

*На правах рукописи*

Каграманян Игорь Николаевич

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ  
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ, КЛИНИКО-  
ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
СТАНДАРТОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

**14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология,**

**14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Москва - 2018**

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

**Научные консультанты:**

Стародубов Владимир Иванович

Академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Хохлов Александр Леонидович

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Колбин Алексей Сергеевич**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Рогова Наталия Вячеславовна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии факультета усовершенствования врачей, клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Хабриев Рамил Усманович**

академик РАМН, доктор медицинских наук, доктор фармацевтических наук, профессор, научный руководитель федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А.Семашко»

**Ведущее учреждение:** Федеральное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «20» декабря 2018 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д.61; ГБУЗ ГКБ имени В.В. Виноградова ДЗМ). С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Гайрат Калугевич

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность научного исследования**

Развитие системы стандартизации в здравоохранении способствовало улучшению доступности и качества медицинской помощи [Федеральный Закон №323-ФЗ от 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»].

Вместе с тем, медицинские услуги, лекарственные средства и медицинские изделия в стандарте могут быть разделены на обязательные (при усредненной частоте применения 100%) и применяемые у части пациентов (при усредненной частоте применения менее 100%). Стандарт медицинской помощи не регламентирует, каким конкретно пациентам должны быть оказаны такие услуги и назначены лекарственные препараты, конкретизацию подходов к оказанию медицинских услуг, применяемых у части пациентов с учетом современных требований. В наше время все большее значение приобретают клинические рекомендации по различным нозологиям, которые с позиции доказательной медицины предлагают дифференцированные подходы к диагностике и ведению пациентов [Скворцова В.И., 2017].

В связи с этим, нерациональное выполнение стандартов медицинской помощи без методологии оценки технологий здравоохранения может привести к увеличению расходов медицинской организации и здравоохранения в целом [Стародубов В.И., 2017; Хабриев Р.У., 2013].

### **Степень разработанности**

Реализация принципов «доказательной медицины» и клинико-экономического анализа позволяют оценить эффективность реализации стандартов медицинской помощи, а также клинических рекомендаций профессиональных сообществ; предложить оптимальные для применения технологии здравоохранения (используется также термин «медицинские технологии»), определить наиболее подходящие для их использования группы пациентов [Колбин А. С., 2016; Петров В.И., 2017]. Такой подход в настоящее время обеспечивает оптимальное внедрение стандартов как с позиции качества оказания медицинской помощи (помощь оказывается только тем пациентам, которые в ней нуждаются), так и затрат (экономия за счет рационального отбора технологий здравоохранения).

Данное направление имеет большое значение в свете Концепции развития здравоохранения РФ до 2020 года и Указа Президента Российской Федерации от 07 мая 2012 года № 589 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», гармонизации с международными подходами в комплексной

оценке технологий здравоохранения. Обсуждается вопрос для внедрения новой правовой формы стандартов оказания медицинской помощи – клинических руководств (клинических рекомендаций).

Вместе с тем в соответствии с Указом Президента РФ от 1 декабря 2016 г. № 642 "О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации" в числе приоритетных направлений научно-технологического развития страны на ближайшие 10-15 лет названо «внедрение персонализированной медицины и высокотехнологичного здравоохранения», что подчеркивает актуальность данной работы. Требуется дальнейшее изучение перспектив создания и реализации стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций, оценке их критериев качества.

### **Цель исследования**

Разработать систему фармакоэпидемиологической, клинико-экономической оценки эффективности использования стандартов медицинской помощи, направленную на оптимизацию расходов в сфере использования новых медицинских технологий в медицинских организациях.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить состояние проблем, связанных с потреблением лекарственных препаратов на модели фармакоэпидемиологического исследования сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидных состояний.
2. Оценить воздействие нежелательных побочных реакций на эффективность и безопасность лекарственной терапии.
3. Определить значение персонализированного подхода в реализации стандартов медицинской помощи с оценкой распространенности полиморфизма генов, определяющих метаболизм лекарственных препаратов, а также полиморфизма генов, ответственных за активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
4. Установить влияние стандартов медицинской помощи на динамику качества жизни пациентов.
5. Проанализировать результаты мониторинга оценки эффективности стандартов с применением клинико-экономического анализа и предложить на этой основе проект научно-обоснованного управленческого решения.

6. Разработать методику мониторинга системы оценки эффективности стандартов медицинской помощи на региональном уровне.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проанализирована действенность и эффективность стандартов медицинской помощи (клинических рекомендаций) на примере лечения артериальной гипертонии, бронхиальной астмы и хронической алкогольной болезни с учетом различных управляемых и неуправляемых факторов. Впервые разработана принципиально новая единая для всех медицинских организаций субъекта РФ система оценки эффективности стандартов медицинской помощи. Одной из составляющих данного процесса является и особо актуализируется социально-экономическая компонента использования медицинских технологий, соответствующих современным требованиям доказательной медицины, клиническим рекомендациям профессиональных сообществ. Впервые предложена система, обеспечивающая рациональное использование ограниченных ресурсов, а с другой стороны - поддержание здоровья, работоспособности, продление деятельного долголетия населения и продолжительности жизни населения субъекта РФ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанная система оценки эффективности технологий здравоохранения позволит усовершенствовать систему принятия решений, улучшить взаимодействие медицинских организаций различного уровня. Данная методика может быть использована в качестве модели оценки внедрения стандартов медицинской помощи (клинических рекомендаций) на региональном уровне. Система оценки позволит рационально планировать приобретение необходимых для реализации стандартов медицинской помощи лекарственных препаратов, медицинского оборудования, подготовку кадров.

