2 \cdot AW4 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS4 + AU4 + AV4) \cdot AT4$ |
| 6 | $=AR5 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS5 + AU5 + AV5) \cdot AR5 \cdot SBBS2 \cdot SBAS2 \cdot AR5$ | $=AS5 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS5 + AU5 + AV5) \cdot AR5 \cdot SBBS2 \cdot AS5$ | $=AT5 + SBES2 \cdot AW5 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS5 + AU5 + AV5) \cdot AT5$ |
| 7 | $=AR6 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS6 + AU6 + AV6) \cdot AR6 \cdot SBBS2 \cdot SBAS2 \cdot AR6$ | $=AS6 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS6 + AU6 + AV6) \cdot AR6 \cdot SBBS2 \cdot AS6$ | $=AT6 + SBES2 \cdot AW6 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS6 + AU6 + AV6) \cdot AT6$ |
| 8 | $=AR7 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS7 + AU7 + AV7) \cdot AR7 \cdot SBBS2 \cdot SBAS2 \cdot AR7$ | $=AS7 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS7 + AU7 + AV7) \cdot AR7 \cdot SBBS2 \cdot AS7$ | $=AT7 + SBES2 \cdot AW7 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS7 + AU7 + AV7) \cdot AT7$ |
| 9 | $=AR8 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS8 + AU8 + AV8) \cdot AR8 \cdot SBBS2 \cdot SBAS2 \cdot AR8$ | $=AS8 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS8 + AU8 + AV8) \cdot AR8 \cdot SBBS2 \cdot AS8$ | $=AT8 + SBES2 \cdot AW8 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS8 + AU8 + AV8) \cdot AT8$ |
| 10 | $=AR9 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS9 + AU9 + AV9) \cdot AR9 \cdot SBBS2 \cdot SBAS2 \cdot AR9$ | $=AS9 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS9 + AU9 + AV9) \cdot AR9 \cdot SBBS2 \cdot AS9$ | $=AT9 + SBES2 \cdot AW9 \cdot \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS9 + AU9 + AV9) \cdot AT9$ |

| | AU | AV | AW | AX |
|----|--|---|--|--|
| 1 | Особи з хронічним вірусним захворюванням, I2 | Виявлені особи з хронічним вірусним захворюванням, Id | Особи, до яких застосовується технологія хіміо- або вакцинопрофілактики, V | Середня ймовірність хронічного вірусного захворювання, lv_d |
| 2 | | | | |
| 3 | $=AU2 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS2 + AU2 + AV2) \cdot AT2 \cdot SBDS2 \cdot AU2$ | $=AV2 + SBBS2 \cdot AS2 + SBDS2 \cdot AU2$ | $=AW2 + STS2 \cdot SSS2 \cdot AR2 \cdot SKS2 \cdot AW2$ | $=\{SQS2 \cdot SWS2 + SRS2 \cdot (1 - SWS2)\} \cdot (AS2 + AU2 + AV2)$ |
| 4 | $=AU3 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS3 + AU3 + AV3) \cdot AT3 \cdot SBDS2 \cdot AU3$ | $=AV3 + SBBS2 \cdot AS3 + SBDS2 \cdot AU3$ | $=AW3 + STS2 \cdot SSS2 \cdot AR3 \cdot SKS2 \cdot AW3$ | $=\{SQS2 \cdot SWS2 + SRS2 \cdot (1 - SWS2)\} \cdot (AS3 + AU3 + AV3)$ |
| 5 | $=AU4 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS4 + AU4 + AV4) \cdot AT4 \cdot SBDS2 \cdot AU4$ | $=AV4 + SBBS2 \cdot AS4 + SBDS2 \cdot AU4$ | $=AW4 + STS2 \cdot SSS2 \cdot AR4 \cdot SKS2 \cdot AW4$ | $=\{SQS2 \cdot SWS2 + SRS2 \cdot (1 - SWS2)\} \cdot (AS4 + AU4 + AV4)$ |
| 6 | $=AU5 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS5 + AU5 + AV5) \cdot AT5 \cdot SBDS2 \cdot AU5$ | $=AV5 + SBBS2 \cdot AS5 + SBDS2 \cdot AU5$ | $=AW5 + STS2 \cdot SSS2 \cdot AR5 \cdot SKS2 \cdot AW5$ | $=\{SQS2 \cdot SWS2 + SRS2 \cdot (1 - SWS2)\} \cdot (AS5 + AU5 + AV5)$ |
| 7 | $=AU6 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS6 + AU6 + AV6) \cdot AT6 \cdot SBDS2 \cdot AU6$ | $=AV6 + SBBS2 \cdot AS6 + SBDS2 \cdot AU6$ | $=AW6 + STS2 \cdot SSS2 \cdot AR6 \cdot SKS2 \cdot AW6$ | $=\{SQS2 \cdot SWS2 + SRS2 \cdot (1 - SWS2)\} \cdot (AS6 + AU6 + AV6)$ |
| 8 | $=AU7 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS7 + AU7 + AV7) \cdot AT7 \cdot SBDS2 \cdot AU7$ | $=AV7 + SBBS2 \cdot AS7 + SBDS2 \cdot AU7$ | $=AW7 + STS2 \cdot SSS2 \cdot AR7 \cdot SKS2 \cdot AW7$ | $=\{SQS2 \cdot SWS2 + SRS2 \cdot (1 - SWS2)\} \cdot (AS7 + AU7 + AV7)$ |
| 9 | $=AU8 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS8 + AU8 + AV8) \cdot AT8 \cdot SBDS2 \cdot AU8$ | $=AV8 + SBBS2 \cdot AS8 + SBDS2 \cdot AU8$ | $=AW8 + STS2 \cdot SSS2 \cdot AR8 \cdot SKS2 \cdot AW8$ | $=\{SQS2 \cdot SWS2 + SRS2 \cdot (1 - SWS2)\} \cdot (AS8 + AU8 + AV8)$ |
| 10 | $=AU9 + \{SAYS2 \cdot SBES2 + SAZS2 \cdot (1 - SBES2)\} \cdot (AS9 + AU9 + AV9) \cdot AT9 \cdot SBDS2 \cdot AU9$ | $=AV9 + SBBS2 \cdot AS9 + SBDS2 \cdot AU9$ | $=AW9 + STS2 \cdot SSS2 \cdot AR9 \cdot SKS2 \cdot AW9$ | $=\{SQS2 \cdot SWS2 + SRS2 \cdot (1 - SWS2)\} \cdot (AS9 + AU9 + AV9)$ |

| | AY | AZ | BA | BB | BC | BD | BE | BF |
|----|---|--|---|---|--|---|---|------------------------------------|
| 1 | Параметр передачі вірусного збудника для осіб без противірусної терапії, b1 | Параметр передачі вірусного збудника для осіб з противірусною терапією, b2 | Рівень охоплення технологією вакцино- або хіміопротифлактики, v | Сфетивність вакцино- або хіміопротифлактики, ef | Рівень охоплення діагностичним скринінгом невакцинованих осіб, d | Рівень охоплення діагностичним скринінгом вакцинованих осіб, dv | Рівень охоплення ВААРТ ВІГ-інфікованих осіб, tr | Швидкість втрати несприйнятливості |
| 2 | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | |

Рис. 6.9. Приклад моделювання досліджуваної системи з початковими даними (виділено жовтим кольором) та набором випадкових вхідних параметрів (виділено синім кольором)

6.3 Дослідження клініко-епідеміологічних основ моделювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій

Вірус імунодефіциту людини є однією з основних причин захворюваності та смертності у світі. На сьогодні близько 35 мільйонів людей живуть з ВІЛ-інфекцією. Так, і в Україні епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції залишається напруженою – продовжується поширення ВІЛ-інфекції серед населення, зростає кумулятивна кількість ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на СНІД. Україна посідає одне з перших місць серед країн європейського регіону за кількістю ВІЛ-позитивних осіб. За оцінними даними, на початок 2018 року у країні проживало 244 000 ВІЛ-позитивних людей. Кожний сотий громадянин України у віці від 15 до 49 років інфікований ВІЛ, що є одним із найвищих показників серед країн регіону. На 01 квітня 2019 року у закладах охорони здоров'я під медичним наглядом перебувало 142 076 ВІЛ-інфікованих громадян України (показник 336,5 на 100 000 населення), зокрема 46 987 хворих із діагнозом «СНІД». Найвищі рівні поширеності ВІЛ-інфекції зареєстровано в Одеській (898,3 на 100 000 населення), Дніпропетровській (792,6), Миколаївській (743,5) областях, м. Київ (479,0), Київській (447,9), Херсонській (420,1) та Чернігівській (420,4) областях [105, 333].

В Україні боротьба з епідемією ВІЛ-інфекції / СНІДу визнана одним із головних пріоритетів державної політики, закріплених у відповідній «Загальнодержавній програмі забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД», цілями якої є стабілізація епідеміологічної ситуації, зниження захворюваності та смертності унаслідок ВІЛ-інфекції / СНІДу, покращення якості життя хворих. Вищезазначене обумовлює застосування нових технологій ВААРТ для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію за умов їх фармакоеконічного обґрунтування [64].

За останні роки технології фармакотерапії просунулися надзвичайно далеко, і хоча вакцина проти ВІЛ ще не з'явиться певний час, використання комбінації антиретровірусних препаратів дає можливість впливати на клінічний перебіг

ВІЛ-інфекції, поліпшити якість та збільшити тривалість життя пацієнта. Доступ до антиретровірусної терапії у різних країнах неоднаковий. Групи ризику з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції часто змушені долати перешкоди на шляху доступу до медичної допомоги. Лише близько 30 % осіб, що живуть з ВІЛ-інфекцією, у країнах з низьким і середнім рівнем доходу отримують належне лікування. Охоплення ВААРТ є також недостатнім у розвинених країнах. Всесвітня організація охорони здоров'я разом з іншими міжнародними організаціями, а також національні уряди інтегрують ЛЗ у керівні принципи і загальну політику зниження ризику передавання ВІЛ-інфекції, а також пов'язані з нею захворюваністю та смертністю. У 2014 році Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ-інфекції / СНІДу (ЮНЕЙДС) оголосила про нові амбітні цілі, що мають бути досягнені завдяки тестуванню і наступній терапії для зниження вірусного навантаження на 73 % для всіх осіб, що живуть з ВІЛ-інфекцією / СНІДом, до 2020 року [4, 276, 277].

Технологія ВААРТ має бути прийнята, щоб підтримати зниження вірусного навантаження та інфекційної здатності, а також поліпшити стан здоров'я пацієнта. Для цього необхідно створити ефективний механізм постійного надання медичних послуг, які включають як тестування, так і медичний догляд, довгостроковий моніторинг і підтримку надання ВААРТ [202, 204, 222, 396, 398, 401].

Очевидно, що попередня діагностика ВІЛ-інфекції є обов'язковою умовою для призначення ВААРТ. Донедавна ВООЗ рекомендувала технологію добровільних консультування і тестування (ДКТ) на ВІЛ-інфекцію в регіонах з помірною поширеністю та цілеспрямоване тестування осіб із субклінічними та клінічними симптомами ВІЛ-інфекції у регіонах концентрованих епідемій. Поширення ВІЛ-інфекції у більшості країн за межами африканського регіону на північ від Сахари зосереджене у ключових групах ризику, зокрема серед чоловіків, що мають статеві контакти з чоловіками (ЧСЧ), споживачах ін'єкційних наркотиків (СІН), а також жінок –робітниць секс-бізнесу (ЖСБ). Тому цільове тестування на ВІЛ зазвичай зосереджене на цих групах ризику. У країнах Африки на південь від

Сахари тестування на ВІЛ рекомендовано з охопленням всього населення через високу поширеність ВІЛ-інфекції [90, 239, 246].

Нещодавно оновлені рекомендації ВООЗ пропонують тестування у медичних установах, що обслуговують населення, яке належить до груп ризику. Ці принципи також йдуть на крок вперед, рекомендуючи поєднання звичайних і цільових технологій тестування в моделях охорони здоров'я, з огляду на регіональну епідеміологічну ситуацію та наявні ресурси для забезпечення однакового доступу до тестування, консультування та інших медичних послуг, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, які краще відповідають необхідності діагностики ВІЛ-інфекції на якомога ранній стадії захворювання [90, 161, 184].

За останнє десятиліття у деяких регіонах з концентрованою епідемією ВІЛ-інфекції / СНІДу вже почали переглядати наявні рекомендації до тестування. Рутинне тестування було визнано прийнятним та ефективним у багатьох дослідженнях, зокрема в Аргентині, Іспанії та Великобританії. Між тим, дослідження, проведене в США, показало лише помірні успіхи у виявленні нових випадків захворювання, причому більшість з них на пізніх стадіях після впровадження загального скринінгу на ВІЛ-інфекцію у відділеннях невідкладної допомоги. Проте дослідження на основі економічного моделювання виявило, що плановий скринінг є економічно ефективним з огляду на підвищення якості додаткових років життя пацієнта, хоча його ефективність залежить від рівня поширеності та припущень при побудові математичної моделі. У деяких країнах з концентрованою епідемією вже розроблено рекомендації та протоколи щодо тестування на ВІЛ. Наприклад, Цільова група США із профілактики нещодавно рекомендувала скринінг всього населення в цілому, який був впроваджений Центром із контролю і профілактики захворювань у 2006 році. Планове тестування рекомендується у Сполученому Королівстві для будь-яких медичних установ з показником поширеності ВІЛ-інфекції понад 0,2 % [39, 90, 255, 279, 321, 367, 373].

Очевидними є актуальність проблеми захворювання на ВІЛ-інфекцію / СНІД і пов'язаних з ним наслідків, що залишається однією з пріоритетних цілей людства на сьогоднішній день та однією з трьох головних цілей ООН на наступні десять

років. Відповідно до розроблених у 2010 році рекомендацій ВООЗ «Антиретровірусна терапія ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків: рекомендації з позиції охорони здоров'я суспільства», які ґрунтуються на оцінці наукових даних у системі GRADE, системних та цільових оглядів, аналізі співвідношення ризик / корисність та загальній оцінці впливу на охорону здоров'я, виділяють такі задачі реалізації фармакотерапії ВІЛ-інфекції: розроблення науково обґрунтованих рекомендацій з підходів проведення ВААРТ у дорослих та підлітків в умовах обмеженого бюджетного фінансування охорони здоров'я та визначення найбільш ефективних і доступних схем ВААРТ першого та другого ряду [4].

Згідно з даними GRADE схеми ВААРТ поділяють на основні (яким надається перевага) та альтернативні. За результатами аналізу вищезазначених рекомендацій встановлено, що до нових технологій основних схем першого ряду ВААРТ належать застосування комбінацій: ефавірензу (EFV) + тенофовіру дизопроксилу (TDF) + емтрицитабіну (FTC) (схема 1). До альтернативних схем першого ряду ВААРТ слід віднести використання комбінацій: зидовудин (AZT) + ламівудин (ЗТС) + ефавірензу (EFV) (схема 2). Слід зазначити, що згідно з даними «Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» (затверджений наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 року) застосування схеми (схема) також належить до основних схем першого ряду ВААРТ [64].

Хоча діагностика ВІЛ-інфекції із призначенням ВААРТ виявленим ВІЛ-позитивним особам та використання презервативів завжди будуть основними технологіями зменшення ризику захворювання на ВІЛ-інфекцію, відомі також й інші профілактичні підходи. Одним із таких підходів є технологія передекспозиційної або доконтактної хіміопрофілактики ВІЛ-інфекції (ДКП) з використанням антиретровірусних препаратів. Профілактична ефективність щоденного перорального застосування тенофовіру, що використовується в технології ДКП, була визначена шляхом рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень із залученням чоловіків, які мають статеві стосунки з чоловіками (ЧСЧ), гетеросексуальних осіб та внутрішньовенних споживачів наркотичних речовин. Відомою є технологія ДКП із застосуванням тенофовіру та

емтрицитабіну для запобігання нових випадків ВІЛ-інфекції серед ЧСЧ. Щоденне застосування ДКП для профілактики серед ЧСЧ показало зменшення нових випадків ВІЛ-інфекції на 44 % серед осіб, які вживали ДКП, порівняно з тими, які отримували плацебо. Два останні європейські дослідження щодо використання технології ДКП серед ЧСЧ показали її 86 %-ву ефективність. Водночас існують певні проблеми, пов'язані із застосуванням ДКП, що полягають у необхідності щоденного прийому антиретровірусних препаратів, пов'язані з цим витрати, а також значні побічні ефекти. Незважаючи на те, що ДКП є рекомендованою для груп населення з високим рівнем ризику, висока вартість ДКП все ще залишається основним обмеженням у його використанні для профілактики ВІЛ-інфекції [140, 142, 143, 144, 218, 311, 331, 337, 354, 355, 356].

Отже, на часі є проведення фармакоекономічних досліджень застосування комплексної технології профілактики ВІЛ-інфекції, що ґрунтується на ДКП, та технології діагностичного скринінгу з метою як попередження, так і вчасного виявлення та надання фармацевтичної допомоги ВІЛ-інфікованим особам із застосуванням відповідної моделі (рис. 6.10).

У досліджуваній фармакоекономічній моделі репрезентовано все населення або певну групу ризику, поділені на класи: ВІЛ-негативних (здорових) осіб, S ; осіб з різних груп ризику, частина яких v може брати участь у програмах доконтактної профілактики з певною ефективністю ef та бути тимчасово несприйнятливими – V ; ВІЛ-інфікованих осіб / осіб зі СНІДом – I_1 , деякі з них можуть бути діагностовані при проведенні діагностичного скринінгу та отримувати антиретровірусну терапію (I_d). Кількісними характеристиками фармакоекономічної моделі є ймовірність інфікування – λ , що залежить від рівня охоплення ВААРТ виявлених ВІЛ-позитивних осіб, tr ; швидкість втрати несприйнятливості (виходу з програми ДКП), w ; рівень охоплення діагностичним скринінгом осіб, які не беруть та беруть участь у реалізації технології ДКП, d та dv відповідно.

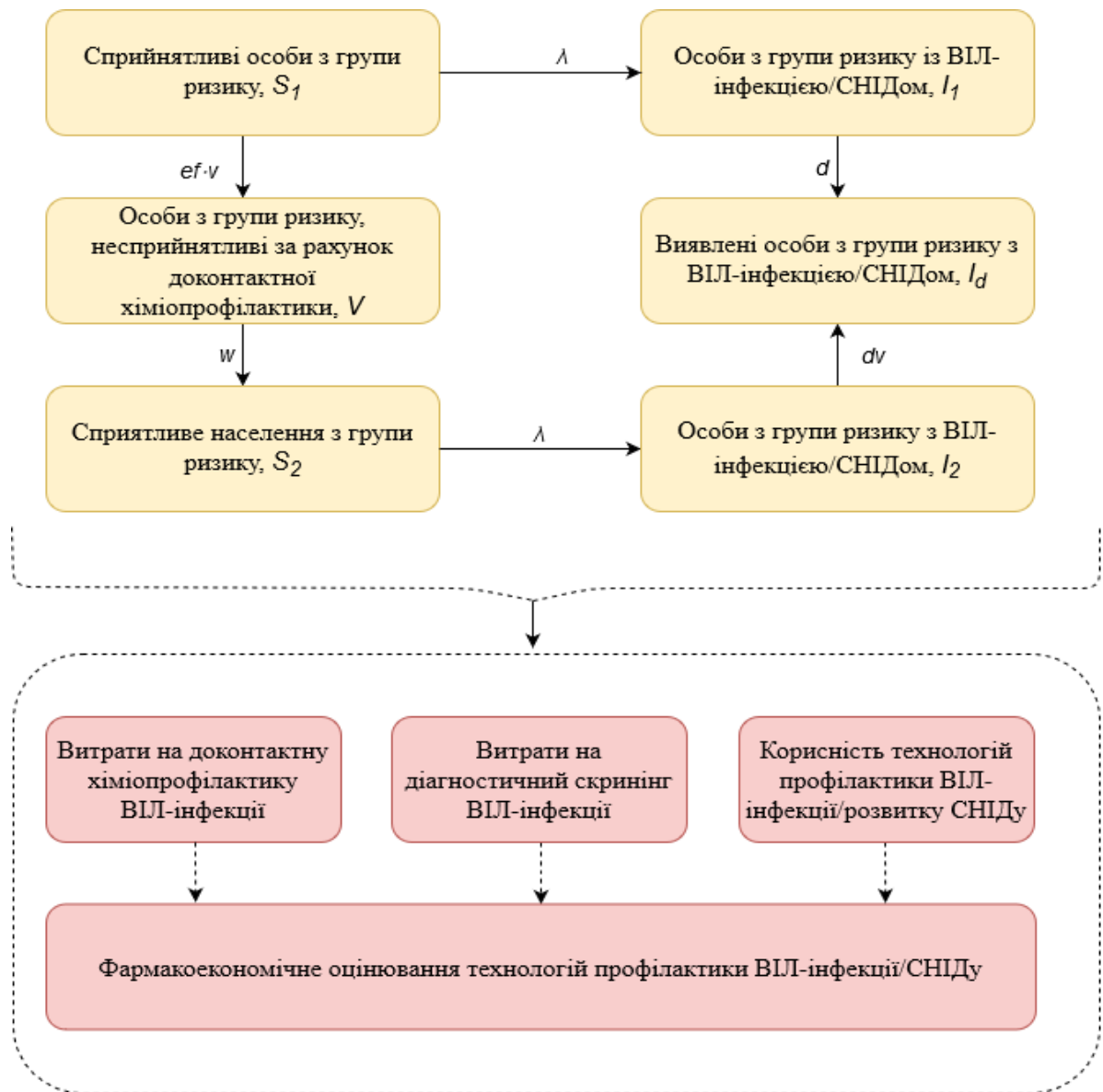


Рис. 6.10. Фармакоеконімічна модель технологій профілактики ВІЛ-інфекції / СНІДу

Згідно з розробленою фармакоеконімічною моделлю на першому етапі досліджень було проаналізовано наявні епідеміологічні дані. Вхідними для фармакоеконімічного дослідження стали щомісячні статистичні дані щодо захворюваності на ВІЛ-інфекцію / СНІД з інформаційних бюлетенів «ВІЛ-інфекція в Україні». За статистикою поширеність ВІЛ-інфекції та СНІДу зростає, що може бути пов'язане як зі збільшенням кількості нових випадків інфікування, так зі збільшенням рівня охоплення діагностичним скринінгом та ефективністю фармакотерапії ВІЛ-позитивних осіб (рис. 6.11) [48].

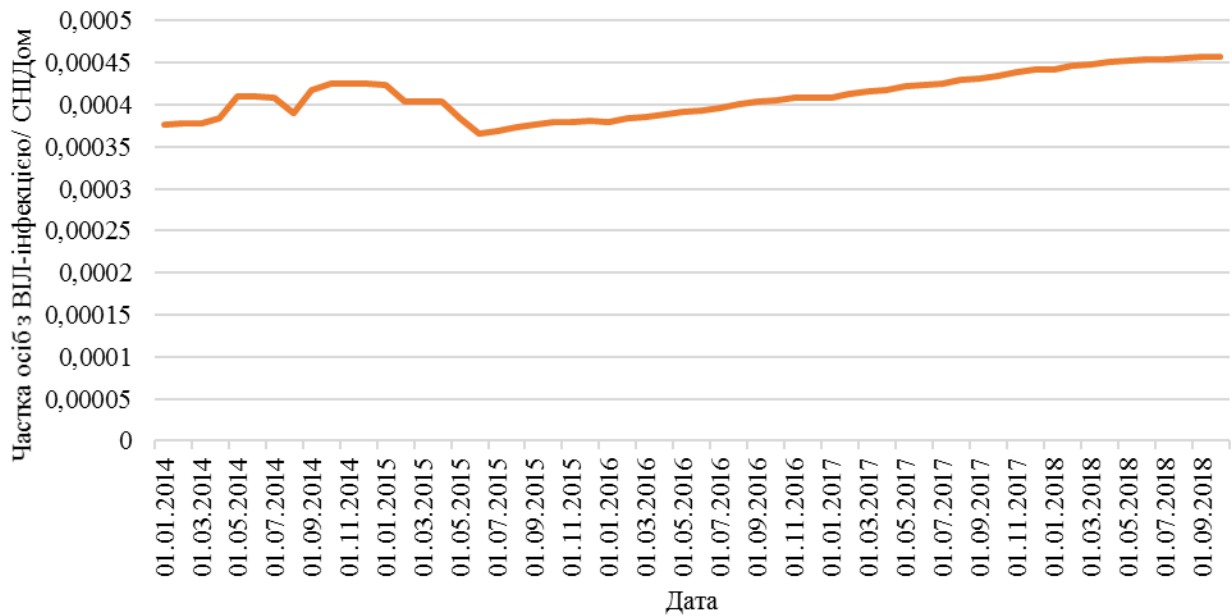


Рис. 6.11. Епідеміологічна ситуація з ВІЛ-інфекцією / СНІДом за період чотирьох років спостережень

Аналіз стану фармацевтичної допомоги ВІЛ-інфікованим та хворим на СНІД показав, що в закладах охорони здоров'я МОЗ України та АМН України схеми ВААРТ першого ряду отримують 20 389 осіб (92,6 %), схеми ВААРТ другого ряду – 1 552 особи (7,1 %), схеми третього ряду – 75 осіб (0,3 %). Слід зазначити, що в Україні, проводячи фармакотерапію ВІЛ-інфекції, перевагу надають альтернативним схемам першого ряду ВААРТ. Це пов'язано насамперед з високою вартістю основних схем першого ряду ВААРТ та обмеженим бюджетним фінансуванням на рівні до 50 % від необхідного обсягу (рис. 6.12) [48].

З використанням ретроспективних епідеміологічних даних поширеності ВІЛ-інфекції та СНІДу було розраховано параметр передачі ВІЛ та визначено, що цей показник мав значні коливання протягом 2014–2015 років, що узгоджується зі складною соціально-економічною та політичною ситуацією в Україні, а також зі значною міграцією великої кількості населення (рис. 6.13). На основі розрахованих даних було побудовано математичну модель залежності параметра передачі ВІЛ від рівня охоплення антиретровірусною фармакотерапією

ВІЛ-позитивних осіб. Було встановлено, що параметр передачі ВІЛ для осіб, що не приймають ВААРТ – 0,00092, а для осіб, які отримують ВААРТ – 0,00055. В цілому інтенсивність передачі ВІЛ є в 1,67 разів більшою для осіб, які не приймають ВААРТ, що узгоджується із гіпотезою про те, що ВІЛ-позитивні особи, які приймають ВААРТ, мають менше вірусне навантаження, а отже, меншу здатність та ймовірність передачі ВІЛ при різних типах контактів, що має додатковий фармакоеконічний ефект від вчасного виявлення та надання фармацевтичної допомоги.

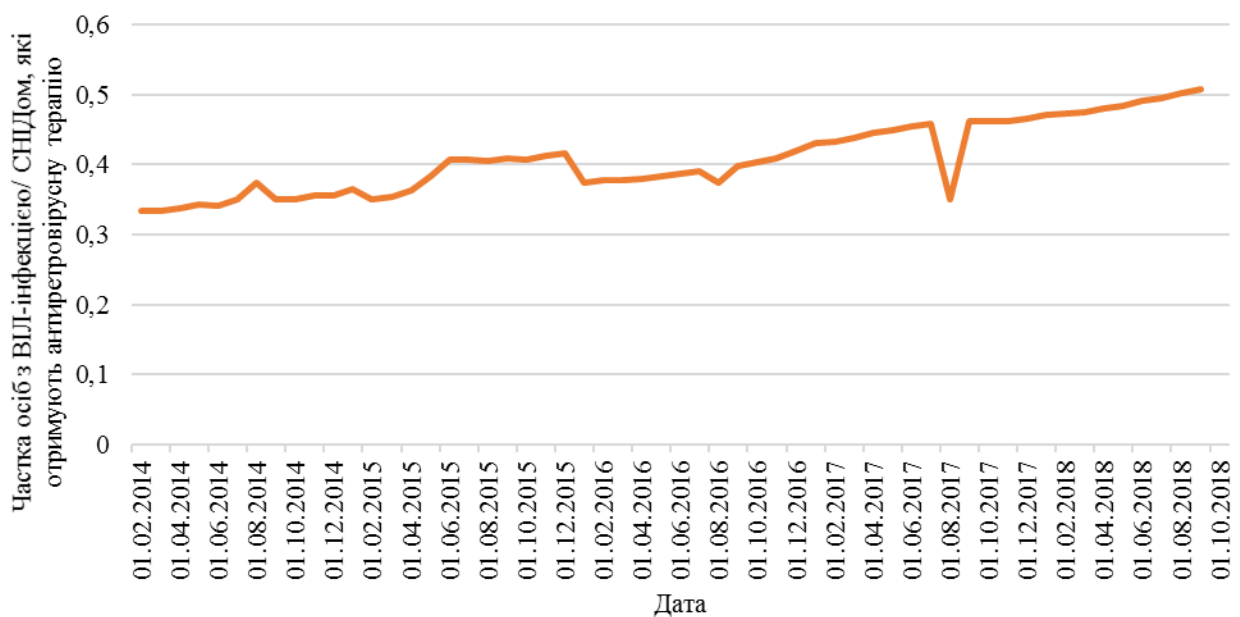


Рис. 6.12. Рівень охоплення ВААРТ ВІЛ-інфікованих осіб за період чотирьох років спостережень

В Україні РШМ посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та спричинює понад дві тисячі смертей на рік. За даними Національного канцер-реєстру України у 2018 році виявлено 5344 первинних випадків з РШМ, захворюваність на РШМ в Україні становила 21,8 випадків на 100 тис. жіночого населення, смертність – 8,9 випадків на 100 тис. жіночого населення. Частка хворих на РШМ щодо всіх злоякісних новоутворень у жінок становить 6,0 % [13, 106].

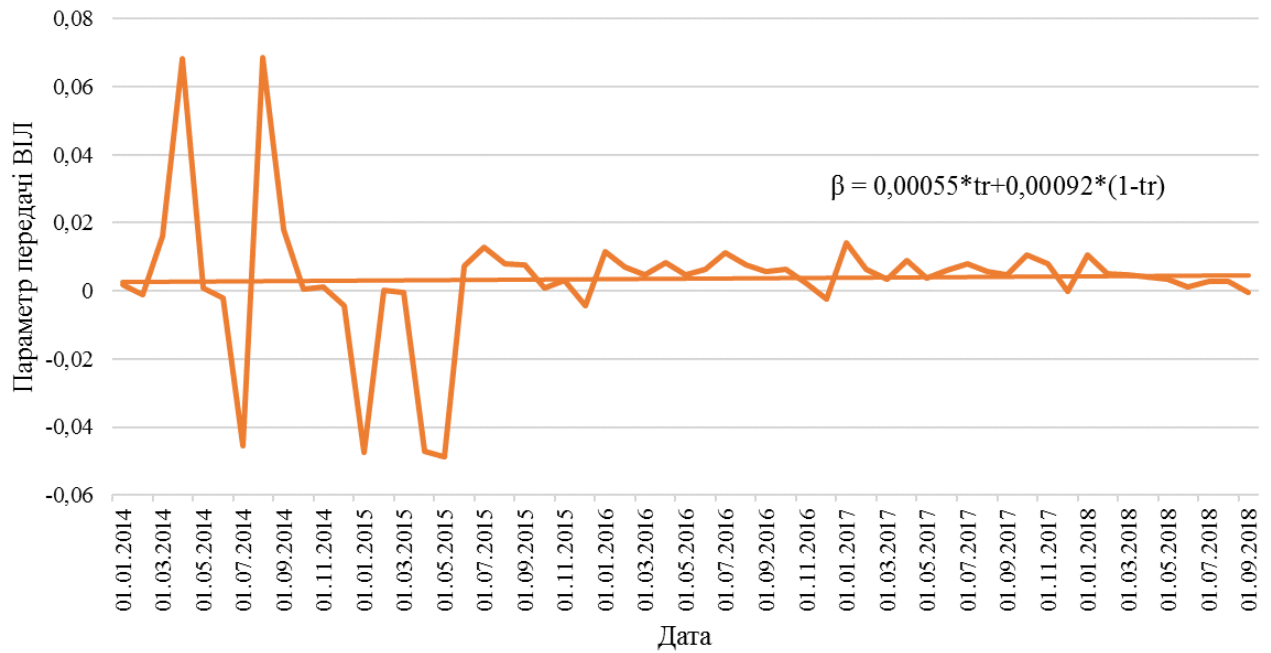


Рис. 6.13. Моделювання параметра передачі ВПЛ за період чотирьох років спостережень

Відповідно до останніх наукових доказів передбачається, що дисплазії можуть розвинути більшою мірою за рахунок інфікування типом ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР). Усі ВПЛ стратифіковані за типами [323]:

- високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 і 68 типи;
- низького канцерогенного ризику (ВПЛ НКР): 6, 11, 26, 32, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 55, 57, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 89 та інші типи [217].

Така стратифікація ВПЛ за високим і низьким канцерогенним ризиком була застосована через її сильну прогностичну цінність у прогнозі розвитку ВПЛ-асоційованих патологій [323, 402].

Результати клініко-лабораторних досліджень свідчать про значне поширення ВПЛ високого канцерогенного ризику в Україні (37,75 % серед жінок усіх вікових груп), які є причиною розвитку РШМ. Найбільш часто інфікування ВПЛ спостерігається серед жінок віком 15–24 років (43,09 %). За результатами

дослідження, які виявились негативними / позитивними щодо інтраепітеліального ураження або злоякісної трансформації, ДНК ВПЛ була виявлена у 29,42 % / 51,34 % відповідно [5, 51].

Поточна світова практика полягає у застосуванні технологій цитологічного скринінгу для виявлення цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) різного ступеня важкості, причому передбачено надання медакементозної допомоги при важкій формі CIN, оскільки у більшості жінок менш важкі дисплазії, ймовірно, регресують за відсутності будь-якого втручання. В останні роки алгоритм лабораторної діагностики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки відповідно до міжнародного консенсусу включає молекулярно-генетичні дослідження, які найчастіше називають ВПЛ-тестами. Такий тест дозволяє виявити у досліджуваному зразку геному ДНК вірусу папіломи людини. ВПЛ-тестам властиві високі діагностичні чутливість та специфічність, здатність виявляти широкий спектр типів вірусів високого канцерогенного ризику, стандартизація дослідження, починаючи з етапу відбирання матеріалу, простота та швидкість виконання, автоматизований облік результатів, здатність розрізняти клінічно значущу концентрацію геномної ДНК ВПЛ від клінічно незначущої концентрації. Рекомендації із застосування ПЛР та необхідні вимоги до якості ВПЛ-тестів чітко сформульовані та впроваджені у практику. Порівняно із цитологічним дослідженням мазка у класичному його варіанті, ВПЛ-тест є більш витратним, проте вартість ВПЛ- та Пап-тесту методом рідинної цитології на сьогодні майже однакова. Доведено численними дослідженнями, що ВПЛ є провідною причиною цервікальних патологій, тому альтернатива полягає у застосуванні цитологічного тесту разом із тестуванням для виявлення ДНК ВПЛ для генотипів високого канцерогенного ризику, який є більш чутливим, ніж цитологічний тест [5, 53, 173, 214, 220, 286, 299].

Попри те, що проведення діагностичного скринінгу дозволило зменшити смертність від РШМ у світі, він все ще залишається провідною причиною смерті серед жінок у країнах із середнім та низьким рівнем доходу. Рак шийки матки

часто протікає безсимптомно до пізніх стадій, тому актуальним є впровадження як регулярних обстежень (діагностичного скринінгу), спрямованих на вчасне виявлення аномальних клітин або ВПЛ-інфекції як причини ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки, так і вакцинопрофілактики проти ВПЛ. Водночас дослідження показали, що, незважаючи на інвестиції у впровадження цитологічного скринінгу для виявлення ВПЛ-асоційованих дисплазій, вплив на захворюваність та смертність від РШМ виявився меншим, ніж очікувалось. Впровадження вакцин проти ВПЛ стало важливим інструментом для зменшення захворюваності на РШМ, однак вакцинація залишається рекомендованою лише для молодих жінок. Альтернативним варіантом профілактики ВПЛ-асоційованих патологій є підвищення ефективності діагностичного скринінгу ВПЛ та асоційованих із ними змін у тканинах шийки матки. Попередні дослідження в США та Великобританії показали, що ДНК ВПЛ-тест для виявлення генотипів високого канцерогенного ризику виявився фармакоеконімічно обґрунтованим. В Україні до цього часу немає системних фармакоеконімічних досліджень комбінованої технології вакцинопрофілактики та діагностичного скринінгу для жінок різного віку [117, 213, 268, 299].

Натепер актуальним лишається питання ефективного поєднання діагностичних технологій (цитологічного тесту та ВПЛ-тесту) і технології вакцинопрофілактики ВПЛ-інфекції. Рішенням може стати розроблення та застосування відповідної моделі для проведення фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики жінок віком від 18 років, яка відобразатиме сучасне наукове розуміння причин розвитку РШМ (рис. 6.14) [103, 116].

У досліджуваній фармакоеконімічній моделі представлено частку жінок певного віку у різних клініко-епідеміологічних класах: повністю здорових жінок, жінок з ВПЛ-інфекцією та / або CIN1 (S); жінок, імунізованих вакциною проти ВПЛ (V); жінок з важкими формами дисплазій CIN2/3⁺ (I_1), деякі з яких можуть бути діагностовані при проведенні діагностичного скринінгу та отримати відповідну медикаментозну допомогу (I_d). Кількісними характеристиками

фармакоеконімічної моделі є швидкість переходів між станами, а саме: ймовірність розвитку ВПЛ-асоційованих дисплазій (λ); швидкість втрати набутого після вакцинації імунітету (w); рівень охоплення діагностичним скринінгом для неімунізованих та імунізованих осіб (d та dv відповідно). Виявлення помірних та важких дисплазій CIN2/3⁺ є основною метою проведення діагностичного скринінгу, а встановлення діагностичного статусу з огляду на наявність ВПЛ-інфекції є додатковою інформацією, яка дозволяє віднести особу з персистенцією ВПЛ ВКР до групи підвищеного ризику та уточнювати схему діагностичного скринінгу в майбутньому [103, 116].

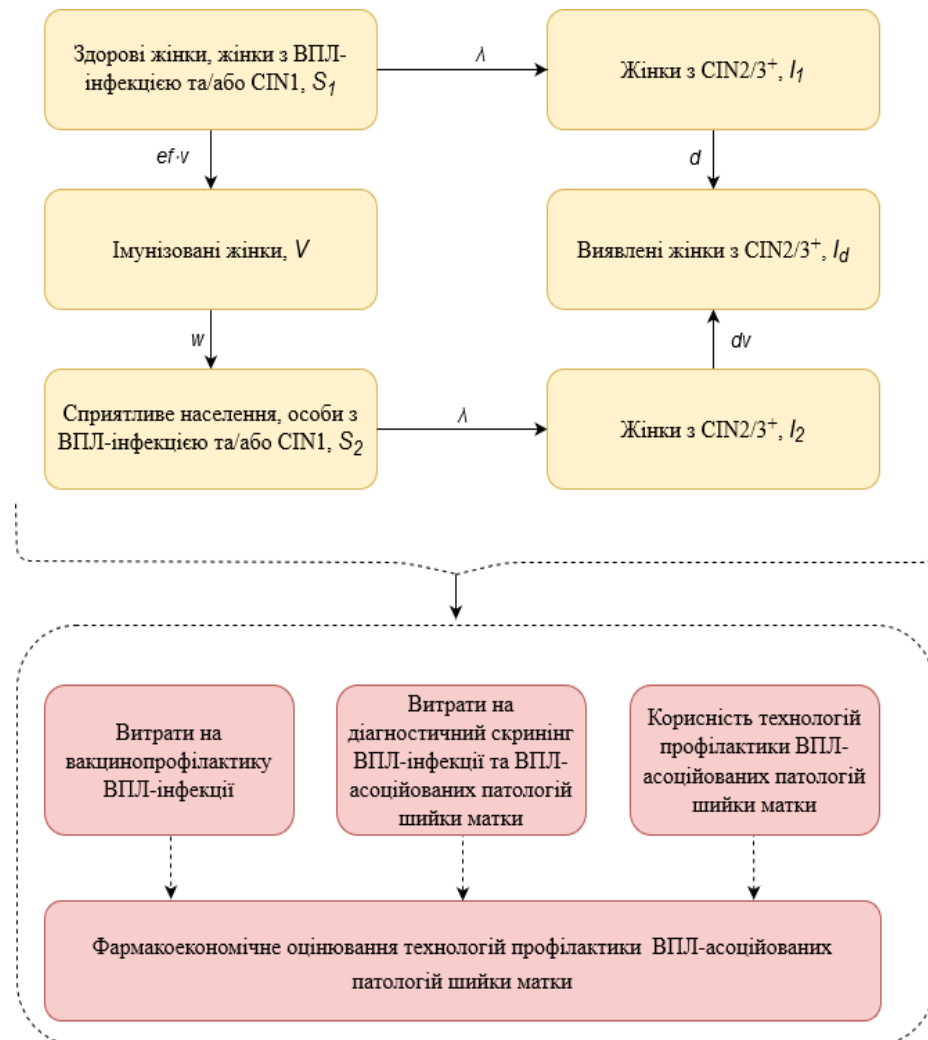


Рис. 6.14. Фармакоеконімічна модель оцінювання технологій профілактики ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки

Запропонований метод фармакоекономічного оцінювання був реалізований на практиці з використанням ретроспективних даних обстежених 145 жінок з домінуванням молодих жінок віком від 17 до 63 років, наданих кафедрою акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П.Л. Шупика. Під час обстеження жінок були використані такі діагностичні методи: розширена кольпоскопія, цитологічний, гістологічний та молекулярно-генетичний (ВПЛ-тест) методи (рис. 6.15) [111].

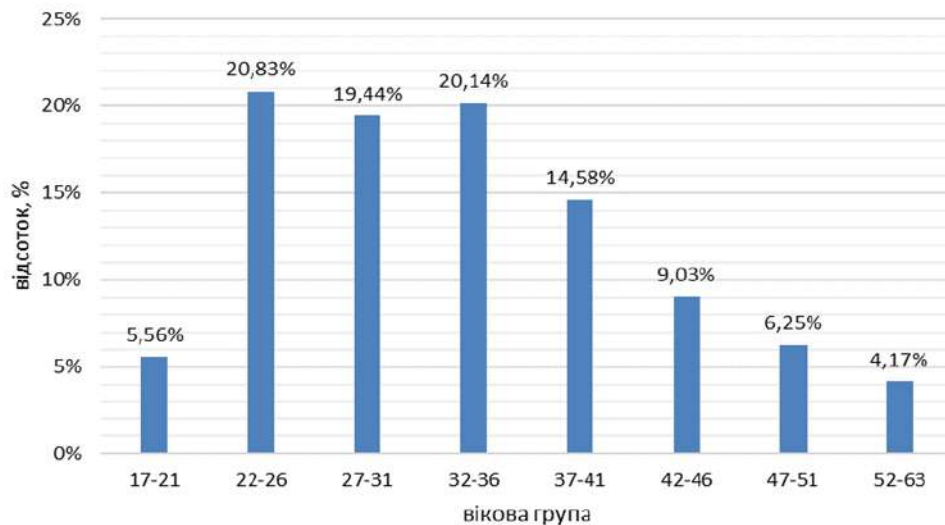


Рис. 6.15. Досліджувана ретроспективна група жінок

Результати проведених клініко-лабораторних досліджень свідчать про значне поширення ВПЛ високого канцерогенного ризику в Україні (37,75 % серед жінок усіх вікових груп). Проведені молекулярно-генетичні дослідження показали, що рівень персистенції ВПЛ має коливальну динаміку за віком. Він зростає, починаючи від 18 років, що може бути пов'язано із початком статевого життя, та досягає піку у 35 років, що також може бути пояснене як характером елімінації вірусного збудника, так і поступовим зниженням системного імунітету (рис. 6.16). Найбільш часто інфікування ВПЛ спостерігається серед жінок віком 15–24 роки (43,09 %). За результатами дослідження, які виявились негативними / позитивними щодо інтраепітеліального ураження або злоякісної трансформації, ДНК ВПЛ було виявлено у 29,42 % / 51,34 % відповідно [51].

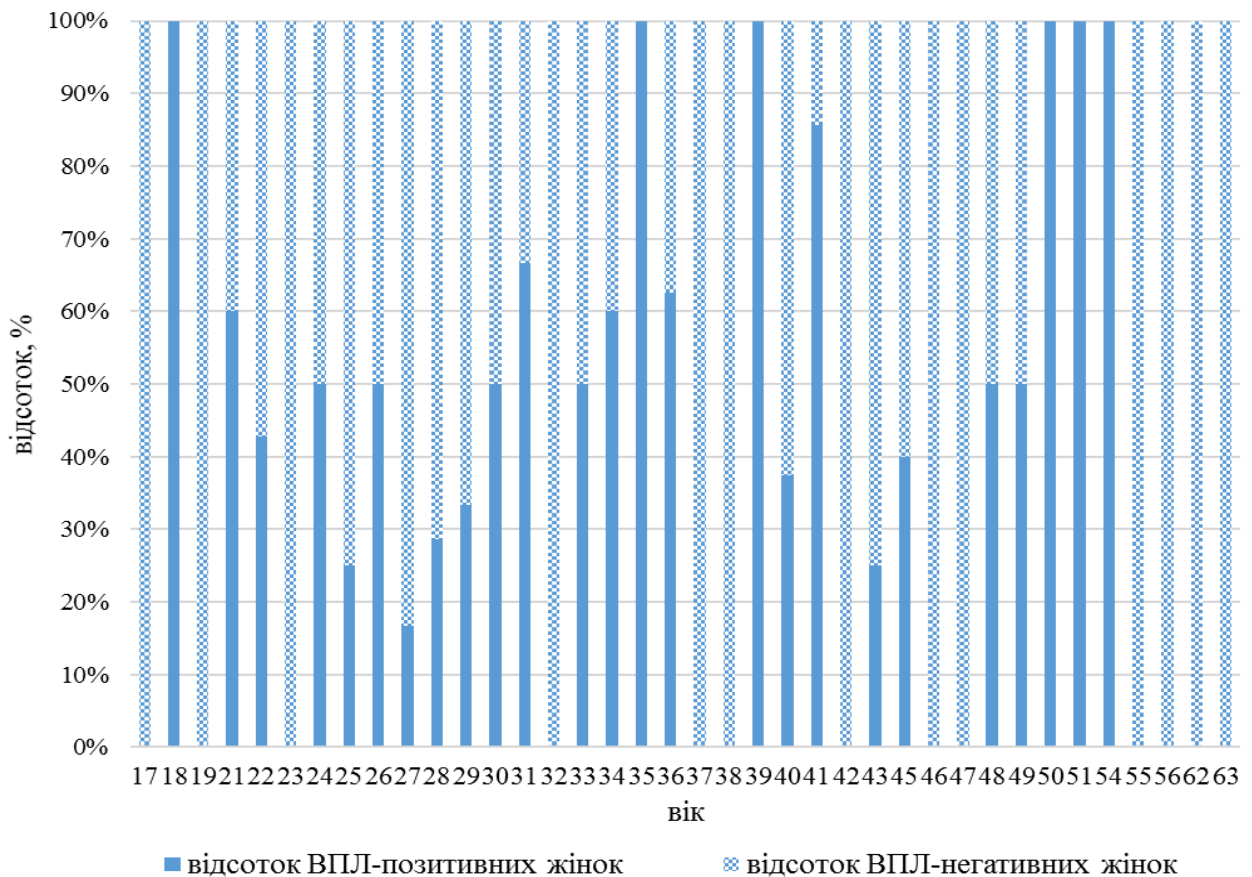


Рис. 6.16. Рівень персистенції ВПЛ за віком у досліджуваній ретроспективній групі жінок

Результати цитологічних досліджень показали, що частка осіб з важкими формами дисплазії, а отже, й ризик розвитку РШМ монотонно зростає в загальній популяції (рис. 6.17) [111].

Під час дослідження було встановлено домінуючі генотипи високого канцерогенного ризику (16, 31, 33, 39, 51) та визначено превалюючі пари генотипів ВПЛ, які утворюють стійкі комбінації ([ВПЛ-16,31], [ВПЛ-16,18], [ВПЛ-16,33], [ВПЛ-16,39], [ВПЛ-31,52]). Відомо, що ймовірність самоелімінації є найменшою саме для 16 та 31 генотипів ВПЛ. До того ж, ВПЛ-16 пов'язують із 20-кратним збільшеннями ризику розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. Зазначена кратність є найвищою серед генотипів високого канцерогенного ризику. ВПЛ-31 пов'язують із 8-кратним збільшенням ризику

розвитку інтраепітеліальних неоплазій. Згідно з даними U. Jaisamrarn та співавторів, ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії I-III ступеня суттєво зростає в разі інфікування декількома генотипами одночасно, а мікст-інфікування декількома генотипами ВПЛ супроводжується суттєво вищим вірусним навантаженням ВПЛ 16-го генотипу, ніж при моно-інфікуванні 16-м генотипом. Відповідно, згідно з нашими дослідженнями відсоток мікст-інфікування двома і більше генотипами ВПЛ коливається від 19,82 % у віковій групі 15–24 роки, поступово зменшуючись до 14,76 % серед жінок віком 25–34 роки та до 10,22 % серед жінок 35–44 років. Другий пік мікст-інфікування (16,03 %) спостерігається у жінок, старших за 45 років. Більшість епідеміологічних досліджень класифікують жінок із ВПЛ ВКР або НКР, тому було доцільно в динаміці молекулярно-генетичного спектру виокремити 16-й та 18-й типи ВПЛ ВКР як такі, що трапляються найчастіше (рис. 6.18) [10, 51, 328].

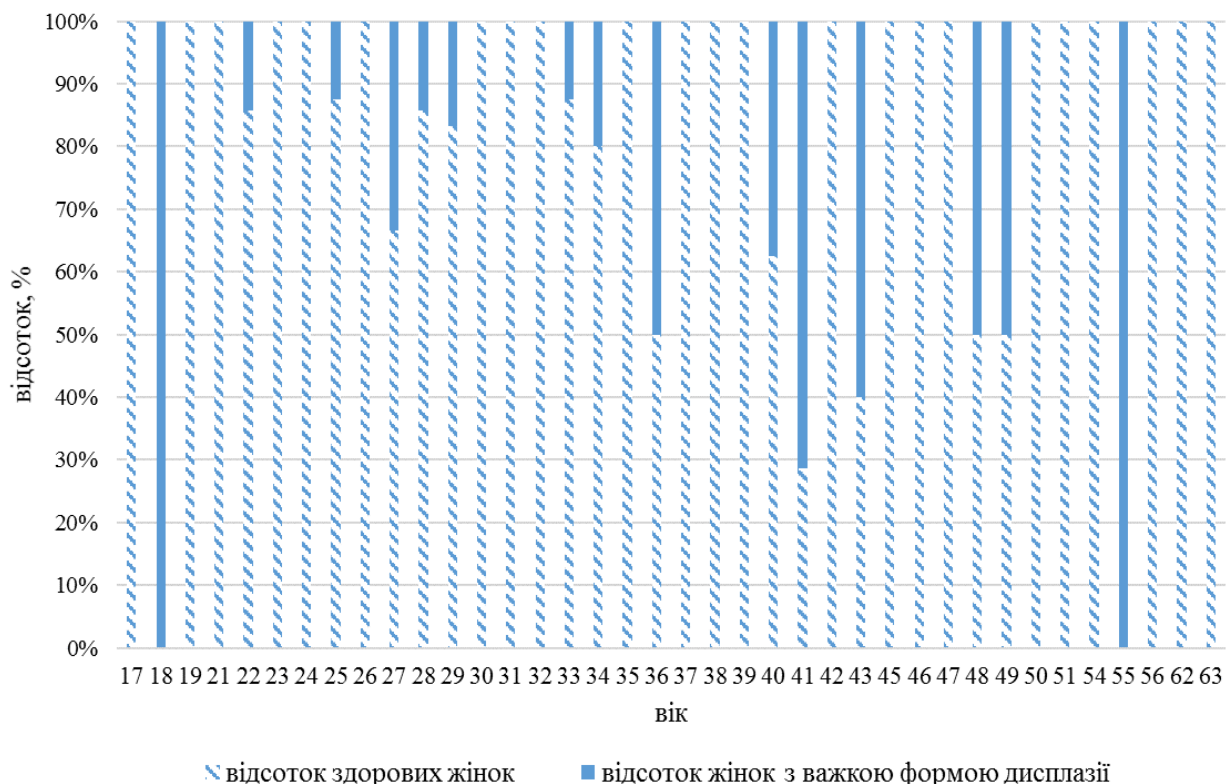


Рис. 6.17. Рівень виявлення важких форм дисплазії за віком у досліджуваній ретроспективній групі жінок

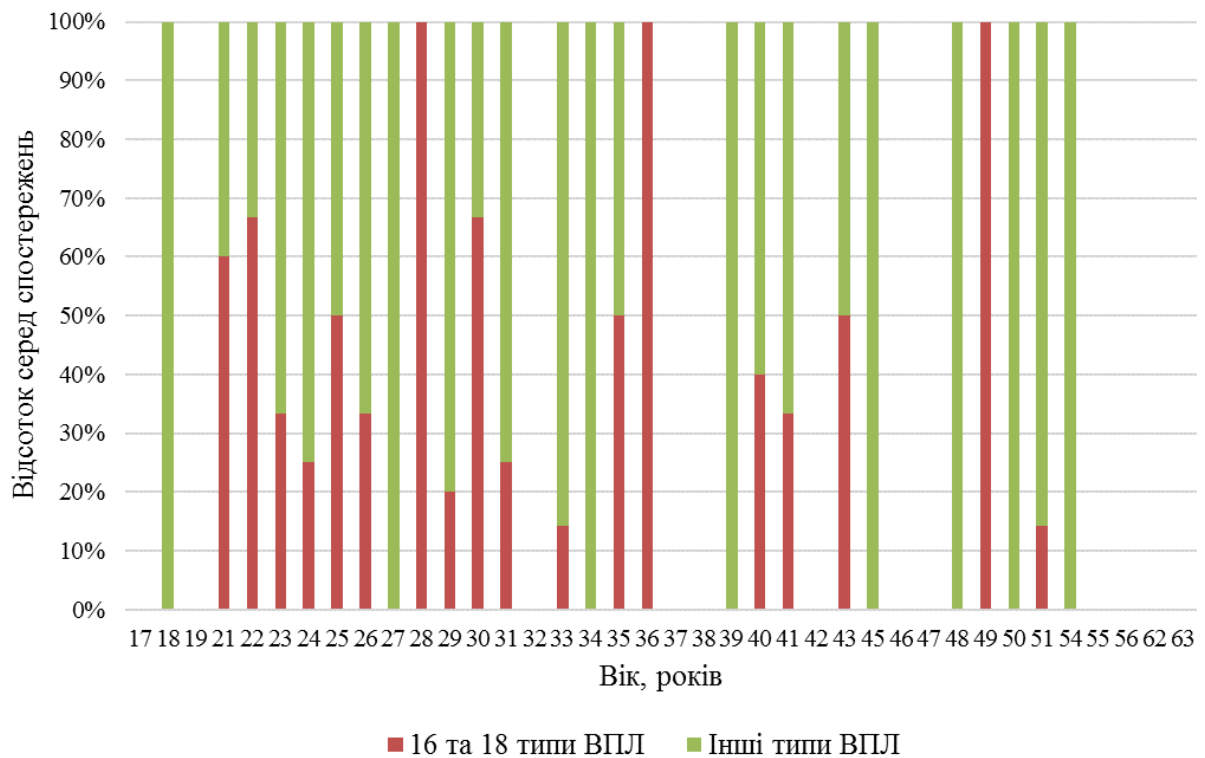


Рис. 6.18. Молекулярно-генетичний спектр ВПЛ у досліджуваній ретроспективній групі жінок

З епідеміологічної точки зору корисність ВПЛ-діагностики – індивідуальної технології діагностичного скринінгу – визначається як ймовірність наявності ВПЛ у певному віці, на фоні чого можуть виникнути цервікальні дисплазії у майбутньому. У свою чергу, корисність цитологічного тесту як окремої технології діагностичного скринінгу може бути визначена як ймовірність виникнення цервікальних неоплазій тяжкої форми (CIN2/3+) у певному віці. Результати використання такого епідеміологічного підходу до оцінювання корисності технологій діагностичного скринінгу показали, що при розгляді технології діагностичного скринінгу з використанням ВПЛ-тесту максимум корисності такої технології припадає на вік 30–35 років (рис. 6.19). Це не суперечить даним молекулярно-епідеміологічних досліджень поширеності ВПЛ як у світі, так і на території України: найвищий відсоток інфікування високоонкогенними генотипами ВПЛ характерний для цієї вікової групи жінок і зменшується серед жінок старшого віку [10, 48].

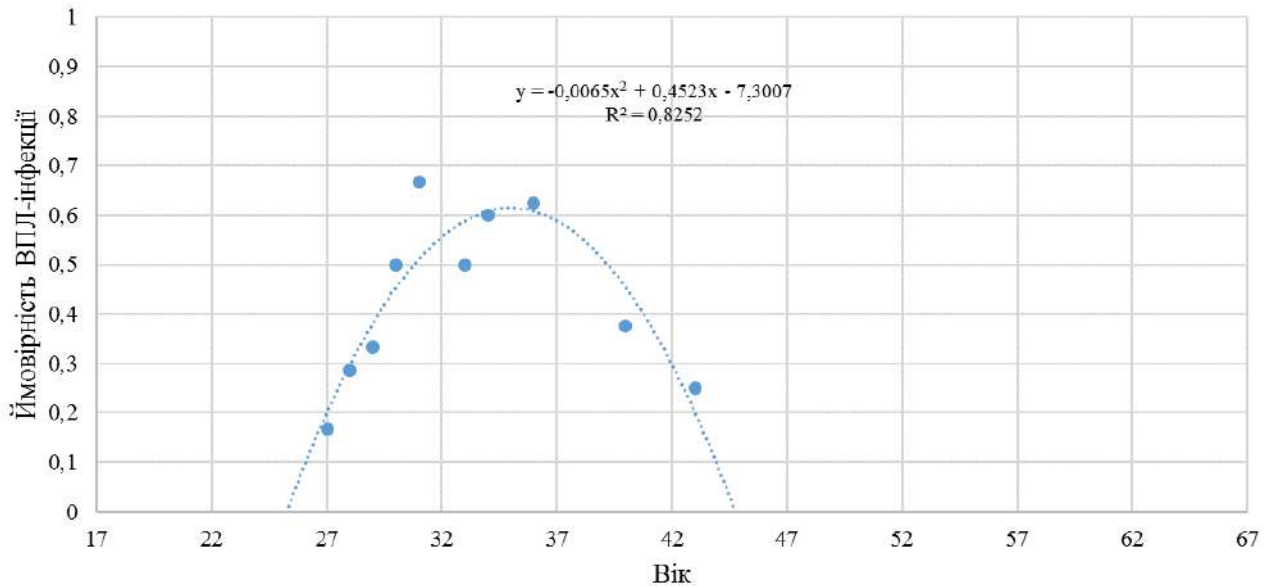


Рис. 6.19. Крива корисності технології ВПЛ-діагностики за віком

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 при проведенні скринінгу характерним є монотонне зростання кривої корисності зі збільшенням віку жінки. Ймовірність виявлення цервікальних неоплазій за допомогою методів цитологічної діагностики патологій шийки матки відповідно монотонно зростає з віком обстежуваної особи (рис. 6.20) [10, 51].