Предложенная концепция подготовки и мониторинга эффективности стандартов медицинской помощи, основанная на менеджменте качества, отвечает требованиям современного здравоохранения. Система контроля за лекарственным обеспечением, соблюдением стандартов медицинской помощи, приверженностью к лечению, развитием нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты, а также применение фармакогенетических исследований в клинической практике создают предпосылки для реализации персонализированной медицины.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Улучшение организации лекарственного обеспечения, повышение доступности лекарственной помощи населению в соответствии со стандартами медицинской помощи зависит от ряда управляемых и неуправляемых факторов: организации снабжения лекарственными препаратами, знаний и умений медицинских работников, приверженности к лечению, нежелательных реакций на лекарственные препараты, а также от фармакогенетических аспектов успешности терапии.
2. Соблюдение стандартов медицинской помощи на уровне 80-100% (в части лекарственной терапии) на примере оказания медицинской помощи больным с артериальной гипертонией, бронхиальной астмой, хронической алкогольной болезнью способствует улучшению здоровья и качества жизни больных. Недостаточная терапия, нерегламентированное официальными документами использование лекарственных препаратов в 24% случаев является причиной развития тяжелых состояний, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения.
3. Необходимо создание единой системы внутреннего и внешнего контроля внедрения стандартов медицинской помощи с учетом зоны ответственности по контролю с учетом изученных факторов. В основе данной системы должен находиться независимый экспертный совет, или несколько независимых организаций, реализующих свою деятельность совместно со всеми заинтересованными сторонами по следующим направлениям: сбор информации, анализ и синтез информации, отчет в виде проектов стандартов медицинской помощи, участие во внедрении стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций профессиональных сообществ, мониторинг и обновление стандартов.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Высокая степень достоверности данной работы базируется на большом количестве проанализированной медицинской документации, данных анкетирования пациентов и медицинских работников, результатах фармакогенетического исследования. Для проведения фармакогенетического обследования пациентов использовалось оборудование, имеющее соответствующие сертификаты, прошедшее поверку в метрологической службе.

Статистическая обработка проводилась с применением прикладных компьютерных программ Статистика 8 в Windows XP. Использовались параметрические и не параметрические критерии с вычислением парного критерия Стьюдента, Хи-квадрата, корреляционного анализа. Различия считали

достоверными при  $p < 0,05$ . При выполнении фармакоэкономических вычислений использовались стандартные прикладные программы для WindowsXP: электронные таблицы Excel.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на X съезде медицинских и фармацевтических работников Ярославской области (Ярославль, 2003); научно-практической конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013» (Москва, 2013); Всероссийских совещаниях клинических фармакологов (Ярославль, 2011, Саратов, 2014); XX, XXI, XXII Российских Национальных конгрессах «Человек и лекарство», 2013- 2016 гг.; Всероссийских научно-практических конференциях «Медицина и качество» 2013, 2014, 2015 гг.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе в центральных научных медицинских журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии -19, монография, глава в национальном руководстве по клинической фармакологии, учебное пособие для студентов.

## **Внедрение**

Результаты работы используются в практической работе Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии в федерального государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Личный вклад автора**

Автор определил основное направление исследования, цель и пути ее достижения. Автором выполнен сбор и анализ зарубежной и отечественной литературы по теме работы. По результатам анализа литературных источников предложены гипотезы по улучшению качества медицинской помощи в условиях внедрения стандартов медицинской помощи, усиливающейся роли клинических рекомендаций и клинических руководств, персонализированной медицины. Вклад автора в планирование и выполнение диссертации является определяющим на всех этапах выполнения данной работы.

Опубликованные работы отражают все основные ключевые моменты концепции, предложенной автором. Автор выполнил весь объем сбора, анализа,

включая статистическую обработку, интерпретацию и научное обоснование результатов данной работы.

## **Структура и объем работы**

Материалы диссертации изложены на 263 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, материалы и методы, шесть глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы представлен 311 отечественными и 225 зарубежными источниками. В работе включает 54 таблицы, 32 рисунка и 1 схему.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнялась в три этапа, которые соответствовали проведению фармакоэпидемиологического, клинического и фармакоэкономического исследования.

Первоначально для сравнения наиболее часто встречающихся лекарственных препаратов, применяемых для терапии больных с сердечно-сосудистыми и коморбидными состояниями, а также для определения масштаба, аналитической перспективы и адекватного выбора методов последующего клинико-экономического анализа, было выполнено комплексное фармакоэпидемиологическое исследование. С целью изучения структуры врачебных назначений проводилось ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Оценивались динамика артериального давления (АД) в изучаемой популяции, приверженность к лечению и соответствие современным стандартам лечения. Для изучения структуры реально используемых пациентами антигипертензивных препаратов, а также для определения эффективности и безопасности этих вмешательств было выполнено одномоментное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование. Оно проводилось посредством анкетирования пациентов с АГ и опроса медицинских работников.

На втором этапе работы осуществлялся сравнительный анализ терапевтической эффективности и безопасности наиболее распространенных препаратов, выбранных в соответствии с фармакоэпидемиологическими данными.

Третий этап работы был посвящен проведению собственно фармакоэкономического исследования с применением общепринятых методов - "затраты – эффективность", "затраты – полезность" и математического моделирования. Комплексное использование этих методов было необходимо для всесторонней и адекватной оценки лекарственной терапии.