Враховуючи те, що вакцинація проти ВПЛ та впровадження діагностичного скринінгу ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки є стратегіями системи охорони здоров'я України у середньостроковій або довгостроковій перспективі, було проведено дослідження зміни рентабельності як цих окремих технологій, так і фармакоекономічного критерію переходу до комплексної технології профілактики за віком. Оскільки остаточна вартість вакцини проти ВПЛ, ДНК ВПЛ тесту, а також цитологічного тесту є варіабельними, було проведено аналіз граничного відношення витрат, за яких діагностичний скринінг у комбінації з вакцинацією проти ВПЛ буде економічно ефективним [111].

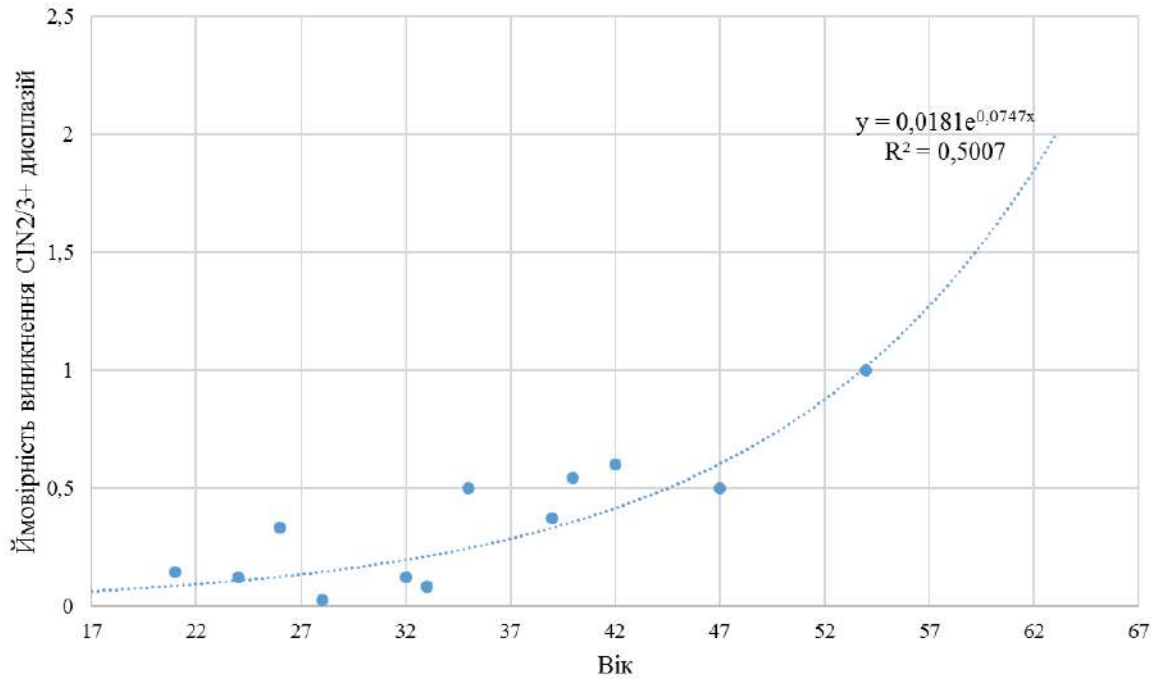


Рис. 6.20. Крива корисності цитологічного тесту за віком

Результати дослідження показали, що включення високоефективної вакцини проти ВПЛ може мати великі наслідки у профілактиці ВПЛ-інфекції та асоційованих з нею патологій. Якщо поширеність ВПЛ-інфекції, асоційованих з нею неоплазій, а отже, і РШМ, значно зменшується в разі проведенні вакцинації, можна буде змінити підходи до діагностичного скринінгу і, наприклад, розширити інтервали між скринінгами. Ще однією технологією, яка не розглядалась, є можливість використання ВПЛ-діагностики як первинного скринінгу.

Висновки до розділу 6

1. Вперше було сформульовано загальну концепцію моделювання соціально-економічної ефективності технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій, що ґрунтується на аналітичній моделі та спостережних клініко-епідеміологічних даних. Визначено, що застосування додаткової інформації щодо одночасної коінфекції декількома типами вірусних збудників, а також перехресного імунітету дозволяє визначити оптимальну технологію профілактики

хронічних вірусних інфекцій за різних сценаріїв, що включають вакцино- або хіміопротекцію, діагностичний скринінг або їх комбінацію. Показано перспективність моделювання епідемічного процесу або розвитку хронічного вірусного захворювання при аналізі фармацевтичного забезпечення населення засобами діагностичного скринінгу та профілактики ВІЛ-інфекції / СНІДу, а також ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

2. Під час досліджень було встановлено, що інтенсивність передавання ВІЛ у 1,67 разів більша для осіб, які не приймають ВААРТ, що дає додатковий фармакоекономічний ефект від вчасного виявлення ВІЛ-позитивних осіб та надання їм фармацевтичної допомоги. Вперше було формалізовано функції корисності ВПЛ- та цитологічного тестів для жінок різних вікових груп. Показано, що максимум корисності ВПЛ-тесту припадає на вік 35 років, а корисність цитологічного тесту монотонно зростає з віком жінки. Результати дослідження показали залежність коефіцієнтів ефективності витрат від віку жінки, набуваючи більших значень у ранньому віці, що узгоджується із загальним уявленням про те, що в цьому віковому проміжку ймовірність елімінації вірусного збудника та дисплазій легкої форми є найвищою, а отже, є меншою доцільність комплексної технології профілактики.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

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

2. 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 функції корисності комбінованої стратегії діагностичного скринінгу).

3. Соловійов 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 – розроблення алгоритму фармакоеконічного аналізу, оформлення статті).
4. Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Концептуальні основи фармакоеконічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. *Фармацевтичн. журн.* 2019. Т. 74. № 5. С. 35–43. (Особистий внесок – розроблення концепції, оформлення статті).
5. Соловійов С.О., Жук С І., Кондратюк В.К., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Фармакоеконічні дослідження технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Фармацевтичн. журн.* 2019. Т. 74. № 6. С. 22–32. (Особистий внесок – обґрунтування та реалізація фармакоеконічної моделі).
6. 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.
7. 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.
8. Соловійов 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 фармакоеконічного аналізу, оформлення статті).
9. Дзюблик І.В. Ковалюк О.В., Соловійов С.О. Прогностична ефективність вакцинопрофілактики з огляду на циркуляцію різних генотипів вірусів папіломи

людини в Україні. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування профілактика, біологічна безпека: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячені щорічн. «Читанням» пам'яті акад. Л.В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя з дня його народж., Київ, 12–13 жовт. 2017 р. ДУ «Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». 2017. С. 63–64.*

10. 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.*

11. Soloviov S., Basalyk H., Bandurka O., Kovaliuk O., Kondratyuk V., Dziublyk 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.*

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

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано нові та поглиблено відомі теоретико-методологічні й науково-практичні підходи, що сукупно 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 та вакцин показано актуальність наукового обґрунтування раціонального вибору схем вакцинопрофілактики вірусних інфекцій і фармакотерапії інфекційних захворювань, для яких сьогодні доведеною є вірусна етіологія, розроблені технології етіологічної діагностики та наявна низка противірусних препаратів. Показана необхідність розробки 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, що визначається на основі експертних оцінок залежно від вимог та мети лабораторного дослідження, а ймовірність кожної альтернативи знаходять 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, застосовуваних 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 упровадження ПЛР-методу у мультиплексному форматі як технології етіологічної діагностики пацієнтів з респіраторними захворюваннями.

4. Розроблено модель економічної ефективності включення протівірусного 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 ростом, а попередня етіологічна діагностика та застосування $\alpha 2b$ -інтерферону будуть обґрунтованими, якщо витрати на них не перевищитимуть витрати на 15 днів базисної фармакотерапії. Проведене

моделювання економічної ефективності включення препарату вітаглутаму 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 при впровадженні 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 із 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 призвести до витіснення вакцинних штамів та зміни коефіцієнта ефективності вірусної вакцини з часом. Результати моделювання біомедичної ефективності вакцинопрофілактики РВІ показали, що збільшення рівня охоплення вакцинацією призводить до витіснення штамів ротавірусів з найбільшою гомологією щодо вакцинного штаму генотипами з меншим ступенем гомології, а отже, до зменшення загальної ефективності вакцинації, поступово наближуючись 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 на рівні 0,22 та монотонно затухаючим характером. Таке дослідження дає змогу оцінити реальний рівень охоплення вакцинопрофілактикою проти грипу протягом сезону, виходячи із початкової інформації щодо вакцинованих осіб, що стає важливим при плануванні 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 обраної групи населення, для якої вакцинація буде раціональним вибором за відомих витрат на неї. На прикладі епідеміологічного моделювання вакцинопрофілактики РВІ було показано, що фармакоєкономічні 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 значно зростатиме, сягаючи 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, яке включає хімію- або вакцинопрофілактику, діагностичний скринінг або їх

комбінацію і ґрунтується на математичному моделюванні витрат. Показано перспективність моделювання епідемічного процесу або розвитку хронічного вірусного захворювання при аналізі фармацевтичного забезпечення населення засобами діагностичного скринінгу та профілактики ВІЛ-інфекції / СНІДу, а також ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. В дослідженнях було встановлено, що інтенсивність передачі ВІЛ у 1,67 разів більша для осіб, які не приймають ВААРТ, що дає додатковий фармакоекономічний ефект від вчасного виявлення ВІЛ-позитивних осіб та надання їм фармацевтичної допомоги. Показано, що при розгляді 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анализ эффективности новых стратегий диагностики респираторных вирусов человека / А. Я. Дзюблик, О. В. Обертинская, С. А. Соловьев и др. *Профілактич. медицина*. 2014. № 3–4 (26). С. 17–24.
2. Аналіз повторних випадків захворювання в оцінці вартості захворювання на ротавірусну інфекцію / С. О. Соловійов, Г. А. Мохорт, М. В. Лелека, Л. О. Курсенко. *Фармацевтич. часопис*. 2018. № 2. С. 96–101.
3. Аналітичне обґрунтування включення противірусного препарату в схему лікування пацієнтів з підозрою на гостре вірусне захворювання / С. О. Соловійов, І. В. Дзюблик, О. М. Заліська та ін. *Аннали Мечниковського ін-ту*. 2016. № 4. С. 18–26.
4. Антиретровірусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. *Пересмотренное издание ВОЗ*. 2010. 166 с.
5. Артемчук Г. П., Потокій Н. Й., Ковалюк О. В. та ін. Віруси папіломи людини високого канцерогенного ризику у жінок різних вікових груп в Україні. *Профілактич. медицина*. 2014. № 3–4 (23). С. 34.
6. Базові питання добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію: навч. посіб. для лікарів. За ред. І. В. Дзюблик. Київ, 2007. 171 с.
7. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Комарова В. П. Основы фармакоэкономических исследований. Москва : ООО «Издательство ОКИ», 2000. 87 с.
8. Бестаева Н. В., Назарова Н. М., Прилепская В. Н. Папилломавирусная инфекция, обусловленная вирусом папилломы человека 52-го и 58-го типов, и ее роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 7. С. 45–50.
9. Бокавірус людини – новий інфекційний патоген в етіології гострих респіраторних захворювань / І. В. Дзюблик, О. В. Кукало, Ю. О. Соломко та ін. *Мистецтво лікування*. 2015. № 1–2 (117–118). С. 4–10.
10. Визначення функцій корисності як критеріїв оцінки основних стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки / І. В. Дзюблик, Г. П. Артемчук, С. О. Соловійов, О. В. Ковалюк. *Одеський мед. журнал*. 2015. № 6. С. 50–55.

11. Вірусні гепатити з парентеральним шляхом передачі: збудники, маркери інфекції, поширення та лабораторна діагностика : навч. посіб. За ред. І. В. Дзюблик. Суми : Сум. держ. ун-т, 2018. 236 с.
12. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов и др. Москва, 2010. 106 с.
13. Воробйова Л. І., Неспрядько С. В. та ін. Рак шийки матки: роль хіміотерапії на різних етапах лікування. *Клинич. онкологія*. 2013. № 3. С. 68–72.
14. Гайковая Л. Б., Вавилова Т. В., Сироткина О. В. Экономическое обоснование целесообразности использования метода проточной цитометрии для оценки функциональной активности тромбоцитов у пациентов, получающих антиагрегантные. *Справочник заведующего КДЛ*. 2013. № 8. С. 73–79.
15. Гострі респіраторні вірусні інфекції: Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3042/gostri-respiratorni-virusni-infekcii>.
16. 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.
17. Дзюблик І. В., Соловійов 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.
18. Дзюблик І. В. Інтерферони: природа, механізми дії та клінічне застосування препаратів інтерферону. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 5. С. 79–84.
19. Дзюблик І. В., Александріна Т. А. Удосконалення навчальних програм післядипломної освіти лікарів з питань консультування і тестування на ВІЛ як важливий компонент на шляху подолання епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні. *Здоров'я суспільства*. 2018. № 7. № 2. С. 91–95.
20. Дзюблик І. В., Ковалюк О. В. Парвовірус В19 та його роль у патології людини. *Семейная медицина*. 2015. № 3. С. 193–198.
21. Дзюблик І. В., Кукало О. В. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання. *Укр. пульмонологіч. журн*. 2015. № 4. С. 53–59.

22. Дзюблик І. В., Обертинська О. В., Костенко І. Г. Виявлення ротавірусної інфекції у дітей в зимово-весняний період 2006–2007 рр. *Раціональна фармакотерапія*. 2008. № 3/2. С. 77–80.
23. Дзюблик І. В., Самборська І. Ф., Соловійов С. О. Швидкі тести та їх місце в етіологічній діагностиці гострих кишкових вірусних інфекцій. *Здоров'я суспільства*. 2013. № 2. С. 50–57.
24. Дзюблик І. В., Самборська І. Ф., Костенко І. Г. Порівняння результатів застосування методів полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу для діагностики норовірусної інфекції у дітей з ГКІ в Україні. *Профілактич. медицина*. 2012. № 2 (18). С. 41–45.
25. Дзюблик І. В., Соловійов С. О., Мохорт Г. А. Особливості епідемічного процесу ротавірусної інфекції в Україні та побудова його математичної моделі. *Профілактич. медицина*. 2017. № 1–2 (28). С. 17–28.
26. Дзюблик І. В., Трохименко О. П., Соловійов С. О. Культура клітин у медичній вірусології : навч.-метод. посіб. Вінниця : ТОВ «Мерккьюрі-Поділля», 2015. 144 с.
27. Дзюблик І. В., Ковалюк О. В. Папіломавірусна інфекція: погляд на проблему лікаря-вірусолога. *Укр. хіміотерапевт. журн*. 2012. № 1–2 (25). С. 98–106.
28. Дзюблик І. В., Соловійов 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.
29. Дзюблик О. Я. Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. Вінниця : ТОВ «Мерккьюрі-Поділля», 2016. 255 с.
30. Дзюблик О. Я., Дзюблик І. В., Сухін Р. Є. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію. *Укр. пульмонологіч. журн*. 2010. № 1. С. 27–30.
31. Дзюблик Я. О., Соловійов С. О., Дзюблик І. В. Грип і пневмонія: як вони пов'язані. *Здоров'я суспільства*. 2013. № 2. С. 52–56.
32. Дзюблик Я. О., Соловійов 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.

33. 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. *Молекулярн. диагностика : сб. тр. VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молекулярная диагностика–2014»*. 18-20 марта 2014. Т. 1. Москва : ООО «Издательство МБА», 2014. С. 312–313.
34. Дзюблик Я. О. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології. *Укр. пульмонол. журн.* 2013. № 4. С. 19–25.
35. Дзюблик Я. О., Обертинська О. В. Алгоритм етіологічної діагностики негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів. *Укр. пульмонол. журн.* 2013. № 3 (Додаток). С. 112–113.
36. Діагностика, лікування та профілактика грипу / І. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко, А. П. Міроненко та ін. Київ : Медкнига, 2011. 190 с.
37. Досвід проведення циклів тематичного удосконалення з елементами дистанційного навчання вірусологічного напрямку / І. В. Дзюблик, О. В. Ковалюк, С. О. Соловйов та ін. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. № 27. С. 38–46.
38. Дослідження з експериментального впровадження електронних рецептів в Україні / Б. Л. Парновський, О. М. Заліська, А. І. Бойко та ін. *Фармацевтич. часопис*. 2015. № 1. С. 46–50.
39. Етіологічні особливості негоспітальної пневмонії у хворих різних вікових груп / Т. Ю. Декун, І. Є. Соколова, А. В. Ювко, О. В. Братусь та ін. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 2. С. 241–245.
40. Зайкова Т. В. Стан інформованості жіночого населення щодо сучасних методів профілактики раку шийки матки. *Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2012. № 4. С. 38–41.
41. Заліська О. М. Фармакоеконіміка і раціональне використання ліків : навч. посіб. для провізорів-інтернів та провізорів-слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти. За ред. Б. Л. Парновського. Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. Львів : Афіша, 2014. 250 с.

42. Заліська О. М. Фармакоєкономіка та раціональне використання ліків : навч. посіб. МОЗ і МОНУ. За ред. Б. Л. Парновського. Львів, Афіша, 2014. 252 с.
43. Заліська О. М. Фармакоєкономіка : підручник. За ред. Б. Л. Парновського. Львів : ВФ «Афіша», 2007. 380 с.
44. Заліська О. М. Фармакоєкономіка: теорія і практика. *Фармацевтич. журн.* 2000. № 2. С. 10–16.
45. Заліська О. М., Парновський Б. Л. Фармакоєкономіка: теоретичні й практичні напрями у світі та в Україні. *Раціональна фармакотерапія.* 2010. № 4 (17). С. 14–17.
46. Зупанец І. А., Немченко А. С. Сравнительный фармакоэкономический анализ ОТС-препаратов для симптоматического лечения ОРВИ (простуды) и гриппа. *Провизор.* 2001. № 23. С. 13–19.
47. Інформаційний бюлетень «Грип та ГРВІ в Україні». URL: <https://moz.gov.ua/article/newsletter/informbjul>.
48. Інформаційні бюлетені «ВІЛ-інфекція в Україні». URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/monitoring-i-ocinka/informaciyni-byuleteni-vilsnid>.
49. Каира А. Н., Соломай Т. В. О вспышке ротавирусной инфекции в многопрофильном стационаре *Санитарн. врач.* 2013. № 8. С. 35–38.
50. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, О. В. Борисенко и др. Изд. 3-е, дополн., с прилож. Москва : Ньюдиамед, 2008. 778 с.
51. Клініко-епідеміологічне обґрунтування комбінованої стратегії скринінгу захворювань шийки матки серед жінок України / С. О. Соловійов, Г. П. Артемчук, О. В. Ковалюк та ін. *Аннали Мечниковського ін-ту.* 2015. № 3. С. 53–58.
52. Котвіцька А. А., Кононенко О. В., Кубарева І. В. Наукове узагальнення сучасних підходів до проведення планової імунізації у країнах світу. *Актуальні питання фармацевтичн. і медичн. науки та практики.* 2014. № 3. С. 72–76.
53. Котвіцька А. А., Кубарева І. В., Сурікова І. О. Вивчення основних етапів становлення та розвитку соціальної фармації у світі та в Україні. *Фармацевтичн. часопис.* 2017. № 3. С. 70–76.
54. Котвіцька А. А., Кононенко О. В., Кубарева І. В. Інфекційна захворюваність в Україні як важлива медико-соціальна проблема.

Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми, перспективи: матеріали Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. Харків, 3-8 квітня 2013 р. Харків, 2013. С. 196–197.

55. Лапій Ф. І. Огляд світового досвіду вакцинопрофілактики захворювань, асоційованих із вірусом папіломи людини. *Reproductive Endocrinology*. 2012. № 8. С. 30–33. URL: DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.8.30-33>.

56. Леженко Г. О., Пашкова О. Е., Пантюшенко Л. І. Обґрунтування вибору тактики фармакотерапії гострих синуситів у дітей. *Современ. педиатрия*. 2012. № 3. С. 95–98.

57. Лобзин Ю. В. Клиника, эпидемиология и профилактика ротавирусной инфекции: Метод. рек. СПб : НИИДИ, 2013. 48 с.

58. Лонгітудинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках / Л. І. Чернишова, М. Ю. Тесленко, Н. М. Радіонова та ін. *Здоровье ребенка*. 2016. № 7. С. 117–123.

59. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія. Підруч. для мед. ВУЗів III–IV рівн. акред. За ред. В. П. Широбокова. Київ : Нова книга, 2010. 944 с.

60. Мироненко А. П. Стан специфічної профілактики грипу в Україні та деякі її економічні аспекти. *Сучасні інфекції*. 2012. № 2. С. 117–119.

61. Моделі та методи фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій : монографія / С. О. Соловійов, В. В. Мальчиков, О. В. Ковалюк, І. В. Дзюблик. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2019. 172 с.

62. Моргенштерн О., фон Нейман Дж. Теория игр и экономическое поведение. М. : Книга по Требованию. 2012. 708 с.

63. Надрага О. Б., Поцілуйко Н. М. Препарати цинку в комплексному лікуванні гострих діарей у дітей. *Здоровье ребёнка*. 2011. № 4. С. 31.

64. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків». URL: <http://www.moz.gov.ua>.

65. Наказ МОЗ України № 595 від 16.09.2011 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості і обігу медичних імунобіологічних препаратів». URL: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1159>. Т. 11. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11>.

66. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Ч. I / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров та ін. *Укр. пульмонологіч. журн.* 2012. № 4. С. 5–17.
67. Незгода І. І., Асауленко А. А., Князева В. І. Папіломавірусна інфекція: погляд на проблему лікаря-вірусолога її у дітей. *Інфекц. хвороби.* 2016. № 3. С. 47–50.
68. Немченко А. С., Косяченко К. Л., Корж Ю. В. Методика фармако-економічної оцінки нових технологій фармакотерапії хворих на ВІЛ-інфекцію. *Управління, економіка та забезпеч. якості в фармації.* 2012. № 2. С. 72–77.
69. Немченко А. С., Балинська М. В. Результати фармако-економічних досліджень лікування ентеритів вірусного походження у дітей (на прикладі регідратаційної терапії). *Фармацевтич. часопис.* 2017. № 1. С. 68–73.
70. Норовірусна інфекція у дітей раннього віку за даними вірусологічних досліджень та клінічних спостережень / І. Ф. Самборська, І. Г. Костенко, Г. Г. Ковалишин та ін. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2013. № 22 (2). С. 349–355.
71. Обертинська О. В., Дзюблик І. В. Новий парвовірус людини та клінічні прояви захворювання, що він викликає. *Здоров'я суспільства.* 2013. № 1. С. 91–99.
72. Операційні характеристики ефективності сучасних тестів в етіологічній діагностиці вірусних інфекцій та їх інтерпретація / І. В. Дзюблик, С. О. Соловійов, О. В. Ковалюк та ін. *Профілактич. медицина.* 2017. № 3–4 (29). С. 103–120.
73. Оптимальне забезпечення вакцинами проти грипу населення України як підхід до зменшення кількості постгрипозних ускладнень / І. В. Дзюблик, С. О. Соловійов, В. В. Мальчиков та ін. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2015. № 24 (3). С. 198–206.
74. Осгуд Ч., Суси Дж., Танненбаум П. Приложение методики семантического дифференциала к исследованиям по эстетике и смежным / под ред. Ю. М. Лотмана, В. М. Петрова. *Семиотика и искусствоведение.* Москва, 1972. 364 с.
75. Охотникова Е. Н., Дзюблик И. В., Руденко С. Н. Актуальные респираторные вирусы как индукторы бронхообструктивных заболеваний у детей и возможности противовирусной терапии. *Астма та алергія.* 2016. № 2. С. 29–38.

76. Оценка роли условно-патогенной флоры в развитии острых диарейных заболеваний / Э. С. Лаврёнова, А. Т. Подколзин, Т. А. Коновалова и др. *Инфекцион. болезни*. 2012. Т. 10. № 3. С. 53–55.

77. Парій В. Д., Грищук С. М., Кукіна Г. О. Підходи до оцінки медичних технологій на прикладі визначення економічної доцільності профілактики раку шийки матки в Україні шляхом вакцинації від папіломавірусної інфекції. Україна. *Здоров'я нації*. 2019. Т. 1. № 54. С. 100–109.

78. Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення очікуваної корисності діагностичних технологій для етіологічної діагностики вірусних інфекцій / О. П. Трохименко, І. В. Дзюблик, О. В. Ковалюк. Заявник Нац. медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. № u201805194; заявл. 11.05.2018; опубл. 25.03.2019. 2018. Бюл. № 6.

79. Петренко В. І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012. № 4. С. 5–12.

80. Піняжко О. Б., Заліська О. М. Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2015. Т. 1. № 2. С. 44–54.

81. Піняжко О. Б., Заліська О. М. Мультикритеріальний аналіз рішень для оцінювання технологій охорони здоров'я: наукове обґрунтування вибору критеріїв в Україні. *Фармацевтич. журн.* 2017. № 5–6. С. 24–31.

82. Подходы к лечению ротавирусной инфекции у детей / А. Е. Абатуров, Ю. Ю. Степанова, О. Л. Кривуша та ін. *Современ. педиатрия*. 2013. № 1 (49). С. 1–4.

83. Покровский В. И., Брико Н. И. Инфекционные болезни в эпоху глобализации. *Вестн. РАМН*. 2010. № 11. С. 6–11.

84. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб: навч.-метод. посіб. для лікарів. За ред.: І. В. Дзюблик, Н. Г. Горовенко. Київ, 2012. 219 с.

85. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2011 рр. Під ред. проф. Ю. І. Фещенка. Київ, 2012. 46 с.

86. Про затвердження Порядку внутрішньолабораторного контролю якості досліджень при виявленні серологічних маркерів ВІЛ методами імуноферментного та імунохемілюмінесцентного аналізів. Наказ МОЗ України № 4 від 14.01.2015 р.

87. Розробка комп'ютерного модуля для оцінки і прогнозування економічної ефективності стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій людини / С. О. Соловійов, Л. Ю. Гальчинський, А. В. Собков, І. В. Дзюблик. *Управляющие системы и машины*. 2014. № 3. С. 49-58.

88. Ротавірусна інфекція : навч.-метод. посіб. для лікарів. За ред. І. В. Дзюблик. Київ : Олпрінт, 2004. 116 с.

89. Рудакова А. В., Харит С. М., Усков А. Н. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации. *Журн. инфектологии*. 2014. Т. 6. № 2. С. 71–75.

90. Руководство по вопросам ВИЧ-тестирования и консультирования по инициативе медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях. *Всемирн. организация здравоохранения*. 2007. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789244595565_rus.pdf.

91. Сергевнин В. И. Острые кишечные инфекции. Проявления эпидемического процесса. *Врач*. 2013. № 9. С. 18–20.

92. Соловійов 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. Вип. 22 (4). С. 506–515.

93. Соловійов С. О. Використання семантичного диференціала в оцінці корисності методів етіологічної діагностики вірусних інфекцій. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. № 29. С. 437–443.

94. 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.

95. Соловійов 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.

96. Соловійов С. О., Дзюблик І. В. Фармакоеконімічний аналіз технологій діагностики гострих вірусних інфекцій: операційні характеристики, методи та приклад оцінки. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 1. С. 62-72.

97. Соловйов С. О., Мохорт Г. А., Дзюблик І. В. Визначення залежних від віку параметрів епідемічного процесу ротавірусної інфекції в Україні. *Медична наука України*. 2016. Т. 12. № 1–2. С. 72–77.
98. Соловйов С. О. Обґрунтування та методологія розробки інформаційних технологій для проведення фармакоеконімічного аналізу технологій діагностики респіраторних вірусних інфекцій людини. *Зб. наук. пр. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. № 23 (кн. 4). С. 532–539.
99. Соловйов С. О. Створення та аналіз динамічної моделі захворюваності на ротавірусну інфекцію та оцінка можливих наслідків її специфічної профілактики в Україні. *Клинич. інформатика і телемедицина*. 2013. № 10. С. 117–122.
100. Соловйов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтич. журн.* 2019. № 1. С. 97–104.
101. Соловйов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Біоінформаційний аналіз ефективності ротавірусних вакцин. *Фармацевтич. журн.* 2018. № 5–6. С. 97–104.
102. Соловйов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. *Фармацевтич. журн.* 2019. Т. 74. № 5. С. 35–43.
103. Соловйов С. О., Дзюблик І. В. Етапи фармакоеконімічного аналізу лабораторного моніторингу цервікальних дисплазій та раку шийки. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2016. № 26. С. 254–261.
104. Соловьев С. А., Дзюблик И. В., Обертинская О. В. Информационно-компьютерные технологии в фармакоэкономическом анализе стратегий этиологической диагностики респираторных вирусных инфекций. *Международ. науч.-практ. журн. для фармацевтов и врачей*. 2015. № 2 (100). С. 151–156.
105. Статистика з ВІЛ_СНІДу. Центр громадського здоров'я. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>.
106. Статистичні дані Національного канцер-реєстру України. URL: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>.
107. Трохимчук В. В., Беляєва О. І. Аналіз показників захворюваності на пневмонію у дитячому віці з метою оптимізації фармацевтичної. *Фармацевтичний журн.* 2016. № 5. С. 5–10.

108. Фармакоекономічна доцільність застосування противірусної терапії у комплексному лікуванні хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію середньотяжкого перебігу / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, С. О. Соловійов та ін. *Укр. пульмонологіч. журн.* 2019. № 4. С. 11–17.
109. Фармакоекономічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу / В. В. Трохимчук, С. О. Соловійов, М. В. Лелека, О. О. Артемчук. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2019. № 34. С. 262–271.
110. Фармакоекономічне дослідження стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій людини: науково-методологічні підходи та їх реалізація / І. В. Дзюблик, С. О. Соловійов, О. В. Обертинська, М. С. Пономаренко. *Ліки України плюс.* 2015. № 1 (22). С. 23–28.
111. Фармакоекономічні дослідження технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки / С. О. Соловійов, С. І. Жук, В. К. Кондратюк та ін. *Фармацевтич. журн.* 2019. Т. 74. № 6. С. 22–32.
112. Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. / І. В. Дзюблик, С. О. Соловійов, О. В. Кукало та ін. Київ : НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2016. 35 с.
113. Фармакоэкономический анализ для оценки стратегий диагностики респираторных вирусных инфекций / С. А. Соловьев, Я. А. Дзюблик, О. В. Обертинская, И. В. Дзюблик. *Рецепт. Междунар. науч.-практ. журн. для фармацевтов и врачей.* 2014. № 6 (98). С. 119–128.
114. Фармакоэкономический анализ для оценки технологий диагностики респираторных вирусных инфекций / С. А. Соловьев, Я. А. Дзюблик, О. В. Обертинская, И. В. Дзюблик. *Рецепт.* 2014. № 6. С. 119–128.
115. Федяк І. О. Клініко-економічний аналіз фармакотерапії хворих з хронічними вірусними гепатитами. *Ліки України.* 2010. № 1. С. 40–46.
116. Формування методології фармакоекономічного аналізу стратегій скринінгу патологій-предикторів раку шийки матки / С. О. Соловійов, О. В. Ковалюк, І. В. Дзюблик, О. А. Олійник. *Проблеми військової охорони здоров'я.* 2015. № 44 (2). С. 328–335.
117. Чиссов В. И. и др. Онкология. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 576 с.
118. Шаламай М. О., Сторожук І. В. Особливості ротавірусної інфекції у дітей молодшого віку. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2014. № 23. С. 132–135.

119. Швидкі ІХА-тести для етіологічної діагностики інфекційних захворювань людини : метод. рек. / І. В. Дзюблик, О. В. Обертинська, Я. О. Дзюблик та ін. Київ, 2013. 24 с.

120. Шестидесят пятая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Проект глобального плана действий в отношении вакцин. Доклад Секретариата. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_22-ru.pdf.

121. Шилов Г. Ю., Смирнова Е. А. Анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации, США и странах Евросоюза. *Пищевая промышленность*. 2013. № 10. С. 50–54.

122. Шунько Є. Є., Дзюблик І. В., Катоніна С. П. Ротавірусна інфекція: клініка, діагностика і комплексна терапія. : метод. рек. Київ, 2003. 25 с.

123. Шунько Є. Є., Дзюблик І. В., Тунда І. П. Ротавірусна інфекція в пологовому будинку за даними вірусологічних обстежень. *Укр. мед. часопис*. 2000. № 5 (19). С. 72–75.

124. Шунько Є. Є., Дзюблик І. В., Тунда І. П. Сучасні підходи до лікування ротавірусної інфекції у новонароджених. *Перинатологія і педіатрія*. 2001. № 1. С. 55–58.

125. Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю. Фармакоэкономическое исследование лекарственных средств для диагностики туберкулезной инфекции. *Фармакоэкономика*. Т. 6. № 1. 2013. С. 11–15.

126. Яковлева Л. В. Організація системи охорони здоров'я в Україні в умовах інтеграційних процесів : навч. посіб. для самопідготовки та роботи здобувачів вищ. освіти на практич. та семінар. заняттях / Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко, О. Я. Міщенко, О. О. Герасимова; за заг. ред. проф. Л. В. Яковлевої. Х. : НФаУ, 2017. 240 с. URL: http://irbis.nuph.edu.ua/full_text/2017/2017_posobie_ozmds.pdf.

127. 2008 estimate of world wide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis / J. E. Tate, A. H. Burton, C. Boschi-Pinto [et al.]. *Lancet Infect Dis*. 2012. Feb. 12 (2). P. 136–41.

128. A laboratorian's perspective on evaluation and implementation of new laboratory tests / D. J. O'Kane [et al.]. *Clin Chem*. 1997. Vol. 43. P. 1771–1780.

129. A systematic review of economic evaluation methodologies between resource-limited and resource-rich countries: a case of rotavirus vaccines / K. Thiboonboon, B. Santatiwongchai, V. Chantarastapornchit [et al.]. *Applied health economics and health policy*. 2016. Vol. 14. № 6. P. 659–672.
130. Aballéa S. [et al.]. A critical literature review of health economic evaluations of rotavirus vaccination. *Hum Vaccines Immunother*. 2013. № 9. P. 1272–1288.
131. Abd El Wahed A., Patel P., Heidenreich D. Reverse transcription recombinase polymerase amplification assay for the detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *PLoS Currents Outbreaks*. 2013. № 5. P. e2e8364.
132. Acedo L., Morano J. A., Díez-Domingo J. Cost analysis of a vaccination strategy for respiratory syncytial virus (RSV) in a network model. *Mathematical and Computer Modelling*. 2010. Vol. 52. № 7–8. P. 1016–1022.
133. Adda J. Economic activity and the spread of viral diseases: Evidence from high frequency data. *The Quarterly Journal of Economics*. 2016. Vol. 131. № 2. P. 891–941.
134. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015. № 28. P. 313–335.
135. Alistar S. S., Brandeau M. L. Decision making for HIV prevention and treatment scale up: bridging the gap between theory and practice. *Medical decision making*. 2012. Vol. 32. № 1. P. 105–117.
136. Alistar S. S., Long E. F., Brandeau M. L. HIV epidemic control – a model for optimal allocation of prevention and treatment resources. *Health care management science*. 2014. Vol. 17. № 2. P. 162–181.
137. Alves Galvao M. G. [et al.]. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. № 11. P. 2745.
138. Ampofo K. Association of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased hospitalization with parapneumonic empyema in children in Utah. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010. Vol. 29. № 10. P. 905.
139. Anderson E. J., Shippee D. B., Weinrobe M. H. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 2013. Vol. 56. № 6. P. 755–760.
140. Anderson P. L., Garcia-Lerma J. G., Heneine W. Nondaily preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016. № 11. P. 94–101.

141. Anderson R. M. Infectious diseases of humans: dynamics and control. *Oxford university press*. 1991. 757 p.
142. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana / M. C. Thigpen [et al.]. *N Engl J Med*. 2012. № 367. P. 423–34.
143. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / K. Choopanya, M. Martin, P. Suntharasamai [et al.]. *Lancet*. 2013. Vol. 381. P. 2083–2090.
144. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women / J. M. Baeten, D. Donnell, P. Ndase [et al.]. *N Engl J Med*. 2012. № 367. P. 399–410.
145. Armbruster B., Brandeau M. L. Cost-effective control of chronic viral diseases: finding the optimal level of screening and contact tracing. *Mathematical biosciences*. 2010. Vol. 224. № 1. P. 35–42.
146. Aslan D., Sandberg S. Simple Statistics in Diagnostic Tests. *Journal of Medical Biochemistry*. 2007. № 26 (4). P. 309–313.
147. Atchison C., Lopman B., Edmunds W. J. Modelling the seasonality of rotavirus disease and the impact of vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2010. № 28. P. 3118–3126.
148. Baguelin M. Health and economic impact of the seasonal influenza vaccination programme in England. *Vaccine*. 2012. Vol. 30. № 23. P. 3459–3462.
149. Baguelin M. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: a real-time economic evaluation. *Vaccine*. 2010. Vol. 28. № 12. P. 2370–2384.
150. Baillie G. J., Galiano M., Agapow P. M. Evolutionary dynamics of local pandemic H1N1/2009 influenza virus lineages revealed by whole genome. *Journal of Virology*. 2012. № 86. P. 11–18.
151. Barzon L. [et al.]. Human papillomavirus genotyping by 454 next generation sequencing technology. *Journal of Clinical Virology*. 2011. № 52. P. 93–97.
152. Baxter R., Ray G. T., Fireman B. H. Effect of influenza vaccination on hospitalizations in persons aged 50 years and older. *Vaccine*. 2010. № 28. P. 7267–7272.
153. Bebu I., Mathew T., Lachin J. M. Probabilistic measures of cost-effectiveness. *Stat Med*. 2016. № 25. P. 3976–3986.
154. Berger M. L., Bingefors K., Hedblom E. C. Health care cost, quality and outcomes. *ISPOR Terms Book*. 2003. 264 p.

155. Berth M., Willaert S. Elimination of complement interference can improve the diagnostic performance of the VIDAS CMV IgG assay in acute cytomegalovirus infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016. № 85 (1). P. 30–35.
156. Beyrer C., Baral S. D., Weir B. W. A call to action for concentrated HIV epidemics. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2014. Vol. 9. № 2. P. 95–100.
157. Bilcke J., Chapman R., Atchison C. Quantifying Parameter and Structural Uncertainty of Dynamic Disease Transmission Models Using MCMC: An Application to Rotavirus Vaccination in England and Wales. *Medical Decision Making : an International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015. № 35 (5). P. 633–647.
158. Birkmeyer J. D., Ker E. A., Dimick J. B. Improving the quality of quality measurement. In: Performance measurement: accelerating improvement. Washington, DC: National Academy Press. 2006. P. 251–285.
159. Bleuler E. Das autistisch–undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung. *Springer*. Berlin. 1919. 207 p.
160. Bonvicini F., Bua G., Maresi E. Antiviral effect of cidofovir on parvovirus B19 replication. *Antiviral Res*. 2015. № 113. P. 11–18.
161. Bosch A., Pinto R. M., Guix S. Human astroviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2014. № 27. P. 1048–1074.
162. Brandeau M. L. OR in public health: A little help can go a long way. *Operations Research and Health Care Policy*. 2013. P. 17–36.
163. Brisson M., Senecal M., Drolet M. Health-related quality of life lost to rotavirus-associated gastroenteritis in children and their parents: a Canadian prospective study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010. Vol. 29. № 1. P. 73–75.
164. Broder C. C., Xu K., Nikolov D. B. A treatment for and vaccine against the deadly Hendra and Nipah viruses. *Antiviral Res*. 2013. № 100. P. 8–13.
165. Burd E. M. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. *Clin Microbiol Rev*. 2016. № 29. P. 291–319.
166. Burden of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: a systematic review / K. Kawai [et al.]. *Vaccine*. 2012. № 30 (7). S. 1244–54.
167. Bureau. U. S. ZIP code tabulation areas. 2013. URL: <http://www.census.gov/geo/reference/zctas.html>.

168. Cao Q. [et al.]. Microfluidic chip for molecular amplification of Influenza A RNA in human respiratory specimens. *PLoS One*. 2012. № 7 (3). P. e33176.
169. Castellsague X. [et al.]. Prospective seroepidemiologic study on the role of Human Papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the EPIC cohort. *International journal of cancer*. 2014. Vol. 135. № 2. P. 440–452.
170. Cauchemez S. [et al.]. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet*. 2016. P. 2125–2132.
171. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / A. E. Fiore, T. M. Uyeki, K. Broder [et al.]. *MMWR Recomm Rep*. 2010. № 59 (RR-8). P. 1–62.
172. Chan J. F., Lau S. K., To K. K. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015. № 28. P. 465–522.
173. Chan P. K. S. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies. *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 126. P. 297–301.
174. Chang C. K., Lo S. C., Wang Y. S. Recent insights into the development of therapeutics against coronavirus diseases by targeting N protein. *Drug Discov Today*. 2016. № 21. P. 562–572.
175. Chang M. H., Chen D. S. Prevention of hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015. № 5. P. 21493.
176. Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection among severe and nonsevere illnesses / T. Okada, M. Morozumi, K. Matsubara [et al.]. *J. Infect. Chemother*. 2010. Vol. 1 (8). P. 238–245.
177. Cheng V. C., To K. K., Tse. H. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? *Clin Microbiol Rev*. 2012. № 25. P. 223–263.
178. Chhatwal J., He T. Economic evaluations with agent-based modelling: an introduction. *Pharmacoeconomics*. 2015. Vol. 33. № 5. P. 423–433.
179. Chien Y. W., Levin B. R., Klugman K. P. The anticipated severity of a «1918-like» influenza pandemic in contemporary populations: the contribution of antibacterial interventions. *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 1. P. e29219.

180. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review / C. F. Lanata [et al.]. *PloS One*. 2013. № 8. P. e72788.
181. Classification and Regression Tree (CART) analysis to predict influenza in primary care patients / R. K. Zimmerman, G. K. Balasubramani, M. P. Nowalk [et al.]. *BMC infectious diseases*. 2016. Vol. 16. № 1. P. 503.
182. Cohen J. The race for a Zika vaccine is on. *Science*. 2016. № 351. P. 543–544.
183. Comparing model predicted vaccine impact against Rotavirus hospitalization with observed data in Belgium / B. Standaert, D. Strens, L. A. van Bellinghen [et al.]. *Value in Health*. 2010. № 13. P. A444.
184. Consolidated guide-lines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. World Health Organization (WHO). 2013. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>.
185. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. World Health Organization, 2016. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf.
186. Cortese M. M., Dahl R. M., Curns A. T. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. *The Journal of infectious diseases*. 2014. Vol. 211 № 4. P. 558–562.
187. Cost-effectiveness analysis of antiviral treatment in the management of seasonal influenza A: point-of-care rapid test versus clinical judgment / L. Nshimyumukiza [et al.]. *Influenza and other respiratory viruses*. 2016. Vol. 10. № 2. P. 113–121.
188. Cost-effectiveness of competing diagnostic-therapeutic strategies for visceral leishmaniasis / M. Boelaert, L. Lynen, P. Desjeux [et al.]. *Bull World Health Organ*. 1999. Vol. 77. P. 667–674.
189. Cost-effectiveness study of diagnosis strategies of acute viral infections in Ukraine / S. Soloviov, I. Dzyublyk, O. Zaliska [et al.]. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*. 2016. № 1. P. 53–61.
190. Crabol Y., Terrier B., Rozenberg F. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013. № 56. P. 968–977.

191. Dawood F. S., Fry A. M., Muangchana C. A method for estimating vaccine-preventable pediatric influenza pneumonia hospitalizations in developing countries: Thailand as a case study. *Vaccine*. 2011. Vol. 29. № 26. P. 4416–4421.
192. Dayan G. H. [et al.]. Preclinical and clinical development of a YFV 17 D-based chimeric vaccine against West Nile virus. *Viruses*. 2013. № 5. P. 3048–3070.
193. De Clercq E. Current race in the development of DAAs (directacting antivirals) against HCV. *Biochem Pharmacol*. 2014. № 89. P. 441–452.
194. De Clercq E. Development of antiviral drugs for the treatment of hepatitis C at an accelerating pace. *Rev Med Virol*. 2015. № 25. P. 254–267.
195. De Clercq E. Ebola virus (EBOV) infection: therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol*. 2015. № 93. P. 1–10.
196. De Clercq E. Highlights in antiviral drug research: antivirals at the horizon. *Med Res Rev*. 2013. № 33. P. 1215–1248.
197. De Clercq E. The acyclic nucleoside phosphonates (ANPs): Antonin Holý's legacy. *Med Res Rev*. 2013. № 33. P. 1278–1303.
198. De Clercq E. The race for interferon-free HCV therapies: a snapshot by the spring of 2012. *Rev Med Virol*. 2012. № 22. P. 392–411.
199. De Clercq E. Where rilpivirine meets with tenofovir, the start of a new anti-HIV drug combination era. *Biochem Pharmacol*. 2012. № 84. P. 241–248.
200. De Clercq E., Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clinical microbiology reviews*. 2016. Vol. 29. № 3. P. 695–747.
201. De Florentiis D. Impact of influenza during the post-pandemic season: epidemiological picture from syndromic and virological surveillance. *J. Prev. Med. Hyg*. 2011. Vol. 52. Sup. 3. P. 134–136.
202. Deeks S. G., Lewin S. R., Havlir D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013. № 6736 (13). P. 1–9.
203. Diekmann O., Heesterbeek H., Britton T. Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics. *Princeton University Press*. 2012. P. 520.
204. Differences in human immunodeficiency virus care and treatment among subpopulations in the United States / H. I. Hall, E. L. Frazier, P. Rhodes [et al.]. *JAMA Intern Med*. 2013. № 173 (14). P. 1337–1344.

205. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix and RotaTeq, into the National Immunization Program of Australia / C. D. Kirkwood [et al.]. *Pediatr Infect Dis J.* 2011. № 30. Sup. 1. P. S48–S53.
206. Dolk C. Cost-utility of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Germany, using an individual-based dynamic transmission model. *Pharmacoeconomics.* 2016. Vol. 34. № 12. P. 1299–1308.
207. Drolet M. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *International journal of cancer.* 2014. Vol. 134. № 9. P. 2264–2268.
208. Drysdale S. B., Milner A. D., Greenough A. Respiratory syncytial virus infection and chronic respiratory morbidity – is there a functional or genetic predisposition? *Acta Paediatr.* 2012. Vol. 101. Sup. 11. P. 1114–1120.
209. Duncan I. G. Planning influenza vaccination programs: a cost benefit model. *Cost Effectiveness and Resource Allocation.* 2012. T. 10. № 1. P. 10.
210. Dushoff J., Plotkin J. B., Levin S. A. Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004. Vol. 101. № 48. P. 16915–16916.
211. Edmunds W. J., Medley G. F., Nokes D. J. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Statistics in medicine.* 1999. Vol. 18. № 23. P. 3263–3282.
212. Effect of zinc in enteropathogenic *Escherichia coli* infection / J. Crane, T. Naeher, I. Shulgina [et al.]. *Infect Immun.* 2007. № 75 (12). P. 5974–5984.
213. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg [et al.]. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2009. № 101 (2). P. 88–99. URL: DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djn444>.
214. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials / G. Ronco, J. Dillner, K. M. Elfström, S. Tunesi [et al.]. *The lancet.* 2014. № 9916. P. 524–532.
215. Elseginy S. A., Massarotti A., Nawwar G. A. Small molecule inhibitors of West Nile virus. *Antivir Chem Chemother.* 2014. № 23. P. 179–187.
216. Emerson J. F., Lai K. K. Endogenous antibody interferences in immunoassays // *Laboratory medicine.* 2013. № 44. P. 69–73.

217. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer / N. Munoz, F. X. Bosch, S. de Sanjose [et al.]. *N Engl J Med*. 2003. № 348 (6). P. 518–527.
218. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons / L. Ryom, C. Boesecke, V. Gisler [et al.]. *HIV Med*. 2016. № 17. P. 83–88.
219. Etiology and characteristics of community-acquired pneumonia in an influenza epidemic period / C. Lin, H. Chen, P. He [et al.]. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 2019. № 64. P. 153–158.
220. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis / J. Berkhof [et al.]. *International Journal of Cancer*. 2006. № 118 (7). P. 1759–1768.
221. Falzarano D., Feldmann H. Vaccines for viral hemorrhagic fevers – progress and shortcomings. *Curr Opin Virol*. 2013. № 3. P. 343–351.
222. Farmer P. E. Shattuck lecture. Chronic infectious disease and the future of health care delivery. *New Engl J Med*. 2013. № 369 (25). P. 2424–2436.
223. Felder S., Mayrhofer T. Medical Decision Making – A Health Economic Primer. Berlin, Springer. 2011. P. 200.
224. Ferdinands J. M. Inactivated influenza vaccines for prevention of community-acquired pneumonia: the limits of using nonspecific outcomes in vaccine effectiveness studies. *Epidemiology*. 2013. Vol. 24. Sup. 4. P. 530–537.
225. Fischer-Walker C. L., Black R. E. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. *International journal of epidemiology*. 2010. № 39. Sup. 1. P. i63–i69.
226. Fischer-Walker C. L., Fontaine O., Young M. W. Zinc and low osmolarity oral rehydration salts for diarrhoea: a renewed call to action. *Bulletin of the World Health Organization*. 2009. № 87 (10). P. 780–786.
227. Fleming D. M. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC infectious diseases*. 2015. Vol. 15. № 1. P. 443.
228. Fryback D. G., Thornbury J. R. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. 1991. Vol. 11. P. 88–94.

229. Fung S., Kwan P., Fabri M. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2014. № 146. P. 980–988.
230. Furuta Y., Gowen B. B., Takahashi K. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013. № 100. P. 446–454.
231. Galvao T. F., Pontes R. F., Silva M. T. Zinc supplementation for treating diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2013. № 33 (5). P. 370–377.
232. Gao R. [et al.]. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *The New England journal of medicine*. 2013. № 368 (20). P. 1888–1897.
233. Garattini L., Koleva D., Casadei G. Modeling in pharmaco-economic studies: funding sources and outcomes. *International journal of technology assessment in health care*. 2010. Vol. 26. № 3. P. 330–333.
234. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016. № 388. P. 1459–1544.
235. Gladstone B. P. [et al.]. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *N Engl J Med*. 2011. № 365. P. 337–346.
236. Global vaccine action plan 2011–2020. *World Health Organization*. 2013. 148 p.
237. Gnatko E. P., Skuriatina N. G., Berezhna T. A. Diagnostic value of proliferation markers in determination of the severity of precancerous cervical. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 1. URL: DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8736>.
238. Goeyvaerts N., Willem L., Kerckhove K. V. Estimating dynamic transmission model parameters for seasonal influenza by fitting to age and season-specific influenza-like illness incidence. *Epidemics*. 2015. Vol. 13. P. 1–9.
239. Gómez-Olivé F. X., Angotti N., Houle B. Prevalence of HIV among those 15 and older in rural South Africa. *AIDS care*. 2013. Vol. 25. № 9. P. 1122–1128.
240. Goossens L. M. A., Standaert B., Hartwig N. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix™ (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine*. 2008. Vol. 26. № 8. P. 1118–1127.

241. Gowen B. B., Juelich T. L., Sefing E. J. Favipiravir (T-705) inhibits Junin virus infection and reduces mortality in a guinea pig model of Argentine hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013. № 7. P. 2614.
242. Gray R. T., Prestage G. P., Down I. Increased HIV testing will modestly reduce HIV incidence among gay men in NSW and would be acceptable if HIV testing becomes convenient. *PloS one*. 2013. Vol. 8. № 2. P. e55449.
243. Greenup A. J., Tan P. K., Nguyen V. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2014. № 61. P. 502–507.
244. Greer A. L., Tuite A., Fisman D. N. Age, influenza pandemics and disease dynamics. *Epidemiology & Infection*. 2010. Vol. 138. № 11. P. 1542–1549.
245. Grefenstette J. J. FRED (a framework for reconstructing epidemic dynamics): an open-source software system for modeling infectious diseases and control strategies using censusbased populations. *BMC Public Health*. 2013. № 13. P. 940.
246. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. *World Health Organization (WHO)*. 2007. URL: http://www.unicef.org/aids/files/PITCGuidance2007_Eng.pdf.
247. Hajjar S. Al, McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. *Annals of Saudi medicine*. 2010. № 30 (1). P. 1–10.
248. Halstead S. B. [et al.]. Dengue hemorrhagic fever at 60 years: early evolution of concepts of causation and treatment. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2015. № 79. P. 281–291.
249. Handel A. [et al.]. Intervention strategies for an influenza pandemic taking into account secondary bacterial. *Epidemics*. 2009. Vol. 1. № 3. P. 185–195.
250. Hardelid P., Fleming D. M., McMenamin J. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection in England and Scotland.. *Eurosurveillance*. 2011. Vol. 16. № 2. P. 19763.
251. Harris K. M. [et al.]. Influenza vaccine – safe, effective, and mistrusted. *New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 363, № 23. P. 2183–2185.
252. Hay J. W. Evaluation and review of pharmacoeconomic models. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2004. Vol. 5. № 9. P. 1867–1880.
253. Hayashi N., Nakamuta M., Takehara T. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase III study. *J Gastroenterol*. 2016. № 51. P. 390–403.

254. Heald A. E., Charleston J. S., Iversen P. L. AVI-7288 for Marburg virus in nonhuman primates and humans. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 339–348.
255. Health Protection. Agency Time to test for HIV: expanding HIV testing in healthcare and community services in England. *Final report*. 2011. URL: [http://www.bhiva.org/documents/Publications/Time to test final report Sept 2011.pdf](http://www.bhiva.org/documents/Publications/Time%20to%20test%20final%20report%20Sept%202011.pdf).
256. Heim M. H. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. *Nat Rev Immunol*. 2013. № 13. P. 535–542.
257. Helbing D., Johansson A. Cooperation, norms, and revolutions: a unified game-theoretical approach. *PloS one*. 2010. Vol. 5. № 10. P. e12530.
258. Hematiana A. [et al.]. Traditional and modern cell culture in virus diagnosis. *Osong Public Health and Research Perspectives*. 2016. № 7 (2). P. 77–82.
259. Henderson D. A. D. Smallpox eradication: Leadership and legacy. *The Journal of infectious diseases*. 2017. № 215. P. 673–6.
260. Hill A. Optimizing HIV treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013. № 8. P. 34–40.
261. Horvat R. T. Diagnostic and clinical relevance of HBV mutations. *Laboratory Medicine*. 2011. Vol. 42. № 8. P. 488–496.
262. Hsu J., Santesso N., Mustafa R. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012. № 156. P. 512–524.
263. Huang J. S., Chen Y. F., Hsu J. C. Design of a clinical decision support model for predicting pneumonia readmission. *International Symposium on Computer, Consumer and Control*. 2014. P. 1179–1182.
264. Huet F., Allaert F. A., Trancart A. Economic evaluation of acute paediatric rotavirus gastroenteritis in France. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2008. Vol. 15. № 7. P. 1159–1166.
265. Hyman J. M., Li J., Stanley E. A. Modeling the impact of random screening and contact tracing in reducing the spread of HIV. *Mathematical biosciences*. 2003. Vol. 181. № 1. P. 17–54.
266. Identifying influenza-like illness presentation from unstructured general practice clinical narrative using a text classifier rule-based expert system versus a clinical expert / J. MacRae, T. Love, M. G. Baker [et al.]. *BMC medical informatics and decision making*. 2015. Vol. 15. № 1. P. 78.

267. Information technologies in clinical and pharmaceutical management of newborn patients with rotavirus infection: retrospective analysis / S. O. Soloviov, O. V. Kovaliuk [et al.]. *Аннали Мечниковського ін-ту*. 2018. № 2. P. 20–26.
268. Integration of Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cancer Screening in Latin America and the Caribbean / E. L. Franco, V. Tsu, R. Herrero, E. Lazcano-Ponce [et al.]. *Vaccine*. 2008. № 26. Sup. 11. P. L88–L95. URL: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.026>.
269. Isakov O., Bordería A. V., Golan D. Deep sequencing analysis of viral infection and evolution allows rapid and detailed characterization of viral mutant. *Bioinformatics*. 2015. № 31 (13). P. 2141–2150.
270. Iuliano A. D., Roguski K. M., Chang H. H. [et al.] Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*. 2018. Vol. 391. № 10127. P. 1285–1300.
271. Jacobs S. E., Lamson D. M., George K. St. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2013. № 26. P. 135–162.
272. Jiangqin Z., Viswanath R., Jikun L. Nanomicroarray and multiplex next-generation sequencing for simultaneous identification and characterization of influenza viruses. *Emerging Infectious Diseases*. 2015. № 21 (3). P. 400–408.
273. Jin Z., Zhang J., Song L.P. Modelling and analysis of influenza A (H1N1) on networks. *BMC public health*. 2011. Vol. 11. № 1. P. S9.
274. Jit M. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine*. 2009. Vol. 27. № 44. P. 6121–6128.
275. Jit M., Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis. *Pharmacoeconomics*. 2011. Vol. 29. № 5. P. 371–386.
276. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. URL: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media asset/90-90-90 en 0.pdf>.
277. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. URL: <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS Global Report 2013 en.pdf>.

278. Jones C. L., Yeung B. K., Manjunatha U. Drug discovery for the developing world: progress at the Novartis Institute for Tropical Diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2015. № 14. P. 442–444.

279. Jover-Diaz F. [et al.]. Greater acceptance of routine HIV testing (opt-out) by patients attending an infectious disease unit in Spain. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care.* 2012. Vol. 11. № 6. P. 341–344.

280. Kamis A., Zhang Y., Kamis T. A Multiyear Model of Influenza Vaccination in the United States. *International journal of environmental research and public health.* 2017. Vol. 14. № 8. P. 849.

281. Katz D. A. [et al.]. Replacing clinic-based tests with home-use tests may increase HIV prevalence among Seattle men who have sex with men: evidence from a mathematical model. *Sexually transmitted diseases.* 2014. Vol. 41. № 1. P. 2–9.

282. Kaur P., Chu J. J. Chikungunya virus: an update on antiviral development and challenges. *Drug Discov Today.* 2010. № 18. P. 969–983.

283. Keeling M. J. Modeling infectious diseases in humans and animals. *Princeton University Press.* 2007. 384 p.

284. Kelleher S. [et al.]. Supplementation of infant formula with the probiotic *Lactobacillus reuteri* and zinc: impact on enteric infection and nutrition in infant rhesus monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002. № 35. P. 162–168.

285. Kelly E. The Scourge of Asian Flu In utero Exposure to Pandemic Influenza and the Development of a Cohort of British Children. *The Journal of Human Resources.* 2011. № 46. P. 669–694.

286. Kim J. J., Wright T. C., Goldie S. J. Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. *JAMA.* 2002. № 287 (18). P. 2382–2390. URL: DOI: 10.1001/jama.287.18.2382.

287. Kim S. Y., Goldie S. J. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes. *Pharmacoeconomics.* 2008. Vol. 26. № 3. P. 191–215.

288. Kim Y., Galasiti Kankanamalage A. C., Chang K. O. Recent advances in the discovery of norovirus therapeutics. *J Med Chem.* 2015. № 58 P. 9438–9450.

289. Kimberlin D. W., Jester P. M., Sanchez P. J. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015. № 372. P. 933–943.

290. Kocher J., Yuan L. Norovirus vaccines and potential antinorovirus drugs: recent advances and future perspectives. *Future Virol.* 2015. № 10. P. 899–913.