## Клиническая характеристика больных

В исследование были включены амбулаторные карты 500 пациентов от 18 до 80 лет с установленными диагнозами: артериальная гипертония II стадии, ИБС: стенокардия напряжения ФК I-III, острый инсульт, бронхиальная астма, хроническая алкогольная болезнь (по классификации ВОЗ/МОАГ 2004), обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения города Ярославля и Ярославской области:

1. ретроспективная группа – 100 больных, обратившихся по поводу артериальной гипертонии II стадии в ГУЗ ЯО «Клиническая больница №2» в период весна 2011 - весна 2013 года (далее – группа А);

2. ретроспективная группа – 100 больных, обратившихся по поводу ИБС: стенокардии напряжения ФК I-III в ГУЗ ЯО «Клиническая больница №2» в период весна 2011 - весна 2013 года (далее – группа Б);

3. ретроспективная группа – 100 больных, обратившихся по поводу острого инсульта в ГУЗ ЯО «Клиническая больница №8» в период весна 2011 - весна 2013 года (далее – группа С);

4. ретроспективная группа – 100 больных, обратившихся по поводу бронхиальной астмы в ГУЗ ЯО «Клиническая больница №2» в период весна 2011 - весна 2013 года (далее – группа Д);

5. ретроспективная группа – 100 больных, обратившихся по поводу хронической алкогольной болезни в ГУЗ ЯО «Ярославской областной клинической наркологической больницы» в период весна 2011 - весна 2013 года (далее – группа Е).

Данные нозологии выбраны, как наиболее распространенные и социально значимые. Для пациентов всех групп проводился ретроспективный анализ амбулаторных карт: анализировали структуру исследуемой популяции больных, типичную тактику лечения пациентов и соответствие стандартам лечения данных нозологий, а также исходы в зависимости от ведения больных на амбулаторном этапе.

По дизайну исследование – не экспериментальное; по характеру получаемой информации – выборочное когортное, по времени возникновения - ретроспективное.

Критериями исключения были: отсутствие доступной медицинской документации. Было выделено пять подгрупп пациентов с вышеуказанной патологией: по 100 человек, женщин и мужчин, сопоставимых по исходным характеристикам (возрасту, диагнозу и сопутствующей соматической патологии). Все амбулаторные карты и истории пациентов анализировались с помощью фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических методик.

Средний возраст пациентов составил  $62,47 \pm 0,48$  лет в группе А,  $62,8 \pm 6,28$  – в группе Б,  $65,38 \pm 0,16$  – в группе С,  $51,34 \pm 1,95$  – в группе Д,  $50,93 \pm 1,03$  – в группе Е. Обращает внимание, что возраст пациентов с бронхиальной астмой и хронической алкогольной болезнью меньше ( $p < 0,05$ ), чем в остальных группах. В группе С количество мужчин ( $n=31$ ) в данной подгруппе было меньше ( $p < 0,05$ ), чем женщин ( $n=69$ ). Данные группы пациентов сопоставимы по возрасту и полу (рис.1).

Как показал ретроспективный анализ, пациенты всех групп, в большинстве своем, не работали и имели среднее или средне - специальное образование (рис.2). Обращает внимание, что процент инвалидов II и III пациентов среди пациентов с бронхиальной астмой и хронической алкогольной болезнью меньше ( $p < 0,05$ ), чем в остальных группах.

Средняя длительность заболевания составила в группе А  $18,61 \pm 1,2$ , Б –  $23,92 \pm 3,5$  лет, С  $16,92 \pm 3,5$  лет, Д  $13,76 \pm 1,93$  лет, Е  $16,41 \pm 3,5$  лет ( $p < 0,05$ ). Число госпитализаций за год в группе А  $1,57 \pm 0,16$ , Б  $2,24 \pm 0,18$ , С  $1,64 \pm 0,18$ , Д  $2,14 \pm 0,28$ , Е  $1,64 \pm 0,18$ . Количество койко-дней, проведенных пациентами в стационаре, в группе А  $23,05 \pm 3,28$ , Б  $24,6 \pm 2,23$ , С  $20,8 \pm 2,23$ , Д  $14,6 \pm 1,28$ , Е –  $20,8 \pm 2,23$  (табл. 1). Длительность заболевания и количество койко-дней в группе пациентов с бронхиальной астмой достоверно меньше по сравнению с другими подгруппами ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий по числу госпитализаций за год не выявлено.