291. Kumar S., Henrickson K. J. Update on influenza diagnostics: lessons from the novel H1N1 influenza A pandemic. *Clin Microbiol Rev.* 2012. № 25. P. 344–361.
292. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. *World Health Organization.* 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf>.
293. Lasry A., Richter A., Lutscher F. Recommendations for increasing the use of HIV/AIDS resource allocation models. *BMC public health.* 2009. Vol. 9. № 1. P. S8.
294. Lazzerini M., Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. № 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005436.pub3.
295. Leung P., Bull R., Lloyd A. A bioinformatics pipeline for the analyses of viral escape dynamics and host immune responses during an infection. *BioMed Research International.* 2014. P. 264519.
296. Li Q., Zhou L., Zhou M. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *The New England journal of medicine.* 2014. № 370 (6). P. 520–532.
297. Li T. C., Chan M. C., Lee N. Clinical implications of antiviral resistance in influenza. *Viruses.* 2015. № 7. P. 4929–4944.
298. Liang R., Li H., Swanson J. M. Multiscale simulation reveals a multifaceted mechanism of proton permeation through the influenza A M2 proton channel. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. № 111. P. 9396–9401.
299. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies / R. Legood, A. Gray, J. Wolstenholme [et al.]. *BMJ.* 2006. № 332 (7533). P.79–85. URL: DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38698.458866.7C>.
300. Lim S. P., Noble C. G., Shi P. Y. The dengue virus NS5 protein as a target for drug discovery. *Antiviral Res.* 2015. № 119. P. 57–67.
301. Lim S. P., Shi P. Y. West Nile virus drug discovery. *Viruses.* 2013. № 5. P. 2977–3006.
302. Long E., Brandeau M., Owens D. Potential population health outcomes and expenditures of HIV vaccination strategies in the United States // *Vaccine.* 2009. № 27 (39). P. 5402–5410.

303. Lucas A., Armbruster B. The cost-effectiveness of expanded HIV screening in the United States. *Aids*. 2013. Vol. 27. № 5. P. 795–801.
304. Mahony J. B., Blackhouse G., Babwah J. [et al.] Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009. Vol. 47 (9). P. 2812–2817.
305. Malmir B. A. [et al.]. A Medical decision support system for disease diagnosis under uncertainty. *Expert Systems with Applications*. 2017. Vol. 88. P. 95–108.
306. Mandl J. N., Ahmed R., Barreiro L. B. Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses. *Cell*. 2015. № 160. P. 20–35.
307. Mangen M. J. J. [et al.]. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine*. 2010. Vol. 28. № 14. P. 2624–2635.
308. Manzardo C., Gatell J. M. Stribild (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate): a new paradigm for HIV-1 treatment. *AIDS Rev*. 2014. № 16. P. 35–42.
309. Martin A., Cottrell S., Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *Journal of medical economics*. 2008. Vol. 11. № 3. P. 471–484.
310. Martinez M., Rose E. Potential Bioterrorism Agents with Mucocutaneous Findings (Anthrax, Plague, Tularemia, Smallpox). In *Life-Threatening Rashes*. Springer, Cham. 2018. P. 301–318.
311. Mayer K. H., Beyrer C. Antiretroviral chemoprophylaxis: PROUD and pragmatism. *Lancet*. 2016. № 387. P. 6–7.
312. McEwan P., Ward T., Yuan Y. The impact of timing and prioritization on the cost-effectiveness of birth cohort testing and treatment for hepatitis C virus in the United States. *Hepatology*. 2013. № 58 (1). P. 54–64.
313. McLaughlin M. M., Skoglund, E. W., Ison M. G. Peramivir: an intravenous neuraminidase inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*. 2015. № 16. P. 1889–1900.
314. McLay L. A. [et al.]. Using simulation-optimization to construct screening strategies for cervical cancer. *Health Care Management Science*. 2010. № 13 (4). P. 294–318.
315. Mehedi M., Groseth A., Feldmann H. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. *Future Virol*. 2011. № 6. P. 1091–1106.
316. Mendoza E. J., Qiu X., Kobinger G. P. Progression of Ebola therapeutics during the 2014-2015 outbreak. *Trends Mol Med*. 2016. № 22. P. 164–173.

317. Mercer G. N. [et al.]. Modelling the effect of seasonal influenza vaccination on the risk of pandemic influenza infection. *BMC Public Health*. 2011. Vol. 11. № 1. P. S11.
318. Mercier-Delarue S., Vray M., Plantier J. C. Higher specificity of NASBA isothermal technology versus real-time PCR for HIV-1 RNA quantification on dried blood spots. *Journal of clinical microbiology*. 2014. № 52 (1). P. 52–56.
319. Messiaen P., Wensing A. M., Fun A. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013. № 8. P. 52562.
320. Middleton D. [et al.]. Hendra virus vaccine, a one health approach to protecting horse, human, and environmental health. *Emerg Infect Dis*. 2014. № 20. P. 372–379.
321. Moyer V. A. Screening for HIV: US preventive services task force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2013. Vol. 159. № 1. P. 51–60.
322. Multiparameter Calibration of a Natural History Model of Cervical Cancer / J. J. Kim, K. M. Kuntz, N. K. Stout [et al.]. *Am J Epidemiol*. 2007. № 166 (2). P. 137–150.
323. Munos M. K., Walker C. L., Black R. E. The effect of oral rehydration solution and recommended home fluids on diarrhoea mortality. *International journal of epidemiology*. 2010. № 39. Sup. 1. P. i75–i87.
324. Murrell D. E. [et al.]. Stribild: a review of component characteristics and combination drug efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015. № 19. P. 904–914.
325. Musher D. M., Thorner A. R. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014. № 371. P. 1619.
326. Musso D. [et al.]. Zika virus. *Clin Microbiol Rev*. 2016. № 29. P. 487–524.
327. Naccache S. N., Federman S., Veeraraghavan N. A cloudcompatible bioinformatics pipeline for ultra-rapid pathogen identification from next-generation sequencing of clinical samples. *Genome Research*. 2014. № 24 (7). P. 1180–1192.
328. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study / U. Jaisamrarn, X. Castellsague [et al.]. *PLoS One*. 2013. № 8 (11). P. e79260.
329. Neuman M. I. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2011. Vol. 128. № 2. P. 246–253.
330. Nizamutdinov M. M., Oreshnikov V. V. Conception of a decision support system for regions innovative development management based on the adaptive simulation model. *Sistemy i Sredstva Informatiki [Systems and Means of Informatics]*. 2018. Vol. 28. № 2. P. 154–169.

331. No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting / J. E. Volk, J. L. Marcus, T. Phengrasamy [et al.]. *Clin Infect Dis*. 2015. № 61. P. 1601–03.
332. Ntziora F., Paraskevis D., Haida C. Ultrasensitive amplification refractory mutation system real-time PCR (ARMS RT-PCR) assay for detection of minority Hepatitis B virus-resistant strains in the era of personalized medicine. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013. № 51 (9). P. 2893–2900.
333. Odumade O. A. [et al.]. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011. № 24. P. 193–209.
334. Oestereich L. [et al.]. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res*. 2014. № 105. P. 17–21.
335. Oka T., Wang Q., Katayama K. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2015. № 28. P. 32–53.
336. Olschlager S., Flatz L. Vaccination strategies against highly pathogenic arenaviruses: the next steps toward clinical trials. *PLoS Pathog*. 2013. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1003212>.
337. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection / J. M. Molina, C. Capitant [et al.]. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 2237–46.
338. Oraby T. Bounded rationality alters the dynamics of paediatric immunization acceptance. *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 10724.
339. Ortblad K., Lozano R., Murray C. The burden of HIV: insights from the Global burden of disease study. *AIDS*. 2013. № 27 (13). P. 17–23.
340. Oxford J. S., Gill D. Unanswered questions about the 1918 influenza pandemic: origin, pathology, and the virus itself. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. № 18 (11). P. e348–e354.
341. Paixao E. S., Barreto F. [et al.]. History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: a systematic review. *Am J Public Health*. 2016. № 106. P. 606–612.
342. Palese P., Wang T. T. Why do influenza virus subtypes die out? *A hypothesis*. *mBio*. 2011. № 2 (5). P. e00150–11.
343. Park J. An ensemble approach to predicting the impact of vaccination on rotavirus disease in Niger. *Vaccine*. 2017. Vol. 35. № 43. P. 5835–5841.

344. Park Y., Kim B. S., Choi K. H. A novel multiplex real-time PCR assay for the concurrent detection of Hepatitis A, B and C viruses in patients with acute hepatitis. *Plos One*. 2012. № 7 (11). P. e49106.
345. Patel A., Mamtani M. [et al.]. Therapeutic value of zinc supplementation in acute and persistent diarrhea: a systematic review. *PLoS One*. 2010. № 5 (4). P. 10386.
346. Pharmacoeconomic Analyses and Modeling. In *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research* / D. Thomas, M. Hiligsmann, D. John [et al.]. *Elsevier*. 2019. P. 261–275.
347. Pharmacoeconomic and epidemiological bases of optimal rotavirus vaccine supply for Ukrainian population / S. O. Soloviov, H. A. Mokhort, O. P. Trokhimenko [et al.]. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. № 7. P. 1274–1280.
348. Pharmacoeconomic rationale of zinc supplementation in the management of acute diarrhea in children with rotavirus infection in Indonesia / M. S. Hakim, S. O. Soloviov, H. Nirwati [et al.]. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2019. № 30 (4). P. 285–292. URL: doi:10.14499/indonesianjpharm30iss4pp285.
349. Picazo E., Giordanetto F. Small molecule inhibitors of Ebola virus infection. *Drug Discov Today*. 2015. № 20 P. 277–286.
350. Pierce V., Elkan M., Leet M. Comparison of the Idaho Technology FilmArray system to real-time PCR for detection of respiratory pathogens in children. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012. № 50 (2). P. 364–371.
351. Pinto M., Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infect*. 2014. № 68. Sup. 1. P. S2–S8.
352. Pitzer V. E., Atkins K. E., de Blasio B. F. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PloS one*. 2012. Vol. 7. № 8. P. e42320.
353. Prasad A. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med*. 2008. № 14 (5–6). P. 353–357.
354. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men / R. M. Grant [et al.]. *N Engl J Med*. 2010. № 363. P. 2587–99.
355. Preexposure prophylaxis for HIV infection integrated with municipal and community based sexual health services / A. Y. Liu, S. E. Cohen, E. Vittinghoff [et al.]. *JAMA Intern Med*. 2016. № 176. P. 75–84.

356. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial / S. McCormack, D. T. Dunn [et al.]. *Lancet*. 2016. № 387. P. 53–60.
357. Prieto D. M., Das T., Savachkin A. A systematic review to identify areas of enhancements of pandemic simulation models for operational use at provincial and local levels. *BMC Public Health*. 2012. Vol. 12. № 1. P. 251.
358. Process model of the pharmaceutical integrated management system / S. H. Ubohov, V. V. Trokhymchuk, V. I. Todorova [et al.]. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019. № 72 (2). P. 201–208.
359. Prosser L. A. [et al.]. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis*. 2006. № 12. P. 1548–1558.
360. Prosser L. A. [et al.]. Non-traditional settings for influenza vaccination of adults: costs and cost effectiveness. *Pharmacoeconomics*. 2008. № 26. P. 163–178.
361. Pybus O. G., Rambaut A. Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease. *Nature reviews Genetics*. 2009. № 10 (8). P. 540–550.
362. Pyne M. T. [et al.]. Comparison of three Roche Hepatitis B virus viral load assay formats. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012. № 50 (7). P. 2337–2342.
363. Quality of Symptom-Based Diagnosis of Rotavirus Infection Based on Mathematical Modeling / S. O. Soloviov, M. S. Hakim, H. Nirwati [et al.]. *Advances in Computer Science for Engineering and Education*. 2019. № 754. P. 555–566.
364. Quint W. [et al.]. One virus, one lesion-individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *The Journal of pathology*. 2012. Vol. 227. № 1. P. 62–71.
365. Raffi F., Rachlis A., Stellbrink H. J. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013. № 381. P. 735–743. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61853-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61853-4).
366. Railsback S. F., Grimm V. Agent-based and individual-based modeling: a practical introduction. *Princeton: Princeton University Press*. 2011. 352 p.
367. Rayment M. HIV testing in non-traditional settings—the HINTS study: a multi-centre observational study of feasibility and acceptability / M. Rayment, A. Thornton, S. Mandalia [et al.]. *PLoS ONE*. 2012. № 7 (6). P. e39530.
368. Roberts M. S., Smith K. J. Decision Modeling. *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice*. 2016. P. 17.

369. Robilotti E., Deresinski S., Pinsky B. A. Norovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2015. № 28. P. 134–164.
370. Rogo L. D., Mokhtari-Azad T., Kabir M. H. Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol.* 2014. № 58. P. 199–213.
371. Roman E. Using A Transmission Dynamic Model Of Rotavirus Infection To Determine The Cost-Effectiveness Of Rotavirus Vaccination In Bangladesh. 2015. URL: <http://elischolar.library.yale.edu/ysphddl/1072>.
372. Ropero-Álvarez A. M. Influenza vaccination in the Americas: Progress and challenges after the 2009 A (H1N1) influenza pandemic / A. M. Ropero-Álvarez, N. El Omeiri [et al.]. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2016. № 12 (8). P. 2206–2214.
373. Routine HIV Testing among Hospitalized Patients in Argentina. Is It Time for a Policy Change? / M. E. Socias, L. Hermida, M. Singman [et al.]. *PLoS ONE.* № 213.8 (7). P. e69517. URL: DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069517>.
374. Routine opt-out rapid HIV screening and detection of HIV infection in emergency department patients / J. S. Haukoos, E. Hopkins, A. A. Conroy [et al.]. *JAMA.* 2010. № 304 (3). P. 284–292.
375. Roy S., Hossain M. [et al.]. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008. Vol. 336 (7638). P. 266–268.
376. Rozenbaum M. H., Hak E., Wilschut J. C. Updating the costeffectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands. *Value in Health.* 2010. № 13. P. 439.
377. Satterfield B. A., Dawes B. E., Milligan G. N. Status of vaccine research and development of vaccines for Nipah virus: prepared for WHO PD-VAC July 30, 2015. *Vaccine.* 2016. URL: [ttp://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.075](http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.075).
378. Screaton G., Mongkolsapaya J. [et al.]. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. *Nat Rev Immunol.* 2015. № 15. P. 745–759.
379. Seasonal effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccine / J. R. Chung, B. Flannery [et al.]. *Pediatrics.* 2016. Vol. 137. № 2. P. e20153279.
380. Shanmathi N., Jagannath M. Real-time Decision Support System for Pharmaceutical Applications. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2018. Vol. 11. № 11. P. 4929–4933.
381. Shillcutt S. Cost-effectiveness of malaria diagnostic methods in sub-Saharan Africa in an era of combination therapy / S. Shillcutt, C. Morel, C. Goodman [et al.]. *Bull World Health Organ.* 2008. Vol. 86. P. 101–110.

382. Shuaib W., Stanazai H., Abazid A. G. The reemergence of Zika virus: a review on pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Am J Med.* 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.027>.

383. Siebert U. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force–3 *Medical Decision Making.* 2012. Vol. 32. № 5. P. 690–700.

384. Simonsen L., Taylor, R. J., Young-Xu Y. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio.* 2011. Vol. 2. № 1. P. e00309–10.

385. Singh B., Huang H.-C., Morton D. P. Optimizing distribution of pandemic influenza antiviral drugs. *Emerging infectious diseases.* 2015. Vol. 21. № 2. P. 251.

386. Sintchenko V. Treat or test first? Decision analysis of empirical antiviral treatment of influenza virus infection versus treatment based on rapid test results. *Journal of clinical virology.* 2002. Vol. 25. № 1. P. 15–21.

387. Smither S. J., Eastaugh L. S., Steward J. A. Post-exposure efficacy of oral T-705 (favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res.* 2011. № 104. P. 153–155.

388. Song H. O., Kim J. H., Ryu H. S. Polymeric labchip real-time PCR as a point-of-care-potential diagnostic tool for rapid detection of Influenza A/H1N1 virus in human clinical specimens. *PLOS One.* 2012. № 7 (12). P. e53325.

389. Spinillo A., Gardella B., Roccio M. Untypable human papillomavirus infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia among women with abnormal cervical cytology. *Journal of medical virology.* 2014. Vol. 86. № 7. P. 1145–1152.

390. Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination / B. Bankamp, C. Hickman, J. P. Icenogle [et al.]. *Current opinion in virology.* 2019. № 34. P. 110–116.

391. Suthar M. S., Diamond M. S., Gale M. West Nile virus infection and immunity. *Nat Rev Microbiol.* 2014. № 11. P. 115–128.

392. Suthar M. S., Pulendran B. Systems analysis of West Nile virus infection. *Curr Opin Virol.* 2014. № 6. P. 70–75.

393. Szpara M. L., Parsons L., Enquist L. W. Sequence variability in clinical and laboratory isolates of herpes simplex virus 1 reveals new mutations. *Journal of Virology*. 2010. № 8. P. 5303–5313.

394. Tate J. E., Patel M. M., Cortese M. M. Remaining issues and challenges for rotavirus vaccine in preventing global childhood diarrheal morbidity and mortality. *Expert review of vaccines*. 2012. Vol. 11. № 2. P. 211–220.

395. Teytelman A., Larson R. C. Modeling influenza progression within a continuous-attribute heterogeneous population. *European Journal of Operational Research*. 2012. Vol. 220. № 1. P. 238–250.

396. The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996–2011: a population-based retrospective cohort study / B. Nosyk, J. S. G. Montaner, G. Colley [et al.]. *Lancet Infect Dis*. 2013. № 3099 (13). P. 1–10.

397. The global polio eradication initiative: progress, lessons learned, and polio legacy transition planning / S. L. Cochi, L. Hegg, A. Kaur [et al.]. *Health Affairs*. 2016. № 35 (2). P. 277–283.

398. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection / E. M. Gardner, M. P. McLees, J. F. Steiner [et al.]. *Clin Infect Dis*. 2011. № 52 (6). P. 793–800.

399. To test or to treat? An analysis of influenza testing and antiviral treatment strategies using economic computer modeling / B. Y. Lee, S. M. McGlone, R. R. Bailey [et al.]. *PloS one*. 2010. Vol. 5. № 6. P. e11284.

400. Towers S., Feng Z. Pandemic H1N1 influenza: predicting the course of a pandemic and assessing the efficacy of the planned vaccination programme in the United States. *Eurosurveillance*. 2009. Vol. 14. № 41. P. 19358.

401. Treatment as prevention: preparing the way / B. Williams, R. Wood, V. Dukay [et al.]. *J Int AIDS Soc*. 2011. № 14. Sup. 1. P. S6.

402. Type-Specific Duration of Human Papillomavirus Infection: Implications for Human Papillomavirus Screening and Vaccination / H. Trottier, S. Mahmud, J. C. M. Prado [et al.]. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008. № 197 (10). P. 1436–1447.

403. Unger C. C. Treating diarrheal disease in children under five: the global. *Archives of disease in childhood*. 2014. P. 273.

404. UNICEF ChildInfo. Diarrhoea. 2013. URL: <http://www.childinfo.org/diarrhoea.html>.
405. Using ontological knowledge about active pharmaceutical ingredients for a decision support system in medical cancer therapy / C. Beierle, L. Eisele, G. Kern-Isberner [et al.]. *Joint German. Austrian Conference on Artificial Intelligence (Künstliche Intelligenz)*. Springer, Cham. 2016. P. 119–125.
406. Valuing health for regulatory cost-effectiveness analysis. *Institute of Medicine*. Washington DC: The National Academies Press, 2006. URL: <https://doi.org/10.17226/11534>.
407. Van Effeltre T. A., Soriano-Gabarro M., Debrus S. A Mathematical model of the indirect effects of rotavirus vaccination. *Epidemiol Infect.* 2010. № 38. P. 884–897.
408. Van Herp M. Favipiravir, Declerck H., Decroo T. A prophylactic treatment for Ebola contacts? *Lancet*. 2015. № 385. P. 2350.
409. Vandergeeten C., Fromentin R., Merlini E. Cross-clade ultrasensitive PCR-based assays to measure HIV persistence in large-cohort studies. *Journal of Virology*. 2014. № 88 (21). P. 12385–12396.
410. Vannice K. S., Durbin A., Hombach J. Status of vaccine research and development of vaccines for dengue. *Vaccine*. 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.073>.
411. Velasco R. P. Systematic review of economic evaluations of preparedness strategies and interventions against influenza pandemics. *PloS one*. 2012. Vol. 7. № 2. P. e30333.
412. Viasus D. Community-acquired pneumonia during the first post-pandemic influenza season: a prospective, multicentre cohort study. *J. Infect.* 2013. Vol. 67. Sup. 3. P. 185–193.
413. Vazel, A. A., Lysenko G. V. Comparative analysis of the treatment of inpatients with community-acquired pneumonia and its different outcomes. *Klin. Med.* 2013. Vol. 91. Sup. 3. P. 41–44.
414. Wang F., Lu L., Yu C. Development of a novel DNA sequencing method not only for Hepatitis B virus genotyping but also for drug resistant mutation detection. *BMC Med Genomics*. 2013. № 6 (1). P. 15.

415. Watanabe A., Chang S. C., Kim M. J. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2010. № 51. P. 1167–1175.
416. Weiss R. A., Esparza J. The prevention and eradication of smallpox: a commentary on Sloane (1755) ‘An account of inoculation’. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015. Vol. 370. № 1666. P. 20140378.
417. Wensing A. M., Calvez V., Gunthard H. F. 2015 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2015. № 23. P. 132–141.
418. Werner M., Brooks S.H., Wette R. Strategy for cost-effective laboratory testing. *Human Pathol*. 1973. № 4. P. 17–30.
419. Wilhelmus K. R. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. № 8. P. 2898.
420. Wong G., Kobinger G. P. Backs against the wall: novel and existing strategies used during the 2014-2015 Ebola virus outbreak. *Clin Microbiol Rev*. 2015. № 28. P. 593–601.
421. Wong S. S., Webby R. J. Traditional and new influenza. *Clin Microbiol Rev*. 2013. № 26. P. 476–492.
422. Woolhouse M., Scott F., Hudson Z. Human viruses: discovery and emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012. № 367. P. 2864–2871.
423. World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013 / J. E. Tate, A. H. Burton, C. Boschi-Pinto [et al.]. *Clin Infect Dis*. 2016. № 62. Sup. 2. P. S96–S105.
424. Wunderink R. G., Waterer G. W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014. № 370. P. 543.
425. Wyrwich K. W. Community-acquired pneumonia: symptoms and burden of illness at diagnosis among US adults aged 50 years and older. *Patient*. 2013. Vol. 6. Suppl. 2. P. 125–134.
426. Xie X., Zou J., Wang Q. Y. Targeting dengue virus NS4B protein for drug discovery. *Antiviral Res*. 2015. № 118. P. 39–45.

427. Xue Y., Kristiansen S., de Blasio B. F. Modeling the cost of influenza: the impact of missing costs of unreported complications and sick leave. *BMC Public Health*. 2010. Vol. 10. № 1. P. 724.

428. Yagudina R. I., Serpik V. G. Methodological issues of pharmacoeconomic modeling. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2016. Vol. 4. № 1. P. 13–18.

429. Yamin D., Atkins K. E., Remy V. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in France-accounting for indirect protection. *Value in health*. 2016. Vol. 19. № 6. P. 811–819.

430. Yarmand H., Ivy J. S., Roberts S. D. Cost-effectiveness analysis of vaccination and self-isolation in case of H1N1. *Proceedings of the Winter Simulation Conference*. 2010. P. 2199–2210.

431. Yoo J. W., Choi S. H., Huh J. W. Peramivir is as effective as oral oseltamivir in the treatment of severe seasonal influenza. *J Med Virol*. 2015. № 87. P. 1649–1655.

432. Yoshikawa T., Kawamura Y., Ohashi M. Universal varicella vaccine immunization in Japan. *Vaccine*. 2016. № 34. P. 1965–1970.

433. Zaffran M. The polio endgame: securing a world free of all polioviruses. *The Lancet*. 2018. Vol. 391. № 10115. P. 11–13.

434. Zerhouni E. GAVI, the vaccine alliance. *Cell*. 2019. Vol. 179. № 1. P. 13–17.

435. Zheng Y., Pan F., Sorensen S. Modeling treatment sequences in pharmacoeconomic models. *Pharmacoeconomics*. 2017. Vol. 35. № 1. P. 15–24.

436. Zhi X., Deng M., Yang H. A novel HBV genotypes detecting system combined with microfluidic chip, loop-mediated isothermal amplification and GMR sensors. *Biosensors and Bioelectronics*. 2014. № 54. P. 372–377.

ДОДАТКИ

Список публікацій здобувача**Статті у наукових фахових виданнях України**

1. Соловійов 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. Соловійов 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., Соловійов 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. Соловійов 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. Соловійов 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., Соловійов 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., Соловійов 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 – розроблення аналітичної моделі оптимального забезпечення грипозними вакцинами, написання статті).

8. Соловійов 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 – розроблення аналітичної моделі, оформлення статті).

9. Соловійов 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 – розроблення та реалізація інформаційної технології, написання статті).

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

12. Соловійов 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 подання функцій ефективності комбінованої стратегії діагностичного скринінгу, написання статті).

13. Соловйов С.О., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В., Олійник О.А. Формування методології фармакоекономічного аналізу стратегій скринінгу патологій-предикторів раку шийки матки. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. № 44 (2). С. 328–335. (Особистий внесок – обґрунтування методології проведення фармакоекономічного 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. *Фармацевтичн. часопис*. 2018. № 2. С. 96–101. doi: 10.11603/2312-0967.2018.2.9004. (Особистий внесок – обґрунтування ролі повторних випадків у фармакоекономічному аналізі вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції, написання статті).

15. Соловйов С.О., Дзюблик І.В. Етапи фармакоекономічного 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 – розроблення алгоритму фармакоекономічного 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. *Фармацевтичн. журн*. 2018. № 5–6. С. 97–104. doi: 10.32352/0367-3057.5-6.18.8. (Особистий внесок – розроблення 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. *Фармацевтичн. 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., Соловійов С.О., Лелека М.В., Артемчук О.О. Фармакоєкономічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу. *Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2019. № 34. С. 262–271. (Особистий внесок – обґрунтування, розроблення та аналіз фармакоєкономічної моделі вакцинопрофілактики грипу, написання статті).

20. Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Концептуальні основи фармакоєкономічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. *Фармацевтичн. журн.* 2019. Т. 74. № 5. С. 35–43. doi: 10.32352/0367-3057.5.19.04. (Особистий внесок – розроблення 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. *Фармацевтичн. 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 – розроблення 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 протівірусних препаратів. *Фармацевтичн. 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 – розроблення 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 – розроблення 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 фармакоєкономічного 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 – розроблення 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. Pharmaco-economic and epidemiological bases of optimal rotavirus vaccine supply for Ukrainian population. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. № 7. P. 1274–1280. (Особистий внесок – фармако-економічне дослідження вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції, написання статті).

31. Hakim M.S., Soloviov S.O., Nirwati H., Soenarto Y., Dziublyk I.V., Leleka M.V., Trokhymchuk V.V. Pharmaco-economic 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 – фармако-економічне 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 – фармако-економічне дослідження включення рекомбінантного інтерферону у формі супозиторіїв в комплексну фармакотерапію новонароджених з підозрою на РВІ, оформлення статті).

Статті в інших наукових виданнях України

33. Дзюблик Я.О., Соловійов 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., Соловійов С.О., Дзюблик І.В. Грип і пневмонія: як вони пов'язані. *Здоров'я суспільства*. 2013. № 2. С. 52–56. (Особистий внесок – обґрунтування та розроблення 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 фармаоекономічних 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 респіраторних вірусних інфекцій людини. *Управляющие системы и машины*. 2014. № 3. С. 49–58. (Особистий внесок – обґрунтування методу фармаоекономічного дослідження, розроблення 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. Фармаоекономічний аналіз стратегій діагностики гострих вірусних інфекцій: операційні характеристики, методи та приклад оцінки. *Інфекц. хвороби*. 2016. № 1. С. 62–72. doi: 10.11603/1681-2727.2016.1.5963. (Особистий внесок – обґрунтування та розроблення методу фармаоекономічного 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. *Інфекц. 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 розроблення моделі епідемічного процесу ротавірусної інфекції, написання статті*).

42. Дзюблик О.Я., Дзюблик І.В., Соловйов С.О., Капітан Г.Б., Мухін О.О. Фармакоеконімічна доцільність застосування противірусної терапії у комплексному лікуванні хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію середньотяжкого перебігу. *Укр. пульмонологічн. журн.* 2019. № 4. С. 11–17. doi: 10.31215/2306-4927-2019-106-4-11-17. (*Особистий внесок – проведення фармакоеконімічного дослідження включення вітаглутаму в 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. Дзюблик І.В., Соловйов С.О., Кукало О.В., Ковалюк О.В., Соломко Ю.О. Фармакоеконімічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2016. 35 с. (*Особистий внесок – участь у написанні 3, 4, 5 розділів*).

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

Продовж. дод. А

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 [Текст] / Трохименко О.П., Дзюблик І.В., Ковалюк О.В.; заявник Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. – № u201805194; заявл. 11.05.2018; опубл. 25.03.2019, Бюл. № 6, 2018 р. (*Особистий внесок – обґрунтування та розроблення 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, розроблення 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. Соловійов, 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 *XXI International conference "Problems of decision making under uncertainties" (PDMU-2013): ABSTRACTS*, Східниця, 13–17 травня 2013 р., Київ: КНУ ім. 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 Pharmacoepidemiology. P. 166.