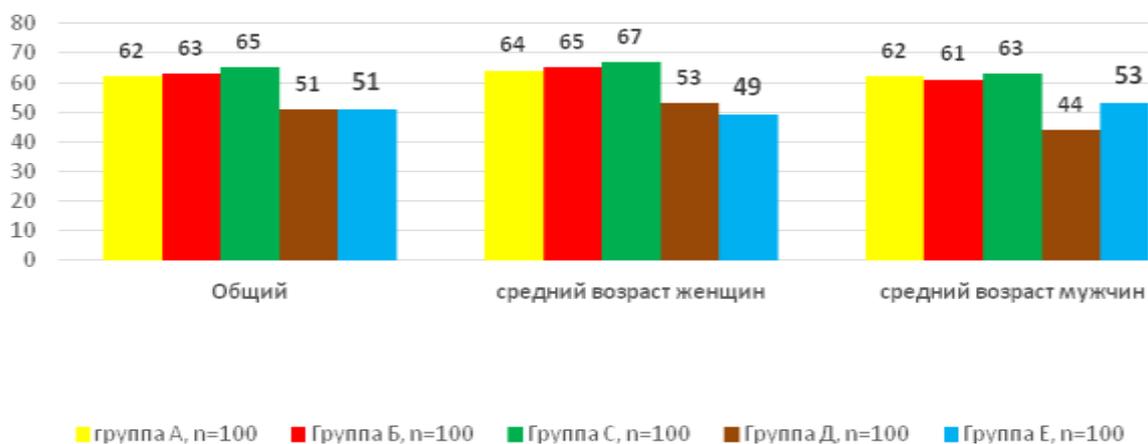


Рисунок 1. Демографическая характеристика обследованных пациентов

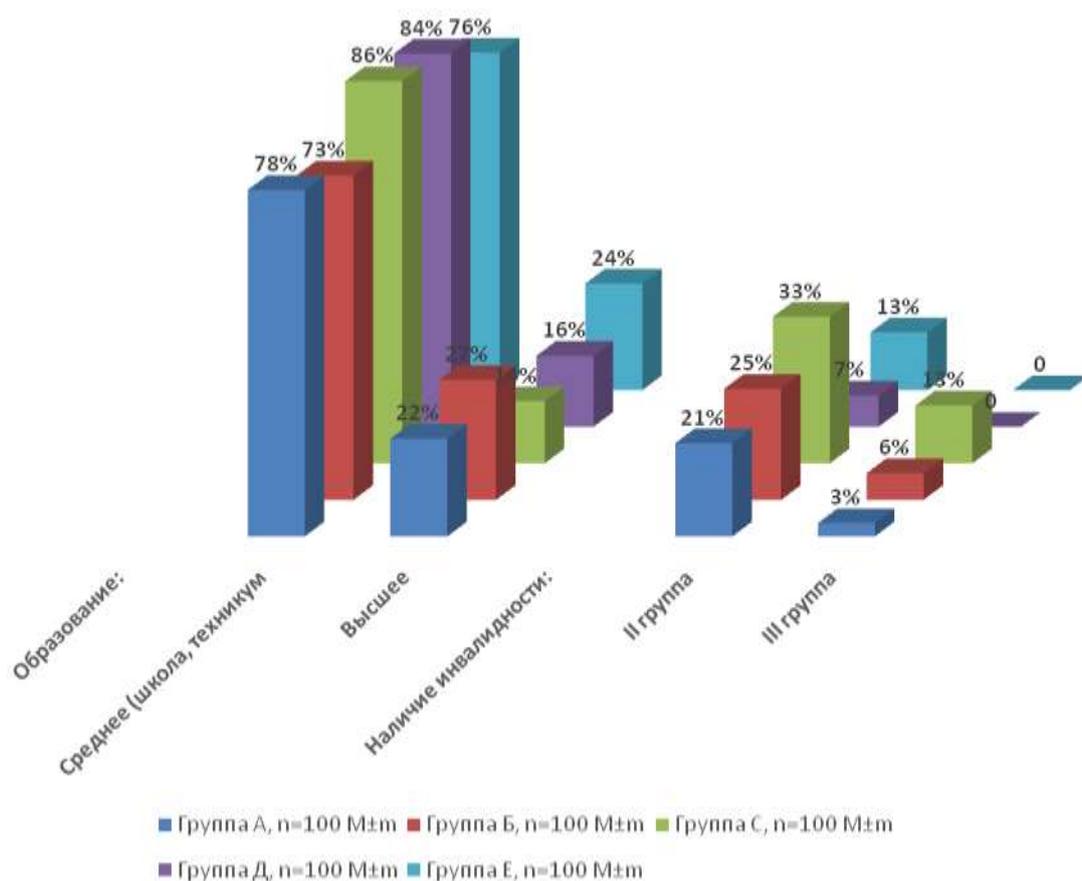


Рисунок 2. Социальное положение пациентов в выделенных группах

Таблица 1

**Нозологическая характеристика обследованных больных**

Показатель	Группа А n=100	Группа Б n=100	Группа С n=100	Группа Д n=100	Группа Е n=100
Длительность болезни	18,61±1,2 лет	23,92±3,5 лет	16,92±3,5 лет	13,76±1,93*	16,41±3,5 лет
Число госпитализаций за год	1,57±0,16	2,24±0,18	1,64±0,18	2,14±0,28	1,64±0,18
Количество койко-дней	23,05±3,28	24,6±2,23	20,8±2,23	14,6±1,28*	20,8±2,23

Примечание: - \* -достоверно( $p < 0,05$ ) при сравнении групп С и Д, С и Е.

В ретроспективной группе достоверно чаще встречались: ИБС,

цереброваскулярная болезнь и ДОА, остеохондроз позвоночника ( $p > 0,05$ ). Достоверные различия выявлены по частоте сопутствующей патологии: у пациентов с бронхиальной астмой реже встречались ИБС и ЦВБ, а в группе пациентов с хронической алкогольной болезнью чаще встречались ХОБЛ и язвенная болезнь желудка и ДПК ( $p < 0,05$ ) (табл.2).

Таблица 2

**Сопутствующая соматическая патология**

сопутствующие заболевания	группа А n=100	группа Б n=100	группа С n=100	группа Д n=100	группа Е n=100
ИБС, в т.ч. ХСН	32 (32%) 21 (21%)	100 (100%)* 76 (76%)*	44 (44%) 36 (36%)	19 (19%)* 11 (11%)*	6 (6%)* 2 (2%)*
Цереброваскулярная болезнь	62 (62%)	55 (55%)	100 (100%)*	11 (11%)*	12 (12%)*
Заболевания почек (хронический пиелонефрит, др.)	6 (6%)	9 (9%)	11 (11%)*	4 (4%)	3 (3%)*
Хронический бронхит (ХОБЛ)	9 (9%)	6 (6%)*	6 (6%)*	18 (18%)	21 (21%)*
Язвенная болезнь желудка и ДПК	8 (8%)*	11 (11%)	12 (12%)	14 (14%)	22 (22%)*
ДОА; Остеохондроз позвоночника	18 (18%) 28(28%)	26 (26%) 32 (32%)	29 (29%)* 37 (37%)*	14 (14%) 21(21%)*	11 (11%)* 28 (28%)
Эндокринная патология: Сахарный диабет	16 (16%)	12 (12%)	17 (17%)	11 (11%)	13 (13%)
Нарушение функции щитовидной железы	12 (12%) 4 (4%)	7 (7%) 5 (5%)	17 (17%)* -	8 (8%) 3 (3%)	5 (5%)* 8 (8%)

Примечание: - \* -достоверно ( $p < 0,05$ ) при сравнении групп С и Д, С и Е.