64. Soloviov S., Mokhort H., Kovaliuk 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. *VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молекулярная диагностика-2014»: сб. тр.* [под ред. В.И. Покровского]. Москва: ООО «Издательство МБА», 2014. Т. 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., Dziublyk 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., Kovaliuk O., Kondratyuk V., Dziublyk 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.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях, конгресах та симпозіумах різного рівня:

Продовж. дод. А

1. XXI Міжнародна конференція «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності» (Східниця, 2013).
2. VII Міжнародна конференція «Біоресурси та віруси» (Київ, 2013).
3. 63-та щорічна зустріч Американського товариства тропічної медицини та гігієни (Новий Орлеан, 2014).
4. II Міжнародна наукова конференція «Сучасні проблеми управління: економіка, освіта, охорона здоров'я та фармація» (Ополе, 2014).
5. 19-й Конгрес Азійсько-тихоокеанського товариства респіраторної медицини (Балі, 2014).
6. 16-й Міжнародний конгрес з інфекційних захворювань (Кейптаун, 2014).
7. 22-й Міжнародний конгрес з клінічної хімії та лабораторної медицини (Стамбул, 2014).
8. VIII Всеросійська науково-практична конференція з міжнародною участю «Молекулярна діагностика - 2014» (Москва, 2014).
9. 18-й щорічний європейський конгрес Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (Мілан, 2015).
10. 20-й Конгрес Азійсько-тихоокеанського товариства респіраторної медицини (Куала-Лумпур, 2015).
11. 9-та Азійська конференція з фармакоепідеміології Міжнародного товариства фармакоепідеміології (Бангкок, 2015).
12. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, приурочена до 130-річчя із дня його народження «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (Київ, 2017).
13. Перша науково-практична конференція з міжнародною участю «Заклади охорони здоров'я і виробники лікарських засобів: ефективне співробітництво у процесі медикаментозного забезпечення населення України» (Київ, 2017).
14. Міжнародна конференція НерHIV2017: «ВІЛ та віруси гепатиту: Проблеми своєчасного виявлення і лікування» (Валлетта, 2017).

Продовж. дод. А

15. Регіональний науковий симпозіум у межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки «Програми залучення до спільної біологічної діяльності» (Київ, 2017).
16. 3-й щорічний регіональний науковий симпозіум у межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки Програми зменшення біологічної загрози в Україні (Київ, 2018).
17. Друга науково-практична конференція «Заклади охорони здоров'я і виробники лікарських засобів: ефективне співробітництво у процесі медикаментозного забезпечення населення України» (Київ, 2018).
18. Четвертий щорічний регіональний науковий симпозіум у межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки Програми зменшення біологічної загрози в Україні (Київ, 2019).
19. Науково-практична конференція «Забезпечення якості лікарських засобів: регуляторні вимоги і чинні стандарти» (Київ, 2019).
20. Третя конференція за міжнародною участю «Заклади охорони здоров'я і виробники лікарських засобів: ефективне співробітництво у процесі медикаментозного забезпечення населення України» (Київ, 2019).

Додаток Б



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117349** (13) **U**

(51) МПК

G06K 9/46 (2006.01)**H04N 1/409** (2006.01)**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

| | |
|---|---|
| (21) Номер заявки: u 2016 13520 | (72) Винахідник(и): Трохименко Олена Петрівна (UA), Кунашев Дмитро Ігоревич (UA), Соловійов Сергій Олександрович (UA), Дзюблик Ірина Володимирівна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 28.12.2016 | (73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.06.2017 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.06.2017, Бюл.№ 12 | |

(54) СПОСІБ КОМП'ЮТЕРНОЇ ОБРОБКИ І АНАЛІЗУ МІКРОСКОПІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ СУБСТРАТЗАЛЕЖНИХ КЛІТИННИХ СИСТЕМ IN VITRO**(57) Реферат:**

Спосіб комп'ютерної обробки та аналізу мікроскопічних зображень субстратзалежних клітинних систем in vitro включає створення бази цифрових зображень клітин, одержаних за однакових умов зйомки для всіх випадків, обробку кожного зображення методом бінаризації за Оцу, інвертування зображення, виокремлення цифрових даних щодо контурів клітин, позбавлення шуму методами ерозії, дилатації, морфологічного відкриття та закриття та формування на їх основі єдиної бази для аналізу статистичними методами, на основі яких комп'ютерна програма приймає рішення про відмінність декількох баз даних з виборками, або приналежність вхідного зображення до однієї з існуючих у програмі бази. Під час зйомки нативного препарату встановлюють високу яскравість підсвітлення, конфігурування зображення проводять з допомогою підпрограми конвертування. Отримані дані за інструкцією завантажують у програму, яка визначає ряд параметрів, на основі яких обчислюють питому вагу достовірності одержаних даних за відповідними показниками, що відрізняються від граничного значення 0,05 для різних культур і їх станів.

UA 117349 U

Продовж. дод. Б

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО
про реєстрацію авторського права на твір

№ 79687

Комп'ютерна програма "Епідеміологічний аналіз вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції" ("Ротавірусна інфекція")
(вид, назва твору)

Автор(и) Соловійов Сергій Олександрович, Курсенко Леонід Олексійович, Бантурка Олена Іванівна, Дзюблик Ірина Володимирівна
(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 08.06.2018



Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України **О. Ю. Перевезенцев**

ЛК «Україна». Зам. 18-2001. 2008 р. 1 кв.

Продовж. дод. Б

УКРАЇНА



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ

СВІДОЦТВО
про реєстрацію авторського права на твір

№ 54807

Комп'ютерна програма "Фармакоеконімічний аналіз стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій"

(вид, назва твору)

Автор(и) Соловійов Сергій Олександрович, Собков Андрій Володимирович, Дзюблик Ярослав Олександрович, Гальчинський Леонід Юрійович, Дзюблик Ірина Володимирівна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 16.05.2014



Голова Державної служби інтелектуальної власності України
М.В. Ковіня



Продовж. дод. Б

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО
про реєстрацію авторського права на твір

№ 79686

Комп'ютерна програма "Клініко-фармацевтичний менеджмент вірусних інфекцій"

(вид, назва твору)

Автор(и) Соловійов Сергій Олександрович, Іванов Микола Олександрович,
Бандурка Олена Іванівна, Дзюблик Ірина Володимирівна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 08.06.2018



Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України **О. Ю. Перевезенцев**

ПК «Україна». Зам. 10-2001. 2008 р. 1 кс.

Додаток В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Державного підприємства
«Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України»
Т.М.Думенко
02 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Теоретико-методологічні аспекти визначення корисності та практичні приклади проведення фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики та профілактики вірусних інфекцій на основі запропонованих математичних методів та моделей.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, професор Трохимчук В.В., професор Заліська О.М., к.фарм.н. Пиняшко О.Б., к.б.н. Соловійов С.О., доцент Ковалюк О.В., к.м.н. , Соломко Ю.О., професор Дзюблик І.В., доцент Кукало О.В., Мальчиков В.В., О.І. Бандурка, Г.А. Басалик, С.О. Дедюк, М.В. Віщичук

3. Джерело інформації:

- Соловійов С.О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Фармацевтичний журнал. 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04

- 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

- Моделі та методи фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. - Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. -172 с.

- Регстр. № 186/3/16 Україна. Фармакоеконімічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. / І.В. Дзюблик, С.О. Соловійов, 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. З, 2017. 177-178.

4. Впроваджено : Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення оцінки нових технологій в охороні здоров'я

5. Термін впровадження : 01.03 - 31.12 20__ р.

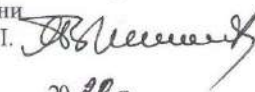
6. Ефективність впровадження: Результати дослідження операційних характеристик діагностичних тестів, методологія фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики та профілактики вірусних інфекцій на основі запропонованих математичних методів та моделей та проведення розроблених інформаційно-комп'ютерних технологій.

Відповідальний за впровадження:

Ковалюк О.В.

Дзюблик І.В.

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРЖЕНО
 директор ДУ "Національний інститут
 фізіотрипії, пульмонології
 імені Ф. Яновського НАМН України"
 академік НАМН України
 професор Дещенко Ю.І. 
 « 13 » 01 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Запропонована методологія визначення фармакоекономічних критеріїв включення етіотропної фармакотерапії в існуючі клінічні протоколи лікування негоспітальних пневмоній*

2. Установа, її адреса, виконавці: *Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., професор Дзюблик О.Я., к.б.н. Соловійов С.О., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалок О.В., М.О. Іванов, О.І. Бандурка, Г.О. Сахно.*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, професор Заліська О.М.

3. Джерело інформації:

- *Дзюблик О. Я., Дзюблик І. В., Соловійов 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*

- *Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. Фармацевтичний журнал. 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09*

- *Соловійов 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. Анналі Мечниковського інституту. 2016. № 4. С. 18-26.*

- *Соловійов С.О. Концепція системи підтримки прийняття рішень в клініко-фармацевтичному менеджменті негоспітальних пневмоній вірусно-бактеріальної етіології. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2015. №24 (1). С. 567-574.*

- *Соловійов С.О. Інформаційно-комп'ютерні технології в клініко-фармацевтичному менеджменті вірусно-бактеріальних пневмоній. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018. №. 30. С. 100-108.*

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

4. Впроваджено: *Результати наукових досліджень використані відділенням технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ "Національний інститут фізіотрипії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України" при формуванні методології фармакоекономічного обґрунтування схем фармакотерапії негоспітальних пневмоній*

5. Термін впровадження: *01.02-31.12 20 20 р.*

6. Ефективність впровадження: *Оптимізація терапевтичних схем для пацієнтів з негоспітальними пневмоніями вірусно-бактеріальної етіології.*

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням
 технологій лікування НЗЛ
 д.м.н., професор



О.Я. Дзюблик

Продовж. дод. В



ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор
Тернопільського обласного
виробничо-торгового аптечного об'єднання

[Signature] Н.В. Марків
«30» червня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Запропонована методологія, що ґрунтується на методах фармакоекономічного аналізу, дозволяє визначити критичний рівень поширеності вірусної інфекції, який в порівнянні з існуючим рівнем є критерієм включення етіотропної фармакотерапії в існуючі клінічні протоколи*

2. Установа, її адреса, виконавці: *Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., к.м.н. Дзюблик Я.О., магістри Сахно Г.О., Собков А.В., Гальчинський Л.Ю., Вінничук М.В., Бандурка О.І., Іванов М.О.*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, д.фарм.н., професор Заліська О.М.

3. Джерело інформації:

- Соловійов 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 інституту.* - 2016-. № 4. -С. 18-26.
- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал.* 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09
- А.с. 79686 Україна. Комп'ютерна програма «Клініко-фармацевтичний менеджмент вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, М.О. Іванов, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик. 79686; опубл. 08.06.2018.

4. Впроваджено: *Результати наукових досліджень використані підприємством при формуванні методичного забезпечення Тернопільського обласного виробничо-торгового аптечного об'єднання.*

5. Термін впровадження : *протягом року*

6. Ефективність впровадження: *Оптимізація терапевтичної схеми для пацієнта з підозрою на гостре вірусне захворювання залежно від існуючого рівня поширеності такого захворювання (В00-В02, J00-J22 та інші за МКХ-10) серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами, а також вартості захворювання, залежно від обраної стратегії фармакотерапії.*

Відповідальний за впровадження:

Старший провізор Тернопільського ОВТ аптечного об'єднання

М.В. Гінка

Продовж. дод. В

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І.Пирогова
доктор медичних наук, професор
Власенко О.В.
« 12 » жовтня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Теоретико-методологічні аспекти визначення технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій на основі запропонованих математичних методів та моделей та практичні приклади проведення фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., д.фарм.н., професор Трохимчук В.В., к.б.н. Трохименко О.П., ст. викладач Мальчиков В.В., к.м.н., доцент Ковалюк О.В., д.м.н., професор Дзюблик І.В., к.м.н., доцент Кукало О.В., к.м.н. Соломко Ю.О.

3. Джерело інформації:

- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Концептуальні основи фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Фармацевтичний журнал. 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04
- Дзюблик І.В. Культура клітин у медичній вірусології: навчально-методичний посібник / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Соловійов С.О. - Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015. - 144 с.
- Реєстр. № 186/3/16 Україна. Фармакоеконімічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. / І.В. Дзюблик, С.О. Соловійов, 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. 177-178.
- Фармакоеконімічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Кукало О.В., Ковалюк О.В., Соломко Ю.О. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2016. 35 с.
- Моделі та методи фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. - Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. -172 с.

4. Впроваджено : Результати наукових досліджень використані кафедрою організації і економіки при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін передатестаційних циклів, циклів стажування та вторинної спеціалізації для провізорів за спеціальностями «Організація та управління фармацією», «Загальна фармація» та впроваджені у лекційний курс дисципліни «Управління економіка фармації»

5. Термін впровадження : грудень 2019 р. – січень 2020 р.

6. Ефективність впровадження: Результати дослідження операційних характеристик ефективності діагностичних тестів, методологія визначення на основі запропонованих математичних методів та моделей та проведення фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій з використанням інформаційно-комп'ютерної технології.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри протокол № 16 від «12» 03, 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації,
доктор фармацевтичних наук, доцент

Кривов'яз О.В.

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Вінницького національного
 медичного університету ім. М.І.Пирогова
 доктор медичних наук, професор
 Власенко О.В.
 20/19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: запропонована методологія, що ґрунтується на методах фармакоеконімічного аналізу, дозволяє визначити критичний рівень поширеності вірусної інфекції, який в порівнянні з існуючим рівнем є критерієм включення етіотропної терапії в існуючі клінічні протоколи

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., к.м.н. Дзюблик Я.О., магістри Сахно Г.О., Собков А.В., Гальчинський Л.Ю., Вінничук М.В., Бандурка О.І.;

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоеконіміки, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, д.фарм.н., професор Заліська О.М.

3. Джерело інформації: Соловійов С. О., Дзюблик І. В., Заліська О. М., Сахно Г. О. Аналітичне обґрунтування включення протівірусного препарату в схему лікування пацієнтів з підозрою на гостре вірусне захворювання. *Аннали Мечниковського інституту.* - 2016-. № 4. -С. 18-26.

- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування протівірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал.* 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09

- Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення очікуваної корисності діагностичних технологій для етіологічної діагностики вірусних інфекцій [Текст] / Трохименко О.П., Дзюблик І.В., Ковалюк О.В.; заявник Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – № u201805194; заявл. 11.05.2018; опубл. 25.03.2019, Бюл. № 6, 2018 р.

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

- А.с. 79685 Україна. Комп'ютерна програма «Фармакоеконімічний аналіз технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, М.В. Вінничук, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик, 79685; опубл. 08.06.2018.

4. Впроваджено: Результати наукових досліджень використані кафедрою організації і економіки при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін передатестаційних циклів, циклів стажування та вторинної спеціалізації для провізорів за спеціальностями «Організація та управління фармацією», «Загальна фармація» та впроваджені у лекційний курс дисципліни «Управління економіка фармації»

5. Термін впровадження : вересень – грудень 2019 р.

6. Ефективність впровадження: Вибір оптимальної терапевтичної схеми для пацієнта з підозрою на гостре вірусне захворювання залежить від існуючого рівня поширеності такого захворювання (В00-В02, J00-J22 та інші за МКХ-10) серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами, а також вартості захворювання, залежно від обраної стратегії терапії.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри протокол № 16 від «12» 03. 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації,
 доктор фармацевтичних наук, доцент



Кривов'яз О.В.

Продовж. дод. В



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 проф. Крутських Т.В.
 « 03 » 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Запропонована методологія, що ґрунтується на методах фармакоекономічного аналізу, дозволяє визначити критичний рівень поширеності вірусної інфекції, який в порівнянні з існуючим рівнем є критерієм включення етіотропної терапії в існуючі клінічні протоколи

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., к.м.н. Дзюблик Я.О., магістри Сахно Г.О., Собков А.В., Гальчинський Л.Ю., Вінничук М.В., Бандурка О.І.;

3. Джерело інформації: Соловійов 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 інституту.* - 2016-. № 4. -С. 18-26.

- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал.* 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09

- Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення очікуваної корисності 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; заявл. 11.05.2018; опубл. 25.03.2019, Бюл. № 6, 2018 р.

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

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

4. Впроваджено: Результати наукових досліджень використані кафедрою організації та економіки фармації при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін «Організація та економіка фармації», «Оцінка технологій охорони здоров'я»

5. Термін впровадження : 03.03-31.12.20 20 р.

6. Ефективність впровадження: Вибір оптимальної терапевтичної схеми для пацієнта з підозрою на гостре вірусне захворювання залежить від існуючого рівня поширеності такого захворювання (B00-B02, J00-J22 та інші за МКХ-10) серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами, а також вартості захворювання, залежно від обраної стратегії терапії.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри організації та економіки фармації
 Національного фармацевтичного університету,
 доктор фармацевтичних наук, професор

А.С. Немченко

Продовж. дод. В



ЗАТВЕРДЖУЮ

професор, директор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 проф. Крутських Т.В.

« 03 » 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Теоретико-методологічні аспекти визначення технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій на основі запропонованих математичних методів та моделей, а також практичні приклади проведення фармакоеконічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., д.фарм.н., професор Трохимчук В.В., к.б.н.Трохименко О.П., ст. викладач Мальчиков В.В., к.м.н., доцент Ковалюк О.В., д.м.н., професор Дзюблик І.В., к.м.н., доцент Кукало О.В., к.м.н. Соломко Ю.О.

3. Джерело інформації:

- Соловійов С.О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоеконічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Фармацевтичний журнал. 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04

- Дзюблик І.В. Культура клітин у медичній вірусології: навчально-методичний посібник / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Соловійов С.О. - Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015. - 144 с.

- Реєстр. № 186/3/16 Україна. Фармакоеконічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. / І.В. Дзюблик, С.О. Соловійов, 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. 177-178.

- Фармакоеконічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Кукало О.В., Ковалюк О.В., Соломко Ю.О. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2016. 35 с.

- Моделі та методи фармакоеконічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. -Київ: КПП імені Ігоря Сікорського, 2019. -172 с.

4. Впроваджено : Результати наукових досліджень використані кафедрою організації та економіки фармації при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін «Організація та економіка фармації», «Оцінка технологій охорони здоров'я»

5. Термін впровадження : 02.03 - 31.12 20 20 р.

6. Ефективність впровадження: Результати дослідження операційних характеристик ефективності діагностичних тестів, методологія визначення на основі запропонованих математичних методів та моделей та проведення фармакоеконічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій з використанням інформаційно-комп'ютерної технології.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри організації та економіки фармації
 Національного фармацевтичного університету,
 доктор фармацевтичних наук, професор

А.С. Немченко

Продовж. дод. В



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор УжНУ, професор

О.Г.Сливка

2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Запропонована методологія, що ґрунтується на методах фармакоекономічного аналізу, дозволяє визначити критичний рівень поширеності вірусної інфекції, який в порівнянні з існуючим рівнем є критерієм включення етіотропної фармакотерапії в існуючі клінічні протоколи

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., Сахно Г.О., Собков А.В., Гальчинський Л.Ю., Вінничук М.В., Бандурка О.І., Іванов М.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, д.фарм.н., професор Заліська О.М.

3. Джерело інформації:

- Соловійов 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 інституту.* - 2016-. № 4. -С. 18-26.

- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал.* 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09

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

4. Впроваджено: Результати наукових досліджень використані на кафедрі наук про здоров'я при формуванні методичного забезпечення навчального процесу.

5. Термін впровадження: *лютий - квітень 2020р.*

6. Ефективність впровадження: Оптимізація терапевтичної схеми для пацієнта з підозрою на гостре вірусне захворювання залежно від існуючого рівня поширеності такого захворювання (В00-В02, J00-J22 та інші за МКХ-10) серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами, а також вартості захворювання, залежно від обраної стратегії фармакотерапії.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри, проф.

Г.О.Слабкий

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. ректора Харківської медичної
академії післядипломної освіти
проф. В.Г. Марченко

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Теоретико-методологічні аспекти визначення технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій на основі запропонованих математичних методів та моделей та практичні приклади проведення фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., д.фарм.н., професор Трохимчук В.В., к.б.н.Трохименко О.П., ст. викладач Мальчиков В.В., к.м.н., доцент Ковалюк О.В., д.м.н., професор Дзюблик І.В., к.м.н., доцент Кукало О.В., к.м.н. Соломко Ю.О.

3. Джерело інформації:

- Соловійов С.О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоекономічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Фармацевтичний журнал. 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04

- Дзюблик І.В. Культура клітин у медичній вірусології: навчально-методичний посібник / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Соловійов С.О. - Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015. - 144 с.

- Реєстр. № 186/3/16 Україна. Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. / І.В. Дзюблик, С.О. Соловійов, 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. 177-178.

- Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Кукало О.В., Ковалюк О.В., Соломко Ю.О. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2016. 35 с.

- Моделі та методи фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. -Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. -172 с.

4. Впроваджено : Результати наукових досліджень використані кафедрою клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін циклів стажування, тематичного удосконалення та інтернатури для провізорів за спеціальністю «Загальна фармація»

5. Термін впровадження : січень-листопад 2020 р.

6. Ефективність, впровадження: подані до впровадження положення науково-методичних рекомендацій використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-освітнього процесу кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної біохімії,
судово-медичної токсикології та фармації ХМАПО,
професор

Журавель І.О.

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. ректора Харківської медичної
академії післядипломної освіти
проф. В.Г. Марченко
« 09 » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Запропонована методологія, що ґрунтується на методах фармакоеконічного аналізу, дозволяє визначити критичний рівень поширеності вірусної інфекції, який в порівнянні з існуючим рівнем є критерієм включення етіотропної терапії в існуючі клінічні протоколи*

2. Установа, її адреса, виконавці: *Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., к.м.н. Дзюблик Я.О., магістри Сахно Г.О., Собков А.В., Гальчинський Л.Ю., Вінничук М.В., Бандурка О.І.;*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоеконіки, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, д.фарм.н., професор Заліська О.М.

3. Джерело інформації: *Соловійов 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 інституту.* - 2016-. № 4. - С. 18-26.*

- *Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал.* 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09*

- *Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення очікуваної користі діагностичних технологій для етіологічної діагностики вірусних інфекцій [Текст] / Трохименко О.П., Дзюблик І.В., Ковалюк О.В.; заявник Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – № и201805194; заявл. 11.05.2018; опубл. 25.03.2019, Бюл. № 6, 2018 р.*

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

- *А.с. 79685 Україна. Комп'ютерна програма «Фармакоеконічний аналіз технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, М.В. Вінничук, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик. 79685; опубл. 08.06.2018.*

4. Впроваджено: *Результати наукових досліджень використані кафедрою клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін циклів стажування, тематичного удосконалення та інтернатури для провізорів за спеціальністю «Загальна фармація»*

5. Термін впровадження: *січень - лютий 2020 р.*

6. Ефективність впровадження: *Надають можливість вибору оптимальної терапевтичної схеми для пацієнта з підозрою на гостре вірусне захворювання залежно від існуючого рівня поширеності захворювання серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами, а також витрат залежно від обраної стратегії терапії.*

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної біохімії,
судово-медичної токсикології та фармації ХМАПО,
професор



Журавель І.О.

Продовж. дод. В



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
Запорізького державного
медичного університету

М. О. Авраменко

02 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Теоретико-методологічні аспекти визначення технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій на основі запропонованих математичних методів та моделей та практичні приклади проведення фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., д.фарм.н., професор Трохимчук В.В., к.б.н.Трохименко О.П., ст. викладач Мальчиков В.В., к.м.н., доцент Ковалюк О.В., д.м.н., професор Дзюблик І.В., к.м.н., доцент Кукало О.В., к.м.н. Соломко Ю.О.

3. Джерело інформації:

- Соловійов С.О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоекономічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Фармацевтичний журнал. 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04

- Дзюблик І.В. Культура клітин у медичній вірусології: навчально-методичний посібник / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Соловійов С.О. - Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015. - 144 с.

- Ресстр. № 186/3/16 Україна. Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. / І.В. Дзюблик, С.О. Соловійов, 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. 177-178.

- Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Кукало О.В., Ковалюк О.В., Соломко Ю.О. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2016. 35 с.

- Моделі та методи фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. -Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. -172 с.

4. Впроваджено : Результати наукових досліджень використані кафедрою організації і економіки при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін передатестаційних циклів, циклів стажування та вторинної спеціалізації для провізорів за спеціальностями «Організація та управління фармацією», «Загальна фармація» та впроваджені у лекційний курс дисципліни «Управління економіка фармації»

5. Термін впровадження : березень 2020 р.

6. Ефективність впровадження: Результати дослідження операційних характеристик ефективності діагностичних тестів, методологія визначення на основі запропонованих математичних методів та моделей та проведення фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій з використанням інформаційно-комп'ютерної технології.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації

Бушуєва І. В.

Продовж. дод. В



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Запорізького державного
медичного університету

М. О. Авраменко

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Запропонована методологія, що ґрунтується на методах фармакоекономічного аналізу, дозволяє визначити критичний рівень поширеності вірусної інфекції, який в порівнянні з існуючим рівнем є критерієм включення етіотропної терапії в існуючі клінічні протоколи

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., к.м.н. Дзюблик Я.О., магістри Сахно Г.О., Собков А.В., Гальчинський Л.Ю., Вінничук М.В., Бандурка О.І.;

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, д.фарм.н., професор Заліська О.М.

3. Джерело інформації: Соловійов 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 інституту.* - 2016. № 4. - С. 18-26.

- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал.* 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09

- Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення очікуваної корисності діагностичних технологій для етіологічної діагностики вірусних інфекцій [Текст] / Трохименко О.П., Дзюблик І.В., Ковалюк О.В.; заявник Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – № u201805194; заявл. 11.05.2018; опубл. 25.03.2019, Бюл. № 6, 2018 р.

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

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

4. Впроваджено: Результати наукових досліджень використані кафедрою організації і економіки при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін передатестаційних циклів, циклів стажування та вторинної спеціалізації для провізорів за спеціальностями «Організація та управління фармацією», «Загальна фармація» та впроваджені у лекційний курс дисципліни «Управління економіка фармації»

5. Термін впровадження: квітень 2020 р.

6. Ефективність впровадження: Вибір оптимальної терапевтичної схеми для пацієнта з підозрою на гостре вірусне захворювання залежить від існуючого рівня поширеності такого захворювання (В00-В02, J00-J22 та інші за МКХ-10) серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами, а також вартості захворювання, залежно від обраної стратегії терапії.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації

Бушусва І. В.

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії,
доктор медичних наук, професор«10» _____ 2020 року
Н. САВИЦЬКИЙ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Теоретико-методологічні аспекти визначення технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій на основі запропонованих математичних методів та моделей та практичні приклади проведення фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., д.фарм.н., професор Трохимчук В.В., к.б.н.Трохименко О.П., ст. викладач Мальчиков В.В., к.м.н., доцент Ковалюк О.В., д.м.н., професор Дзюблик І.В., к.м.н., доценти Кукало О.В., к.м.н. Соломко Ю.О.

3. Джерело інформації:

- Соловійов С.О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоекономічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Фармацевтичний журнал. 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04

- Дзюблик І.В. Культура клітин у медичній вірусології: навчально-методичний посібник / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Соловійов С.О. - Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015. - 144 с.

- Регистр. № 186/3/16 Україна. Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: метод. рек. / І.В. Дзюблик, С.О.Соловійов, 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. З. 2017. 177-178.

- Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Кукало О.В., Ковалюк О.В., Соломко Ю.О. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2016. 35 с.

- Моделі та методи фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. -Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. 172 с.

4. Ким впроваджено: кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.

5. Термін впровадження: 13.01-31.12.2020 р.

6. Ефективність впровадження: Результати дослідження операційних характеристик ефективності діагностичних тестів, методологія визначення на основі запропонованих математичних методів та моделей та проведення фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій з використанням інформаційно-комп'ютерної технології використані в навчальному процесі.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

«10» _____ 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук професор

О.П. ШМАТЕНКО

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Української військово-
 медичної академії
 доктор медичних наук професор

«10»

В. В. САВИЦЬКИЙ

2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Запропонована методологія, що ґрунтується на методах фармакоекономічного аналізу, дозволяє визначити критичний рівень поширеності вірусної інфекції, який в порівнянні з існуючим рівнем є критерієм включення етіотропної терапії в існуючі клінічні протоколи*

2. Установа, її адреса, виконавці: *Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожичська 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловйов С.О., професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., к.м.н. Дзюблик Я.О., магістри Сахно Г.О., Собков А.В., Гальчинський Л.Ю., Вітвичук М.В., Бандурка О.І.;*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, д.фарм.н., професор Заліська О.М.

3. Джерело інформації: *Соловйов С. О., Дзюблик І. В., Заліська О. М., Сахно Г. О. Аналітичне обґрунтування включення протівірусного препарату в схему лікування пацієнтів з підозрою на гостре вірусне захворювання. *Аннали Мечниковського інституту.*- 2016.- № 4. -С. 18-26.*

• *Соловйов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування протівірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал.* 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09*

• *Пат. 132941 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) G06Q 10/00. Спосіб визначення омікуваної користі діагностичних технологій для етіологічної діагностики вірусних інфекцій [Текст] / Трохименко О.П., Дзюблик І.В., Ковалюк О.В.; заявник Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – № u201805194; заявл. 11.05.2018; опубл. 25.03.2019, *Бюл. № 6, 2018 р.**

• *А.с. 54807 Україна. Комп'ютерна програма «Фармакоекономічний аналіз стратегії діагностики респіраторних вірусних інфекцій» / С.О. Соловйов, А.В. Собков, Я.О. Дзюблик, Л.Ю. Гальчинський, І.В. Дзюблик. 54807; опубл. 16.03.2014.*

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

4. Ким впроваджено: *кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.*

5. Термін впровадження: *13.01-31.12.2020 р.*

6. Ефективність впровадження: *Вибір оптимальної терапевтичної схеми для пацієнта з підозрою на гостре вірусне захворювання залежить від існуючого рівня поширеності такого захворювання (В00-В02, J00-J22 та інші за МКХ-10) серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами, а також вартості захворювання, залежно від обраної стратегії терапії використані в навчальному процесі.*

7. Зауваження та пропозиції: *немає.*

Відповідальний за впровадження:

«10» 01 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
 Української військово-медичної академії,
 доктор фармацевтичних наук професор
 О.П. ШМАТЕНКО

Продовж. дод. В



«Затверджую»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор

М.Р. Гжегоцький
Гжегоцький М.Р.
27 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Запропонована методологія, що ґрунтується на методах фармакоекономічного аналізу, дозволяє визначити критичний рівень поширеності вірусної інфекції, який в порівнянні з існуючим рівнем є критерієм включення етіотропної фармакотерапії в існуючі клінічні протоколи

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., Сахно Г.О., Собков А.В., Гальчинський Л.Ю., Вінничук М.В., Бандурка О.І., Іванов М.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, д.фарм.н., професор Заліська О.М.

3. Джерела інформації:

- Соловійов 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 інституту.* - 2016, №4. -С. 18-26.

- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал.* 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09.

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

4. Впроваджено: Результати наукових досліджень використані в навчальному процесі на кафедрі громадського здоров'я при післядипломній підготовці організаторів охорони здоров'я

5. Термін впровадження : вересень 2019 р.

6. Ефективність впровадження: Оптимізація терапевтичної схеми для пацієнта з підозрою на гостре вірусне захворювання залежно від існуючого рівня поширеності такого захворювання (B00-B02, J00-J22 та інші за МКХ-10) серед пацієнтів зі схожими клінічними симптомами, а також вартості захворювання, залежно від обраної стратегії фармакотерапії.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри громадського здоров'я
д.мед.н., професор

О.В.Любінець

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор з навчальної роботи
КПІ ім. Ігоря Сікорського

Мельниченко А.А.

09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Теоретико-методологічні аспекти визначення ефективності технологій профілактики гострих та хронічних вірусних інфекцій на основі розроблених математичних методів та моделей та практичні приклади проведення фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, медико-профілактичний і фармацевтичний факультет, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, к.б.н. Соловійов С.О., професор Трохимчук В.В., к.б.н. Трохименко О.П., ст. викладач Мальчиков В.В., доцент Ковалюк О.В., доцент Лелека М.В., професор Дзюблик І.В., доцент Кукало О.В., доцент Мохорт Г.А., к.м.н. Соломко Ю.О., Курсенко Л.О., к.м.н. Артемчук О.О., д.м.н. Я.О. Дзюблик, Г.А. Басалик, О.І. Бандурка, Л.Ю. Гальчинський, М.О. Іванов, А.В. Собков

3. Джерело інформації:

- Соловійов С.О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоекономічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Фармацевтичний журнал. 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04
- Трохимчук В.В., Соловійов С.О., Лелека М.В., Артемчук О.О. Фармакоекономічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019. №. 34. С. 262-271.
- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. Фармацевтичний журнал. 2019. -№1. -С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09
- Моделі та методи фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. -Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. -172 с.
- А.с. 54807 Україна. Комп'ютерна програма «Фармакоекономічний аналіз стратегій А.с. 54807 Україна. Комп'ютерна програма «Фармакоекономічний аналіз стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, А.В. Собков, Я.О. Дзюблик, Л.Ю. Гальчинський, І.В. Дзюблик. 54807; опубл. 16.05.2014.
- А.с. 79685 Україна. Комп'ютерна програма «Фармакоекономічний аналіз технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, М.В. Вінничук, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик. 79685; опубл. 08.06.2018.
- А.с. 79686 Україна. Комп'ютерна програма «Клініко-фармацевтичний менеджмент вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, М.О. Іванов, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик. 79686; опубл. 08.06.2018.
- А.с. 79687 Україна. Комп'ютерна програма «Епідеміологічний аналіз вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції» / С.О. Соловійов, Л.О. Курсенко, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик. 79687; опубл. 08.06.2018.

Продовж. дод. В

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

4. Впроваджено: Результати наукових досліджень використані кафедрою прикладної математики Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» при розробці робочої програми кредитного модулю «Математичне моделювання біомедичних систем і процесів» для магістрів кафедри прикладної математики

5. Термін впровадження : 01.02.2015–30.06.2020.

6. Ефективність впровадження: Розроблено та викладається курс «Математичне моделювання біомедичних систем і процесів» на кафедрі прикладної математики Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Відповідальний за впровадження:
Дичка І.А., д.т.н., проф.
декан факультету прикладної
математики



Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ
перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика
чл.-кор. НАМН України
професор Вдовиченко Ю.П.



« 01 » 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Запропоновані принципи проведення фармакоеконімічного аналізу лабораторної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Соловійов С.О., доцент Ковалюк О.В., доцент Лелека М.В., доцент Обертинская О.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, професор Заліська О.М.

3. Джерело інформації:

- Соловійов С.О., Артемчук Г.П., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. Клініко-епідеміологічне Соловійов С. О., Дзюблик І. В., Заліська О. М., Сахно Г. О. Аналітичне обґрунтування включення протівірусного препарату в схему лікування пацієнтів з підозрою на гостре вірусне захворювання. *Аннали Мечниковського інституту*. 2016. № 4. С. 18-26.

- Soloviov S. O., Kovalyuk 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 інституту*. 2018. № 2. С. 20-26.

- Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Ковалюк О.В. Ретроспективний аналіз ефективності застосування рекомбінантного альфа 2-інтерферону в комплексному лікуванні новонароджених дітей з ротавірусною інфекцією. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017. №28. С.42-50.

- Трохимчук В.В., Соловійов С.О., Лелека М.В., Артемчук О.О. Фармакоеконімічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019. №. 34. С. 262-271.

- Соловійов С.О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. *Фармацевтичний журнал*. 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04

- Соловьёв, С. А., Дзюблик, Я. А., Обертинская, О. В., Дзюблик, И. В. Фармакоэкономический анализ для оценки стратегий диагностики респираторных вирусных инфекций. *Рецепт. Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей*. 2014. № 6 (98), С. 119-128.

- 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

- Фармакоеконімічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Кукало О.В., Ковалюк О.В., Соломко Ю.О. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2016. 35 с.

Продовж. дод. В

- *Моделі та методи фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. 172 с.*

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

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

4. Впроваджено: Результати наукових досліджень використані кафедрою організації і економіки у науковій роботі та у навчальному процесі при навчальному контенту на переекспертських циклах, спеціалізації, та стажування за спеціальністю «Організація і управління фармацією», тематичного удосконалення «Основи формулярної системи у закладах охорони здоров'я».

5. Термін впровадження: *липень-серпень 2020* р.

6. Ефективність впровадження: Удосконалення викладання методології проведення фармакоекономічного аналізу лабораторної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії інфекційних захворювань.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри організації і економіки фармації
к.фарм.н., доцент



В.С. Гульба

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ
перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
членкор. НАМН України
професор Вдовиченко Ю.П.



20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Запропоновані принципи проведення фармакоекономічного аналізу етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Соловійов С.О., доцент Ковалюк О.В., доцент Лелека М.В., доцент Обертинська О.В. та ін.

3. Джерело інформації:

- Соловійов 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.
- Соловійов С.О., Дзюблик І.В. Деякі підходи до моделювання повторних випадків захворювання на ротавірусну інфекцію серед дітей України. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2013. № 22 (4). С. 506-515.
- Самборська І.Ф., Костенко І.Г., Ковалишин Г.Г., Надрага О.Б., Литвин Г.О., Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Вороненко С.Г. Норовірусна інфекція у дітей раннього віку за даними вірусологічних досліджень та клінічних спостережень *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2013. № 22(2). С. 349-355.
- Соловійов 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 інституту*. 2016. № 4. С. 18-26.
- Дзюблик І.В., Артемчук Г.П., Соловійов С.О., Ковалюк О.В. Визначення функцій корисності як критеріїв оцінки основних стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 6. С. 50-55
- Соловійов 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 інституту*. 2015. № 3. С. 53-58.
- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Аналіз критеріїв ефективності застосування противірусного препарату у комплексній фармакотерапії негоспітальних пневмоній. *Фармацевтичний журнал*. 2019. №1. С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.1.19.09
- Трохимчук В.В., Соловійов С.О., Лелека М.В., Артемчук О.О. Фармакоекономічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019. № 34. С. 262-271.
- Соловійов С.О., Жук С. І., Кондратюк В.К., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Фармакоекономічні дослідження технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Фармацевтичний журнал*. 2019. Т. 74. № 6. С. 22-32. doi: 10.32352/10.32352/0367-3057.6.19.03
- 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

Продовж. дод. В

- Soloviyov 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.
 - Hakim M. S., Soloviyov 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
 - Дзюблик І. В., Соловійов 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
 - Дзюблик І.В., Соловійов 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.
 - Дзюблик І. В., Самборська І. Ф., Соловійов С. О. *Швидкі тести та їх місце в етіологічній діагностиці гострих кишкових вірусних інфекцій. Здоров'я суспільства.* 2013. Т. 2. № 2. С. 50-57.
 - Дзюблик І.В. *Культура клітин у медичній вірусології: навчально-методичний посібник / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Соловійов С.О. - Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2015. - 144 с.*
 - *Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій: методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Кукало О.В., Ковалюк О.В., Соломко Ю.О. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2016. 35 с.*
 - *Моделі та методи фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій: Монографія / Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В. Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. 172 с.*
 - А.с. 54807 Україна. *Комп'ютерна програма «Фармакоекономічний аналіз стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, А.В. Собков, Я.О. Дзюблик, Л.Ю. Гальчинський, І.В. Дзюблик. 54807; опубл. 16.05.2014.*
 - А.с. 79685 Україна. *Комп'ютерна програма «Фармакоекономічний аналіз технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, М.В. Вінничук, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик. 79685; опубл. 08.06.2018.*
 - А.с. 79686 Україна. *Комп'ютерна програма «Клініко-фармацевтичний менеджмент вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, М.О. Іванов, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик. 79686; опубл. 08.06.2018.*
 - А.с. 79687 Україна. *Комп'ютерна програма «Епідеміологічний аналіз вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції» / С.О. Соловійов, Л.О. Курсенко, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик. 79687; опубл. 08.06.2018.*
 - А.с. 92431 Україна. *Комп'ютерна програма «Інформаційна технологія для ефективного менеджменту хронічних захворювань» / С.О. Соловійов, О.І. Бандурка, Г.А. Басалик. 92431; опубл. 08.10.2019.*
- 4. Впроваджено:** Результати наукових досліджень використані кафедрою вірусології у науковій роботі та у навчальному процесі при формуванні навчального контенту на передатестаційних циклах, спеціалізації та стажування за фахом "Вірусологія", тематичного удосконалення «Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці гострих респіраторних вірусних інфекцій» та «Сучасні аспекти епідеміології, лабораторної діагностики та профілактики папіломавірусної інфекції».
- 5. Термін впровадження:** *з квітня 2020 р.*
- 6. Ефективність впровадження:** Удосконалення викладання методології проведення фармакоекономічного аналізу лабораторної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри вірусології
 Національної медичної академії
 післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
 д.м.н., професор



І.В. Дзюблик

Продовж. дод. В



1. Найменування пропозиції для впровадження: *Запропонована методологія визначення функцій корисності та удосконалення методології фармакоекономічного аналізу технологій ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.*

2. Установа, її адреса, виконавці: *Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., професор Жук С.І., професор Кондратюк В.К., к.б.н. Соловйов С.О., доцент Ковалюк О.В., доцент Олійник О.А., Г.А. Басалик, О.І. Бандурка, Артемчук Г.П.*

3. Джерело інформації:

- Дзюблик І.В., Артемчук Г.П., Соловйов С.О., Ковалюк О.В. Визначення функцій корисності як критеріїв оцінки основних стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Одеський медичний журнал.* 2015. № 6. С. 50-55
- 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 інституту.* 2015. № 3. С. 53-58.
- Соловйов С.О., Ковалюк О.В., Дзюблик І.В., Олійник О.А. Формування методології фармакоекономічного аналізу стратегій скринінгу патологій-предикторів раку шийки матки. *Проблеми військової охорони здоров'я.* 2015. № 44(2). С. 328-335.
- Соловйов С.О., Дзюблик І.В. Етапи фармакоекономічного аналізу лабораторного моніторингу цервікальних дисплазій та раку шийки матки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2016. № 26. С. 254-261.
- Соловйов С.О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоекономічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. *Фармацевтичний журнал.* 2019. Т. 74. № 5. С. 35-43. doi:10.32352/0367-3057.5.19.04
- Соловйов С.О., Жук С. І., Кондратюк В.К., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Фармакоекономічні дослідження технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. *Фармацевтичний журнал.* 2019. Т. 74. № 6. С. 22-32. doi: 10.32352/10.32352/0367-3057.6.19.03
- 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.

4. Впроваджено: *Результати наукових досліджень використані кафедрою кафедри акушерства, гінекології та медицини плода у науковій роботі та у навчальному процесі при формуванні методології фармакоекономічного обґрунтування технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.*

5. Термін впровадження: *01.01 - 31.12 20 20 р.*

6. Ефективність впровадження: *Оптимізація технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.*

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та медицини плода
д.м.н., професор



С.І. Жук

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
та післядипломної освіти,
д.мед.н., професор Ю.Л.Кучин



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Теоретико-методологічні аспекти застосування технологій профілактики гострих та хронічних вірусних інфекцій на основі запропонованих математичних методів та моделей та практичні приклади проведення фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій.*

2. Установа, її адреса, виконавці: *Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, професор Трохимчук В.В., професор Дзюблик І.В., к.б.н. Соловійов С.О., доцент Кукало О.В., к.б.н. Трохименко О.П., доцент Ковалюк О.В., доцент Лелека М.В. к.м.н. Соломко Ю.О., к.м.н. Артемчук О.О. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, професор Колеснікова І.П., доцент Мохорт Г.А.*

3. Джерело інформації:

- Соловійов 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.
- Соловійов С.О., Дзюблик І.В. Деякі підходи до моделювання повторних випадків захворювання на ротавірусну інфекцію серед дітей України. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2013. № 22 (4). С. 506-515.
- Самборська І.Ф., Костенко І.Г., Ковалишин Г.Г., Надрага О.Б., Литвин Г.О., Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Вороненко С.Г. Норовірусна інфекція у дітей раннього віку за даними вірусологічних досліджень та клінічних спостережень *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2013. № 22(2).
- Соловійов С.О. Обґрунтування та методологія розробки інформаційних технологій для проведення фармакоекономічного аналізу стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій людини. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2014. №23 (4). С. 532-539
- Дзюблик І.В., Соловійов С.О., Мальчиков В.В., Дихановська Т.А., Федченко О.А. Оптиміальне забезпечення вакцинами проти грипу населення України як підхід до зменшення кількості постгрипозних ускладнень. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. № 24(3). С. 198-206.
- Соловійов С.О., Мохорт Г.А., Лелека М.В., Курсенко Л.О. Аналіз повторних випадків захворювання в оцінці вартості захворювання на ротавірусну інфекцію. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 96-101. doi:10.11603/2312-0967.2018.2.9004
- Соловійов С.О., Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Біоінформаційний аналіз ефективності ротавірусних вакцин. *Фармацевтичний журнал*. 2018. №5-6. С. 97-104. doi:10.32352/0367-3057.5-6.18.8
- Трохимчук В.В., Соловійов С.О., Лелека М.В., Артемчук О.О. Фармакоекономічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019. №. 34. С. 262-271.
- 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

Продовж. дод. В

- 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.
 - Соловійов С. О., Мохорт Г. А., Дзюблик І. В. *Визначення залежних від віку параметрів епідемічного процесу ротавірусної інфекції в Україні. Медична наука України.* 2016. Т. 12. № 1-2. С. 72-77.
 - Дзюблик І.В., Соловійов 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.
 - А.с. 54807 Україна. *Комп'ютерна програма «Фармакоеконімічний аналіз стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, А.В. Собков, Я.О. Дзюблик, Л.Ю. Гальчинський, І.В. Дзюблик.* 54807; опубл. 16.05.2014.
 - А.с. 79685 Україна. *Комп'ютерна програма «Фармакоеконімічний аналіз технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій» / С.О. Соловійов, М.В. Вінничук, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик.* 79685; опубл. 08.06.2018.
 - А.с. 79687 Україна. *Комп'ютерна програма «Епідеміологічний аналіз вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції» / С.О. Соловійов, Л.О. Курсенко, О.І. Бандурка, І.В. Дзюблик.* 79687; опубл. 08.06.2018.
4. **Впроваджено:** *Результати наукових досліджень використані кафедрою епідеміології НМУ імені О.О. Богомольця у науковій роботі та у навчальному процесі при формуванні методології фармакоеконімічного та епідеміологічного обґрунтування технологій профілактики гострих та хронічних вірусних інфекцій.*
5. **Термін впровадження:** *01.02 - 31.12 2020 р.*
6. **Ефективність впровадження:** *Результати дослідження операційних характеристик ефективності діагностичних тестів, методологія визначення ефективності технологій профілактики на основі запропонованих математичних методів та моделей, та проведення фармакоеконімічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій з використанням інформаційно-комп'ютерних технологій.*

Відповідальний за впровадження:

✓ Завідувач кафедри епідеміології
НМУ імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор



І.П. Колеснікова

Додаток Г

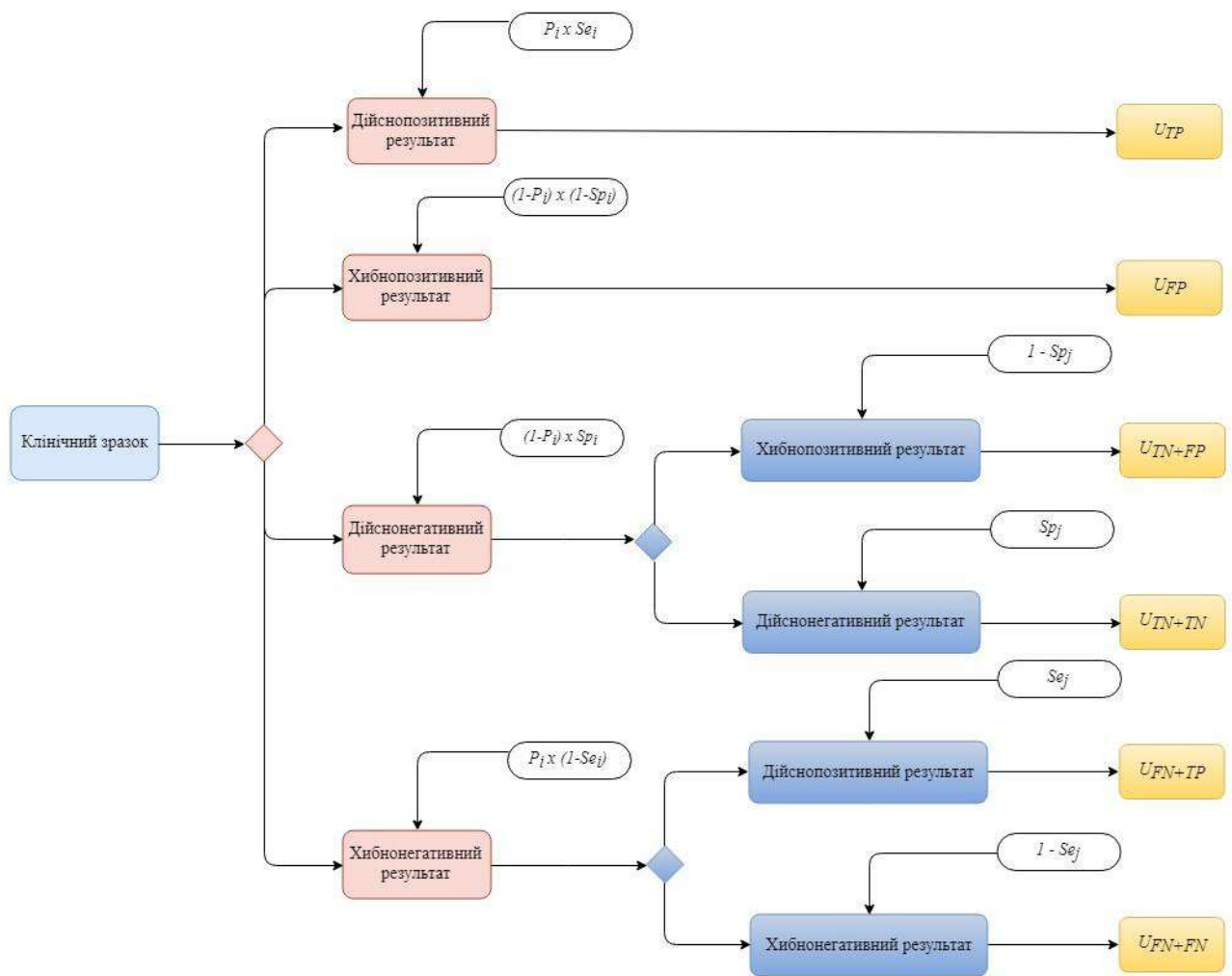


Рис. Г.1. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичні спектри рівні, верифікація негативного результату i -го тесту)

Продовж. дод. Г

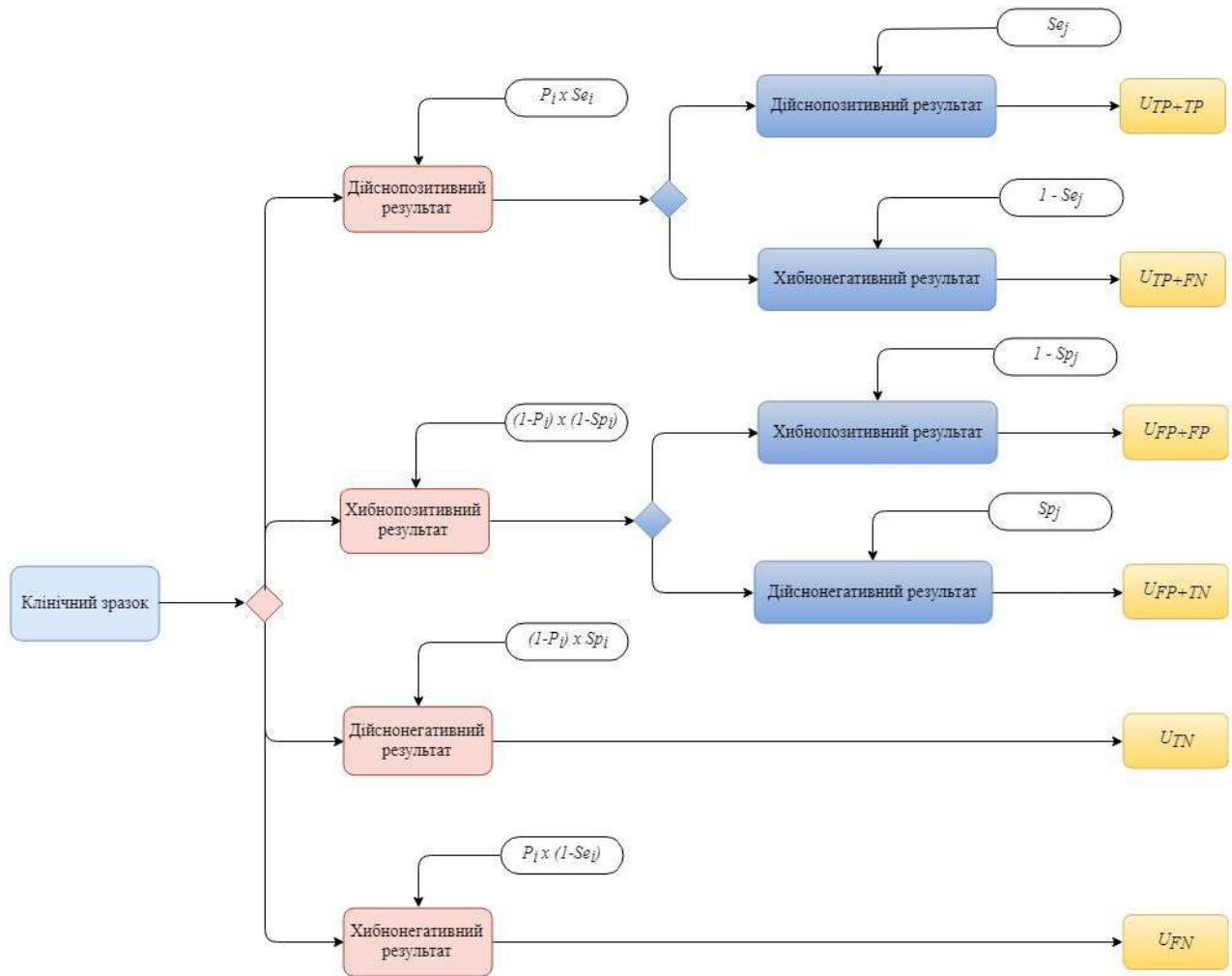


Рис. Г.2. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичні спектри рівні, верифікація позитивного результату i -го тесту)

Продовж. дод. Г

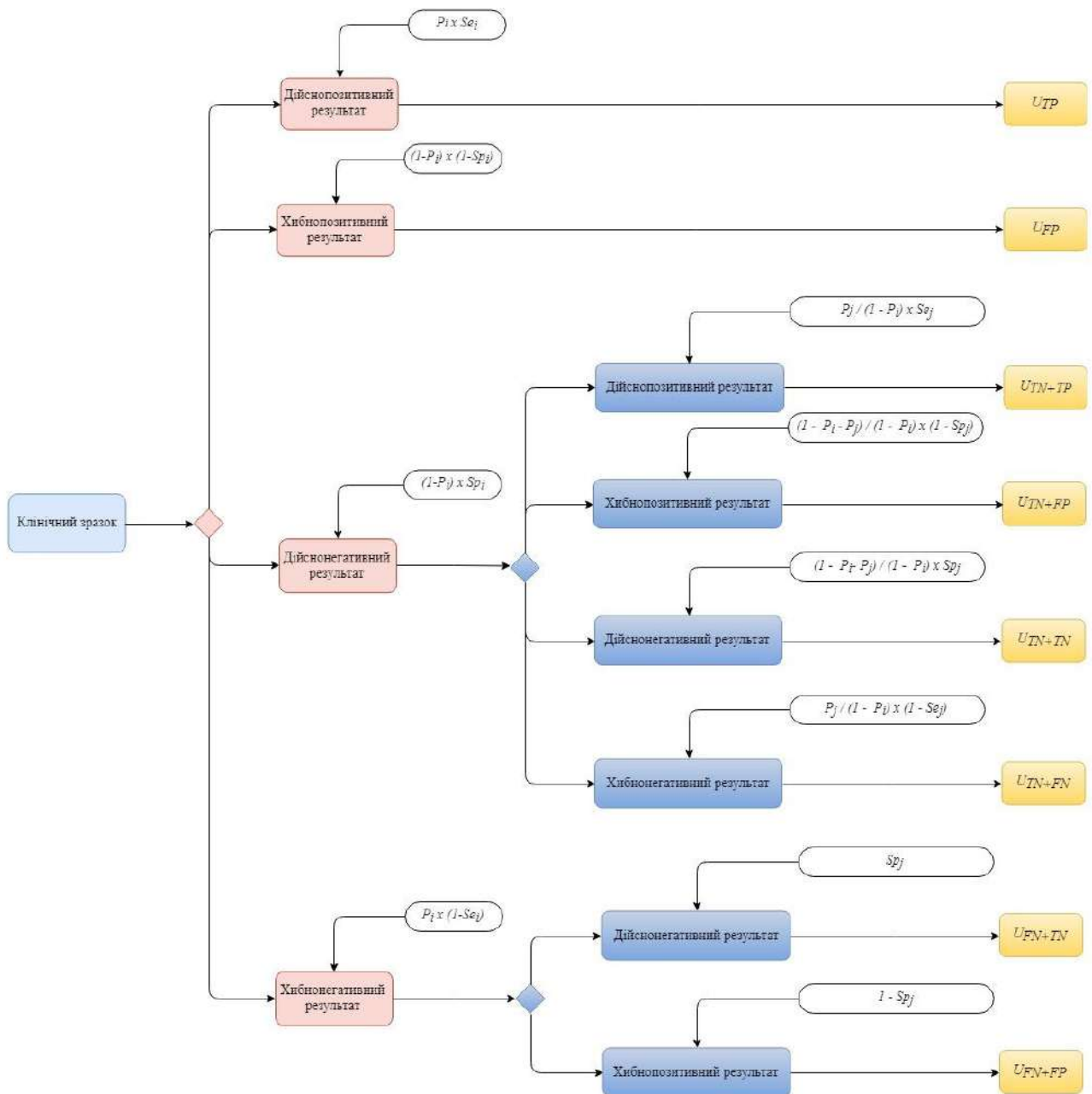


Рис. Г.3. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичні спектри різні й не перетинаються, верифікація негативного результату i -го тесту)