**Факторы риска сердечно - сосудистых заболеваний у обследованных больных**

Факторы	Группа А n=100	Группа Б n=100	Группа С n=100	Группа Д n=100	Группа Е n=100
Отягощенная наследственность	36 (36%)*	29 (29%)	35 (35%)	27 (27%)	15 (15%)*
Никотиновая зависимость	28 (28%)	18 (18%)	13 (13%)*	29 (29%)	67 (67%)*
Алкогольная зависимость	17 (17%)	12 (12%)	8 (8%)*	17 (17%)	100 (100%)*
Дислипидемия	40 (40%)	43 (43%)	49 (49%)*	17 (17%)	13 (13%)*
Гиподинамия	66 (66%)	54 (54%)	69 (69%)*	18 (18%)*	21 (21%)
Ожирение	44 (44%)	38 (38%)	47 (47%)*	22 (22%)	13 (13%)*
Стрессы	72 (72%)	68 (68%)	77 (77%)*	28 (28%)*	68 (68%)
Избыточное потребление NaCl	54 (54%)	56 (56%)*	48 (48%)	18 (18%)	12 (12%)*

Примечание: - \* -  $p < 0,05$  при сравнении групп С и Д, С и Е.

У пациентов ретроспективной группы определялись традиционные факторы риска сердечно - сосудистых заболеваний: курение, отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия, гиподинамия, избыточная масса тела, стрессы, избыточное потребление пищи с высоким содержанием соли и злоупотребление алкоголем (табл. 3). Достоверных отличий по большинству факторов риска не обнаружено, за исключением пациентов с бронхиальной астмой, у них реже встречались стрессы и малоподвижный образ жизни. У пациентов с хронической алкогольной болезнью реже наблюдались отягощенная наследственность по сердечно - сосудистым заболеваниям, гиперхолестеринемия, гиподинамия, избыточная масса тела, избыточное потребление пищи с высоким содержанием соли ( $p < 0,05$ ).

Группы обследованных пациентов сопоставимы по:

- возрасту и полу
- стажу заболевания
- количеству койко-дней

Различаются по:

- числу госпитализаций
- наличию сопутствующей патологии
- факторам риска

В открытое проспективное сравнительное исследование были включены 129 пациентов от 18 до 80 лет, состоящих на диспансерном учете в ГУЗ ЯО Клиническая больница №2, с установленным диагнозом артериальная гипертония II стадии и обратившихся в период весна 2011 - весна 2013 года. Мужчины составили 12%(15) пациентов, женщины – 88%. Средний возраст пациентов составил  $52,67 \pm 3,6$  года. Средняя продолжительность АГ  $8,22 \pm 2,4$  года. Все пациенты имели II стадию АГ. У 35 (26%) больных имела место АГ 1-й, у 73 (56%) – 2-й и у 21 (16%) – 3-й степени тяжести согласно классификации ВНОК (2011 г.) по уровню АД. У всех пациентов АГ ассоциировалась с другими заболеваниями: сахарным диабетом (6%), ИБС (15%), ожирением (26%), цереброваскулярной болезнью (13%), заболеваниями почек (8%), хроническим гастритом (22%).

Кроме того, были включены 260 пациентов стационаров Ярославской области, имеющих в анамнезе атеросклеротическое поражение сосудов с одним или несколькими клиническими проявлениями, обратившихся в период весна 2011 - весна 2013 года. Возрастно-половая характеристика исследованной группы: мужчины – 62,4%, женщины – 37,6%. Преобладание мужчин обусловлено, в первую очередь, за счет пациентов, имеющих атеросклероз сосудов нижних конечностей.

При анализе эффективности и безопасности лекарственной терапии оценивались лекарственные формуляры 39 медицинских организаций Ярославской области. Изучалась динамика структуры назначений антигипертензивных лекарственных препаратов пациентам с 2008 по 2010 года (областной бюджет) по льготному лекарственному обеспечению по данным базы Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области [Лаврентьева Л.И.,2012]. Определялась хронологическая динамика смертности при болезнях системы кровообращения в Ярославской области в 2008 -2017 гг. Анализировалась работа регионального сосудистого центра Ярославской области за 2010-2011 гг. Выполнен ABC- и VEN-анализ структуры лекарственных назначений в хронологической динамике в 40 медицинских организаций Ярославской области за 2013 г. и 46 медицинских организаций (100% охват) за 2016 год .Проведено

анкетирование 100 медицинских работников об эффективности работы формулярной системы.

Фармакоэкономическое исследование было проведено, как самостоятельное, проспективное наблюдение. Были учтены прямые медицинские затраты: на лекарственные препараты, на диагностические и лечебные медицинские услуги, манипуляции и процедуры. Были использованы такие типы фармакоэкономического анализа, как анализы «затраты — эффективность», «затраты-полезность (утилитарность)», ABC- и VEN-анализ, методология АТС/DDD и математическое моделирование. Для определения затрат были взяты стоимость лекарственных препаратов из прайс – листа, на медицинские услуги – тарифы, действующие в регионе в рамках системы обязательного медицинского страхования для г. Ярославля.

Фармакогенетическое исследование полиморфизма генов выполнялось в лаборатории Дорожной клинической больницы на станции Ярославль ОАО «РЖД». Для выполнения фармакогенетического тестирования был использован комплект реагентов для определения генетически детерминированных рисков развития кардиологических заболеваний, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови. В дальнейшем оценивалось количество выделенной ДНК с помощью комплекта реагентов для ПЦР-амплификации геномной ДНК человека в режиме реального времени (КВМ) производства ООО «НПО ДНК-Технология». В результате в сыворотке крови были определены гены ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), гены, регулирующие активность цитохрома CYP2D6 [Рыбачкова, Ю.В., 2016]. CYP2D6 –оценивал активность цитохрома, метаболизирующего ряд лекарственных веществ, в первую очередь, бета-адреноблокаторов [Поздняков, Н.О., 2016]. Данные исследования были выполнены у 260 больных с кардиологическими заболеваниями, имеющих в анамнезе атеросклеротическое поражение сосудов с одним или несколькими клиническими проявлениями. Выделили варианты генов CYP2D6, ответственных за скорость биотрансформации метопролола [Сычев Д.А., 2013].

Проведено фармакогенетическое обследование полиморфизма генов АСЕ, полученных из периферической крови, ответственных за активность АПФ: I/I, I/D и D/D полиморфизм. Обнаружение полиморфизма гена АСЕ D/D указывало на то, что риск развития в этой группе ИБС, инфаркта миокарда и инсульта выше в 1,5-2 раза, чем в группе с I/I полиморфизмом. Данные исследования были выполнены у 129 больных с артериальной гипертензией.

Статистическая обработка проводилась с применением прикладных компьютерных программ Статистика 8 в Windows XP. Использовались параметрические и не параметрические критерии с вычислением парного критерия

Стьюдента, Хи-квадрата, корреляционного анализа. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . При выполнении фармакоэкономических вычислений использовались стандартные прикладные программы для WindowsXP: электронные таблицы Excel.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ динамики потребления изучаемых препаратов в коммерческом секторе регионального фармацевтического рынка выявил, что при росте объема продаж препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в области за анализируемый период (2009-2011 гг.) в 1,2 раза (с учетом инфляции) произошло снижение потребления в количественном выражении на 20,5%, за счет роста средней стоимости одной упаковки в 1,5 раза. Вместе с тем ежегодный прирост финансирования из областного бюджета на лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан с 2009 по 2011 гг. составил от 24 до 49%. Следствием этого является увеличение доступности лекарственной помощи населению. Одновременно уделяется большое значение оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии, что реализуется путем выборочных экспертных оценок медицинской документации, наблюдения за больными [Курочкина О.Н., 2013; Лаврентьева Л.И., 2012].

Амбулаторное лечение артериальной гипертонии в целом соответствует клиническим рекомендациям. Однако для улучшения качества оказания медицинской помощи требуется более полное соблюдение стандартов медицинской помощи с учетом различных ассоциированных заболеваний и сопутствующей патологии. Неадекватное использование лекарственных препаратов может быть одной из причин развития острого нарушения мозгового кровообращения. Значительное увеличение потребления лекарств связано с алкогольной болезнью. Для соблюдения принципов обоснованной политерапии необходимо учитывать при внедрении стандартов медицинской помощи модели пациентов. Эффективность соблюдения клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи наиболее показательно оценивается при наличии ассоциированных заболеваний, особенно у пожилых больных [Петров В.И., 2014; Ушкалова Е.А., 2016].

Так, ИБС является ассоциированным заболеванием с артериальной гипертонией и требует использования дополнительных лекарственных препаратов. Одной из главных проблем является полипрагмазия, назначение наряду с жизненно важными и необходимыми препаратами (бета-адреноблокаторов; ивабрадина; антиагрегантов – ацетилсалициловая кислота, плавикс; антагонистов кальция; нитратов), лекарственных препаратов, которые не относятся к патогенетической

или симптоматической терапии стенокардии. Неоправданно часто применяются валидол (71%), валосердин (35%).

В период, предшествующий инсульту, в 24% терапия отсутствовала или имел место нерегулярный прием лекарственных препаратов. Достаточно часто (58% наблюдений) применялась комбинированная терапия, что свидетельствует о тяжести артериальной гипертонии. Вместе с тем обращает на себя внимание недостаточно эффективные средние дозы ингибиторов АПФ (периндоприл 5 мг, лизиноприл 7,1 мг); бета-адреноблокаторов (бисопролол 3,75 мг, метопролол 75 мг, атенолол 75мг), что ниже, чем в общей группе пациентов, страдающих артериальной гипертонией. Недостаточно часто назначался антагонист кальция амлодипин (8%), эффективный в комбинации с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина при резистентных формах артериальной гипертонии.

В случае сочетания бронхиальной астмы с артериальной гипертонией серьезную проблему представляет применение лекарственных препаратов, способных повышать артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Если системные глюкокортикоиды применяются достаточно редко - 4% наблюдений, то по-прежнему широко назначаются бета-адреностимуляторы короткого действия – 68%, теофиллины короткого действия – 16%.

Одной из сложных задач является фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний при наличии хронической алкогольной болезни. В представленном фармакоэпидемиологическом исследовании включались пациенты, проходящие лечение хронического алкоголизма. В связи с чем, все больные получали различные комбинации лекарственных препаратов, включающие наряду с гипотензивными средствами (61%) малые транквилизаторы (100%), нейролептик дроперидол (16%), различные нейропротекторы (99%), гепатопротекторы (61%) и кардиопротекторы (21%), а также препараты, снижающие желудочную секрецию (6%).

По данным ABC и VEN-анализа формуляров медицинских организаций Ярославской области за 2012 год, в котором учитывались данные формуляров 39 медицинских организаций Ярославской области, следует отметить следующее. В наиболее затратной группе А на жизненно-важные лекарственные препараты приходится около половины наименований (47,8%), на необходимые - в 2 раза меньше (23%). В целом это достаточно хорошие показатели сбалансированного лекарственного потребления. В Ярославской области накоплен 13-летний опыт работы формулярной системы, что способствовало уменьшению доли малоэффективных лекарственных препаратов. Вместе с тем в группе А оказалось 8,2% второстепенных лекарственных препаратов, не имеющих убедительной доказательной базы использования в соответствии со структурой госпитализированных больных. В целом группа малоэффективных препаратов

составляет 12.4% в общей структуре потребления в медицинских организациях Ярославской области, что требует проведения внутренних аудитов, специальных образовательных программ по эффективному и безопасному применению лекарственной терапии, рациональному использованию формулярной системы.