Продовж. дод. Г

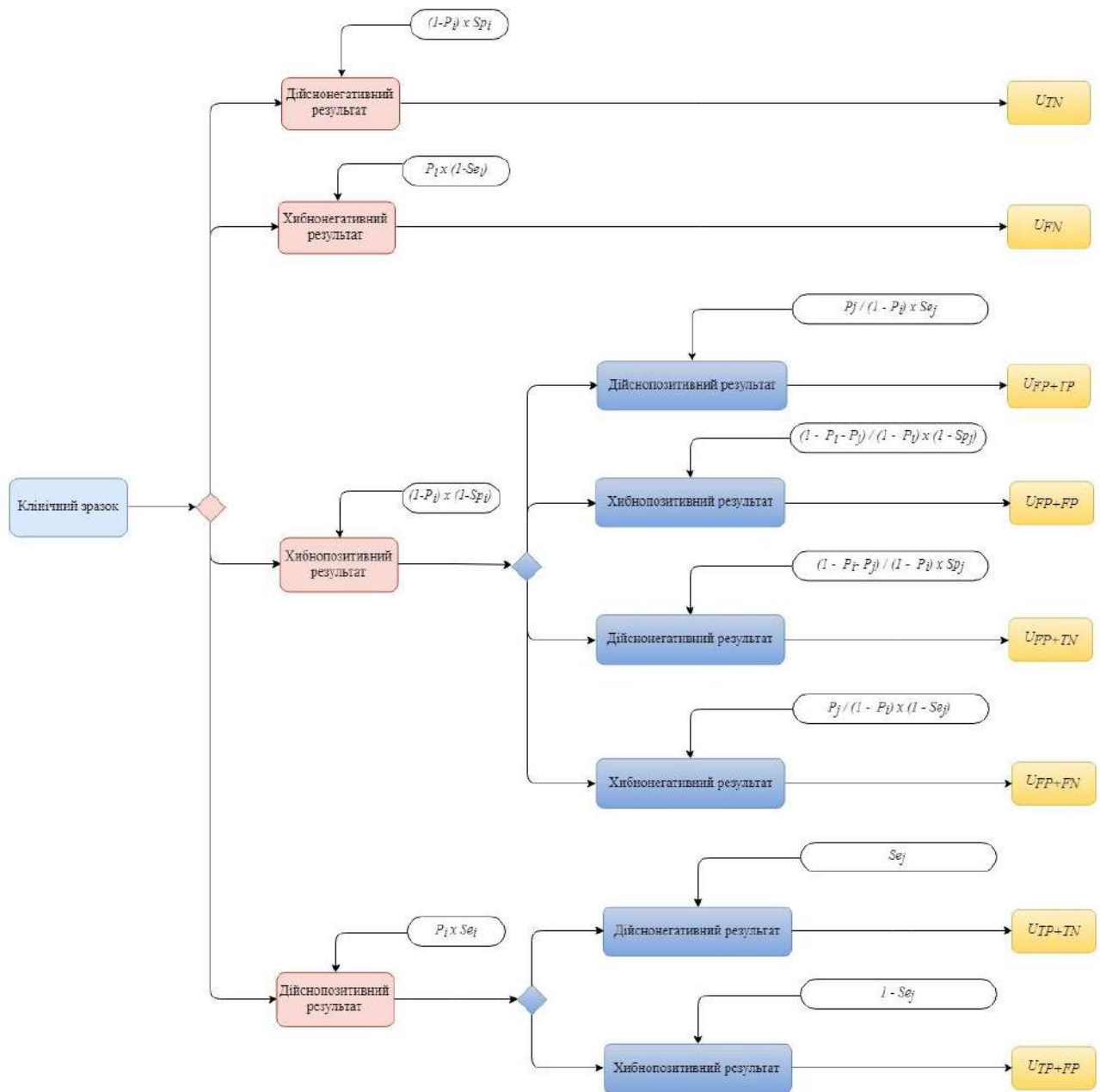


Рис. Г.4. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичні спектри різні й не перетинаються, верифікація позитивного результату i -го тесту)

Продовж. дод. Г

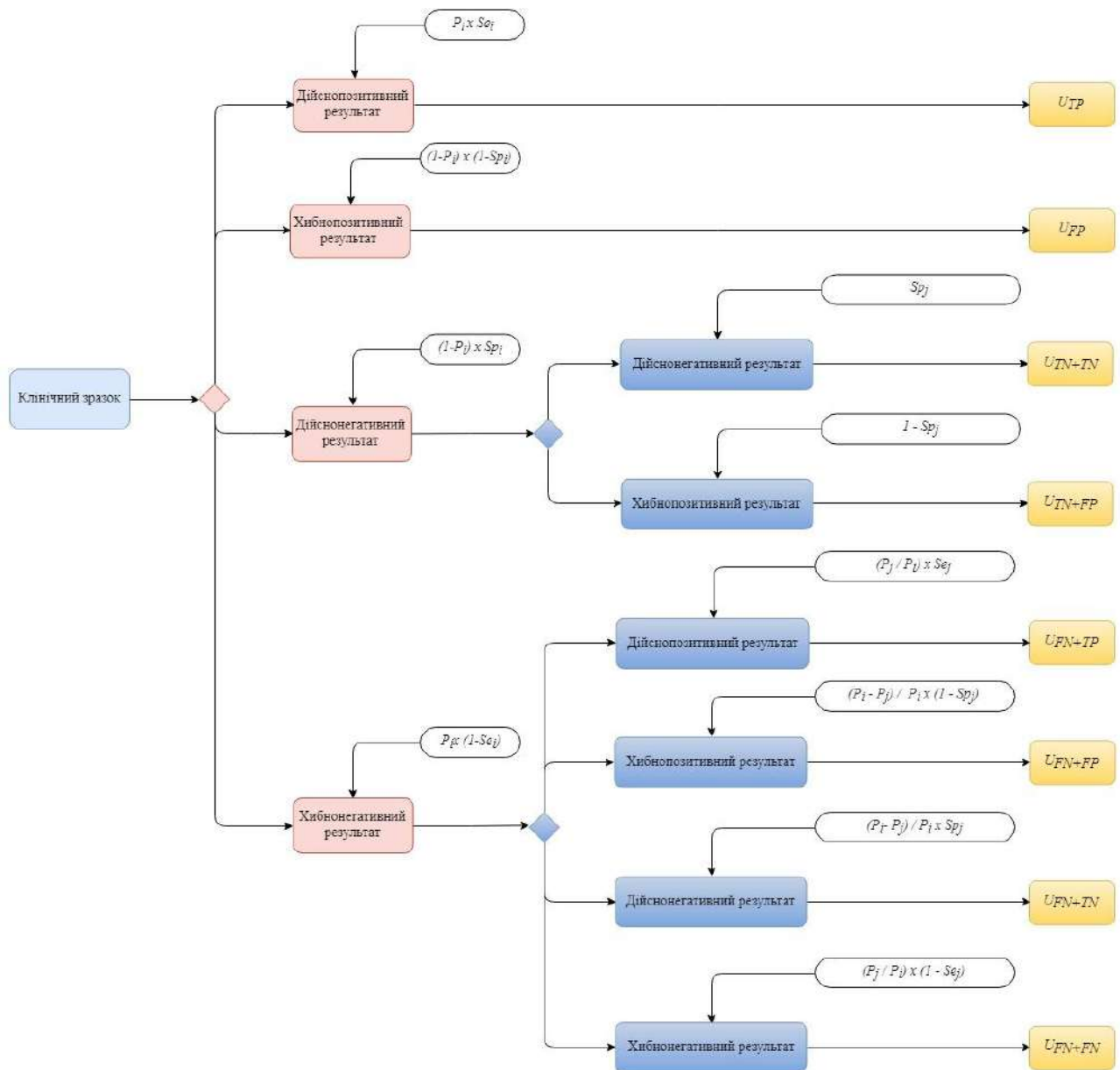


Рис. Г.5. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичний спектр j -го тесту входить до діагностичного спектра i -го тесту, верифікація негативного результату i -го тесту)

Продовж. дод. Г

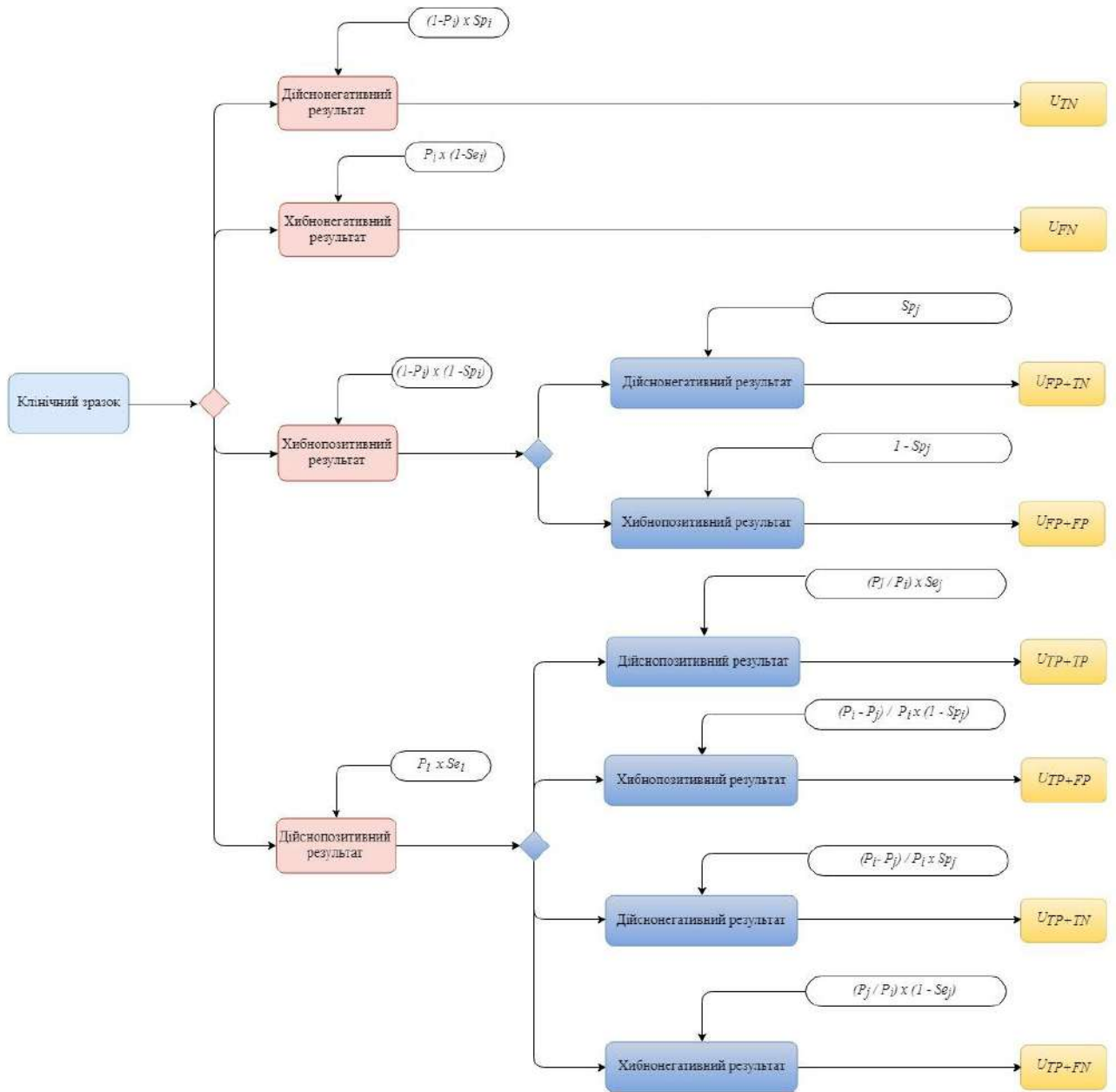


Рис. Г.6. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичний спектр j -го тесту входить додіагностичного спектра i -го тесту, верифікація позитивного результату i -го тесту)

Продовж. дод. Г

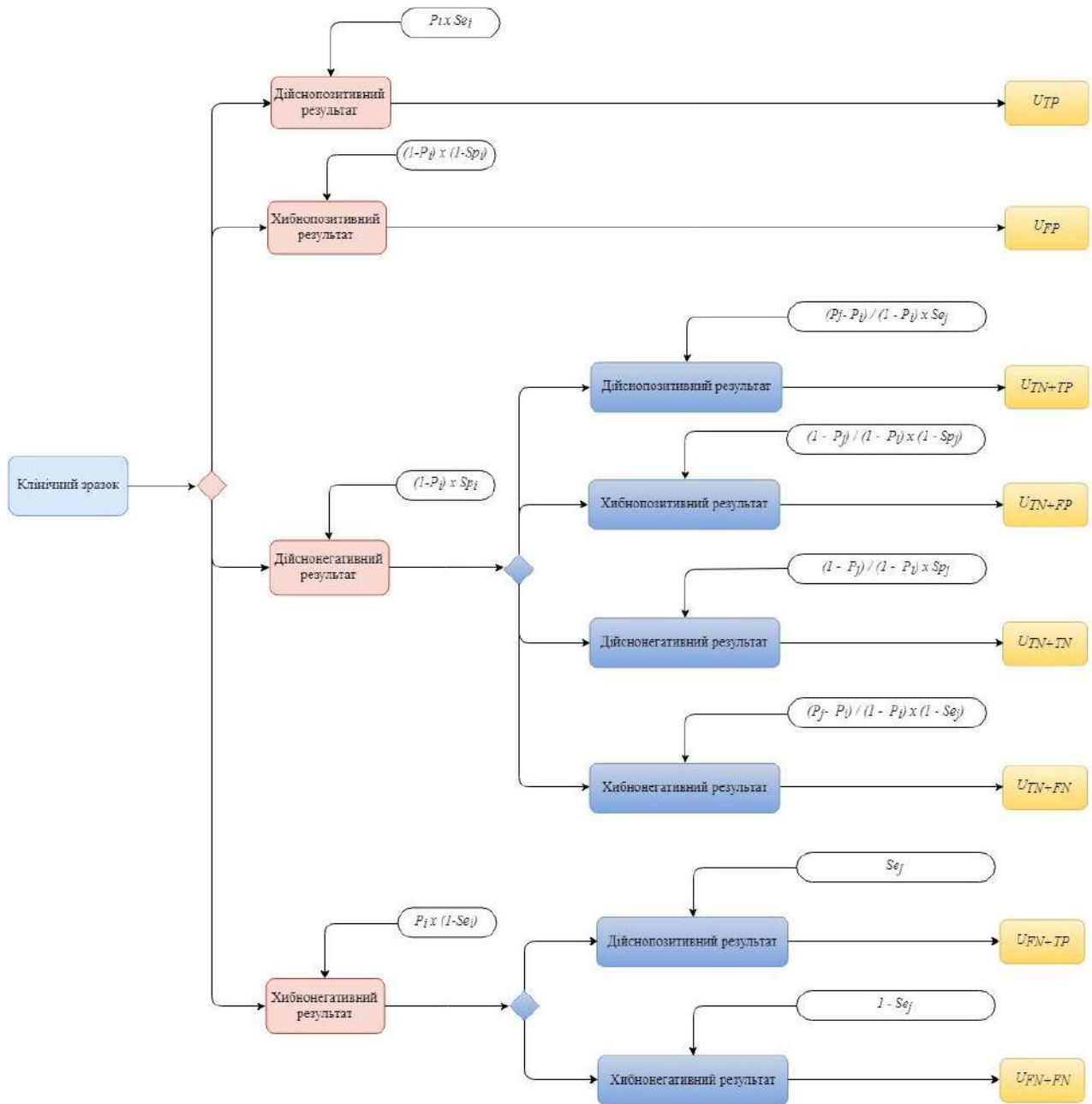


Рис. Г.7. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичний спектр i -го тесту входить до діагностичного спектра j -го тесту, верифікація негативного результату i -го тесту)

Продовж. дод. Г

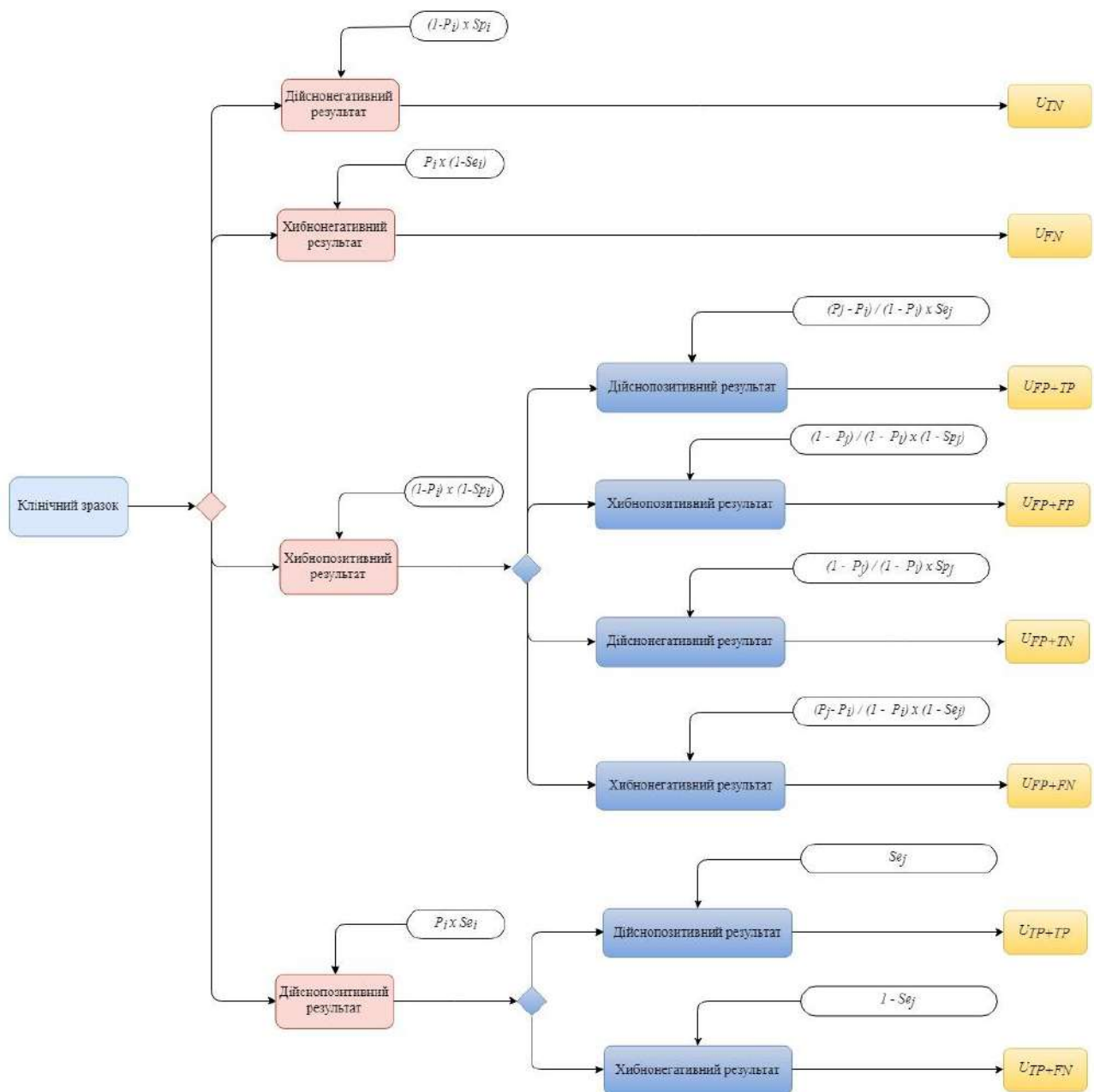


Рис. Г.8. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичний спектр i -го тесту входить до діагностичного спектра j -го тесту, верифікація позитивного результату i -го тесту)

Продовж. дод. Г

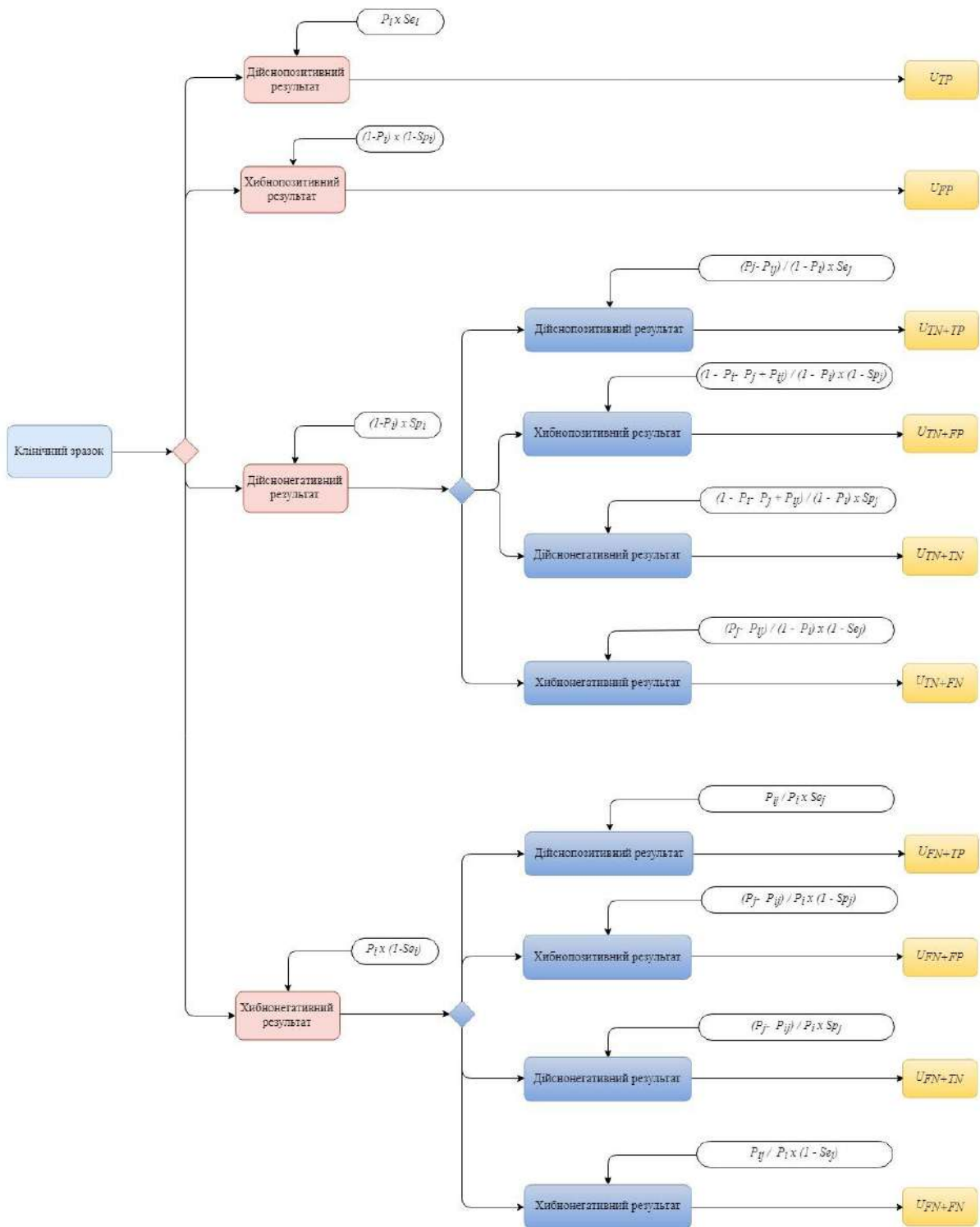


Рис. Г.9. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичні спектри частково перетинаються, верифікація негативного результату i -го тесту)

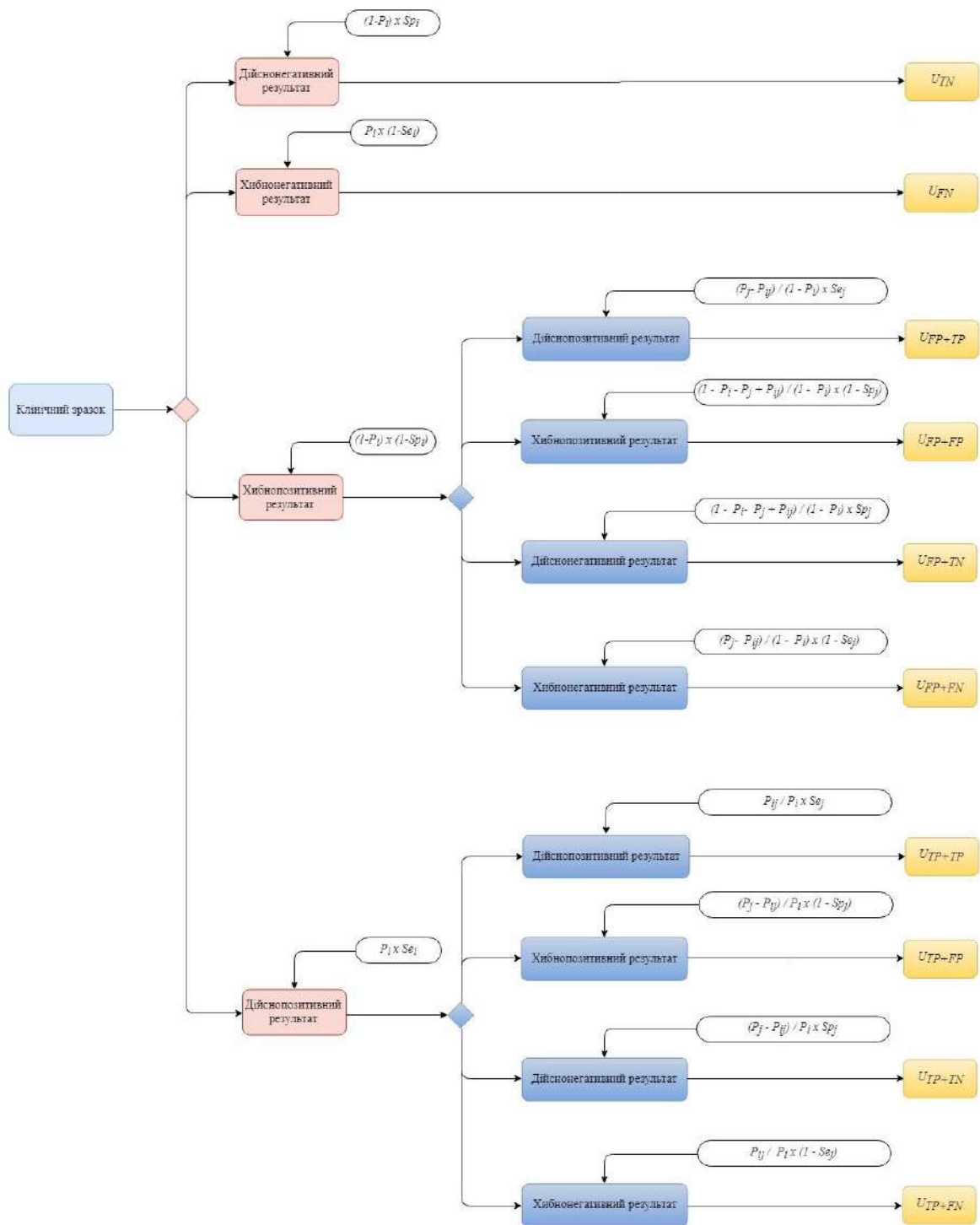


Рис. Г.10. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності комбінованої технології діагностики (діагностичні спектри частково перетинаються, верифікація позитивного результату i -го тесту)

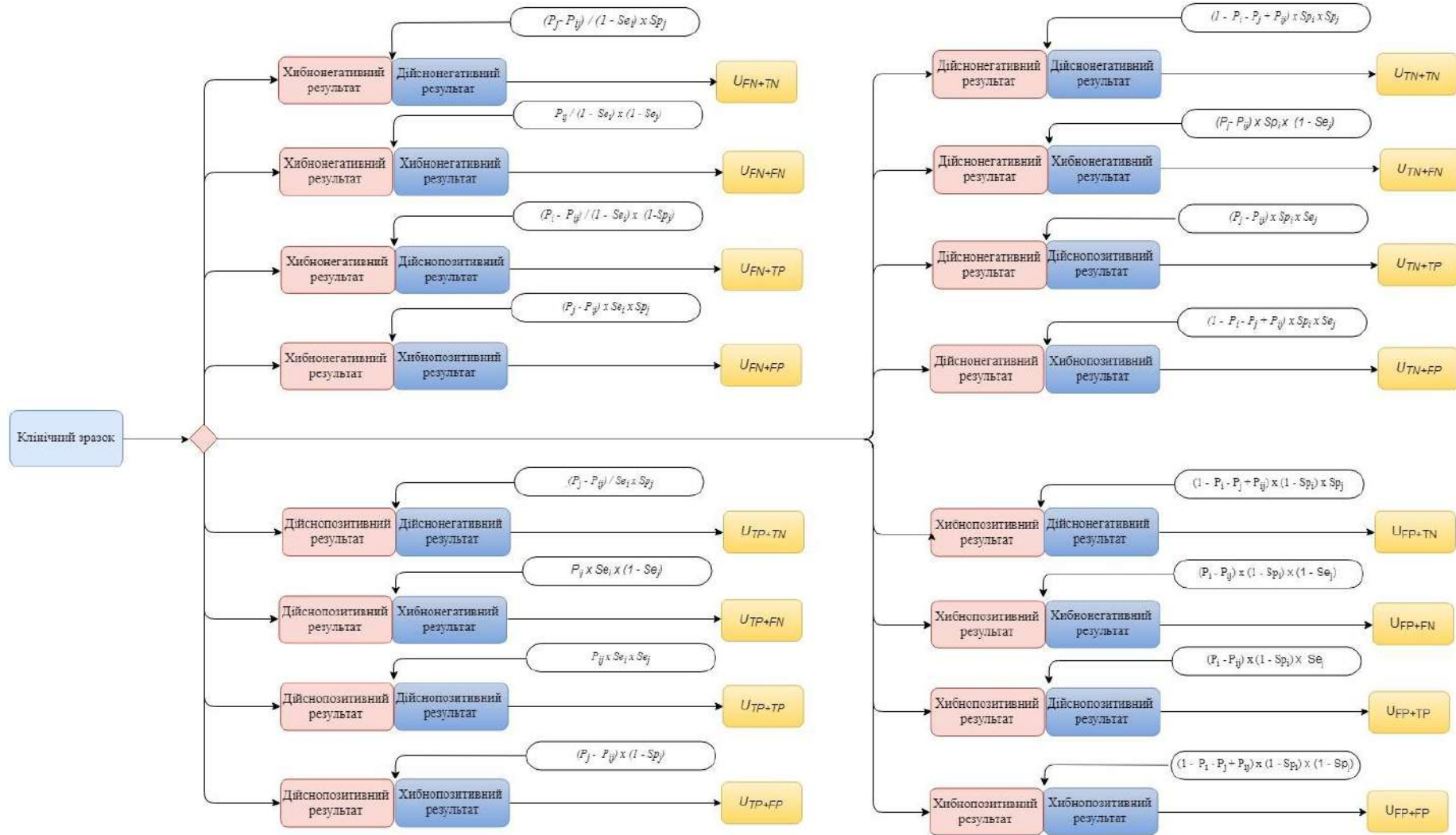


Рис. Г.11. Мультикритеріальна модель очікуваної медичної ефективності технології паралельної діагностики (діагностичні спектри частково перетинаються)