Проблема безопасности лекарственной терапии в настоящее время стоит очень остро. Отдел мониторинга и контроля за обращением лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения по Ярославской области работает с 2009 года. Первые сообщения НР ЛП стали поступать в июне 2009 года. Всего за время работы отдела (с 01.06.2009 по 31.08.2013) поступило 584 НР, из них 246 серьезных и 67 сообщений о неэффективности ЛС. За 2009-2010 года всего поступило 278 сообщений о НР, из них 130 серьезных (создавших угрозу для жизни пациента или ставших причиной госпитализации); за 2011 год - 129 НР, из них 49 серьезных, а также 33 случая неэффективности лекарственных средств; за 2012 год – 102 НР, из них 40 серьезных, 21 случай неэффективности лекарственных средств; за 2013 год - 75 НР, 27 серьезных, 13 случаев неэффективности лекарственных средств. В 307 (52,56%) случаях НР закончились выздоровлением без последствий; улучшение состояния – 57 (9,77%); состояние без изменений – 53 (9,07%); в 164 (28,08%) сообщениях не было данных об исходе НР. За весь период наблюдения было зарегистрировано 3 (0,51%) сообщения о НР со смертельным исходом:

- аprotинин (анафилактический шок)
- альтеплаза (геморрагический инсульт)
- левофлоксацин+хлорпромазин (фибриляция предсердий, отек легких).

Необходимым условием предупреждения развития НР является хорошо организованная и успешно функционирующая система фармаконадзора, призванная обеспечить безопасность лекарственной терапии. К сожалению, низкая активность по сбору сообщений о НР на зарегистрированные ЛП, препятствует реализации этой системы в полной мере. В соответствии с требованиями Евроазиатского Экономического Сообщества система фармаконадзора должна соответствовать мировым стандартам [Фармаконадзор. Нормативные правовые акты в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, 2017].

Для определения соответствия стандарту проводимой терапии, была апробирована графологическая система оценки внедрения стандартов медицинской помощи (клинических рекомендаций), включающая систему критериев соответствия по количеству применяемых препаратов, их дозировке, кратности, длительности и регулярности приема, своевременности начала терапии (с последующим расчетом среднего арифметического) [Хохлов А.Л., Лисенкова,

Л.А., 2005], разработанная автором на кафедре клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии. В соответствии с данной методикой проведен анализ трех групп пациентов, включенных в данную работу: группа пациентов с артериальной гипертонией (100 человек) и группа пациентов с ИБС: стенокардией напряжения (100 человек), бронхиальной астмой (100 человек). На амбулаторном этапе лечения артериальной гипертонии соответствие стандартам медицинской помощи (клиническим рекомендациям по лечению артериальной гипертонии) по количеству применяемых препаратов составляет 68,2%, по дозировке – 72,6%, по своевременности начала терапии – 78,4%. Общий процент соответствия равен 73,1%.

Указанную технологию можно применять для выявления процента соответствия стандарту лечения. По данным анализа лечения пациентов, страдающих ИБС: стенокардией напряжения, более 90% соответствия стандарту лечения отмечено у большинства пациентов (55,3%), и менее 75% соответствия стандарту терапии имело место у 20,7% больных. Кроме того, указанную технологию можно интерпретировать с позиции наличия ошибок в лечении. Так, при изучении назначений, выполненных больным с бронхиальной астмой, выявлены ошибки в дозировании лекарственных средств среди неорганизованной популяции (пенсионеры) в 44,2 % случаев, среди организованной популяции (работающие) несколько меньше – 41,2% случаев. Меньше ошибок наблюдается в организованной популяции в плане выбора спектра лекарственных препаратов, и в режиме их применения. Это свидетельствует, что качество лечения в исследуемой группе больных с бронхиальной астмой у пенсионеров несколько хуже, чем у работающих.

Одним из элементов системы стандартизации является формулярная система, которая уже используется в практическом здравоохранении. Предметом социологического исследования 100 медицинских работников явилось выявление отношение к данной системе, что позволяет оценить готовность медицинского сообщества к системе стандартизации в здравоохранении. Как показывают результаты опроса, подавляющее большинство респондентов используют в своей работе клинические рекомендации (85%) и несколько меньше – стандарты медицинской помощи (80%). Категорически «нет» ответили соответственно 1% и 6% опрошенных. В дальнейшем следует учитывать наличие подобной категории медицинских работников. По всей видимости, с ними предстоит индивидуальная работа по адаптации к использованию стандартов медицинской помощи, дополнительная образовательная деятельность. Некоторые недостатки в реализации формулярной системы указывают на необходимость более четкой организационной и методической работы по подготовке к внедрению стандартов медицинской помощи. Часть респондентов (8%) не используют лекарственный

формуляр в своей работе, при этом формуляр полностью доступен только 84% медицинских работникам. По-прежнему главным аргументом в принятии решения о включении в формуляр являются субъективные факторы (опыт работы – 73%, собственные знания – 45%, опыт коллег – 31%). Большое значение, но все-таки меньшее, чем личному опыту, придается отечественной литературе – 61%, зарубежной литературе – 46%, результатам клинических исследований – 53%.

Поиск разумного сочетания персонализированной медицины со стандартизацией в здравоохранении необходим для успешной реализации современной концепции развития здравоохранения РФ. Наиболее показательное значение персонализированной медицины можно оценить на примере распространенных заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых, оказывающих значимое влияние на здоровье и продолжительность жизни населения РФ [Бойцов, С.А. 2013, Хохлов А. Л., 2015]. Артериальная гипертония (АГ) - главная причина смерти и нетрудоспособности пациентов. Несмотря на доступность различных современных вариантов лечения, основанных на современных клинических рекомендациях и стандартах медицинской помощи, только 27% пациентов с АГ достигают надлежащего контроля над кровяным давлением, что сопряжено с повышенным риском инсульта. Приблизительно 50% неблагоприятных фармакологических ответов зависят от генетических особенностей пациента. Доказано, что уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), определяющего патогенез АГ, на 50 % находится под генетическим контролем [Кукес В.Г., 2014; Karaźniewicz-Łada M., 2015].

Другим важным фактором, определяющим скорость биотрансформации липофильных бета-адреноблокаторов, является активность цитохрома CYP2D6. Указанные генетические особенности пациента могут определять индивидуальную реакцию пациента на успешность и безопасность лекарственной терапии. В результате фармакогенетического обследования было получено, что среди вариантов гена ACE наиболее распространен I/D генотип, он встречался в 50,5% случаев; среди вариантов гена NOS3 наиболее часто встречался E298E генотип - в 53,5% случаев. Обнаружение полиморфизма гена ACE в виде генотипа D/D в 29% случаев указывает на то, что риск развития различных вариантов ИБС и инсульта выше в 1,5-2 раза, чем в группе с I/I генотипом. В группе с D/D полиморфизмом на фоне терапии валсартаном 85% пациентов достигли целевого АД, в группе I/D – лишь 53%. Следовательно, успешность терапии блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном зависит от полиморфизма гена, ответственного за активность ангиотензин-превращающей системы. При этом персонализированный подход позволяет достичь большего эффекта в достижении целевого артериального давления, чем в случае применения стандартной терапии без учета фармакогенетического тестирования.

Определенное значение в метаболизме липофильных бета-блокаторов имеет активность системы цитохрома. По результатам работы частота встречаемости аллели C2D6\*4 сравнима с описанными в литературе и составляет 34,6% в среднем. Подавляющее большинство выявленных мутаций являются гетерозиготными. Гомозиготные мутации были выявлены у 2 пациентов, что составило 0,77%, причем 1 из них имел сочетание гомозиготной мутации по C2D6\*4 и гетерозиготной мутации по C2D6\*10. Частота встречаемости аллели C2D6\*10, более распространенной среди монголоидов, составляет 40%. Обращает на себя внимание тот факт, что количество пациентов, имеющих мутации (одну из двух или обе вместе) составляет 60,4%, а в подгруппе стабильной стенокардии доходит до 81%, что потенциально опасно при назначении стандартной терапии метопрололом эмпирически. Кроме того, следует отметить, что достаточно большую группу пациентов составляют люди, имеющие обе мутации одновременно (15%). Однако исследования, позволяющие утверждать, что данная подгруппа пациентов имеет большие шансы на развитие неблагоприятных побочных явлений при терапии метопрололом, по сравнению с подгруппой пациентов, имеющих только одну мутацию, не проводились, а в мировой литературе не описаны алгоритмы действий и не разработаны рекомендации при обнаружении подобных сочетаний. Полученные данные о распространенности аллели C2D6\*4 сопоставимы с описанными ранее в мировой литературе. Количество пациентов, имеющих 1 или 2 мутации гена CYP2D6, а значит требующих корректировки дозы метопролола, равно 60,4% в исследованной популяции.

Следовательно, фармакогенетическое тестирование мутаций гена изофермента CYP2D6 обосновано и позволит правильно подбирать дозу метопролола и избежать побочных эффектов данного лекарственного препарата. Более широкое внедрение в клиническую практику высокотехнологичных комплексных клинико-генетических исследований позволяет улучшить тактику ведения больных с артериальной гипертонией. Так, на основании результатов генетического тестирования можно не только строить прогноз заболевания, но и рационально подобрать лекарственную терапию, что способствует предупреждению развития тяжелых осложнений, осуществлению контроля над заболеванием, что необходимо учитывать при реализации стандартов медицинской помощи.

Участие пациента в реализации лекарственной программы в значительной степени будет зависеть от приверженности к лечению. В группе больных с АГ (100 человек) была оценена приверженность пациентов к получаемой терапии. При этом низкая приверженность (соблюдается до 30% врачебных рекомендаций) обнаружилась у 27% пациентов; средняя (от 30 до 80%) – у 49% пациентов; достаточная (более 80%) – у 24% пациентов. Чаще достаточная приверженность к

антигипертензивной терапии (АГП) встречалась у лиц старше 60 лет, у лиц женского пола и с увеличением степени АГ.

Проведено также изучение в сравнительном плане различных факторов, влияющих на комплаенс, у пациентов трех нозологий: артериальная гипертензия (АГ) (100 человек), бронхиальная астма (БА) (100 человек) и хроническая алкогольная болезнь (ХАБ) (100 человек). Наибольшая доля пациентов с достаточной приверженностью наблюдалась в группе пациентов с бронхиальной астмой (достоверно больше в 1,7 раза, чем при хронической алкогольной болезни). Только 45% больных, имеющих хроническую алкогольную болезнь, имеют достаточный уровень приверженности, что значительно затрудняет лечение такой категории. Вместе с тем, при артериальной гипертензии в возрасте 60 лет и старше приверженность значительно выше, чем до 60 лет. При ХАБ, наоборот, наибольшая часть пациентов имеет достаточный уровень приверженности в возрасте до 60 лет. При бронхиальной астме значимой зависимости от возраста не прослеживается. Во всех группах наблюдения (АГ, БА, ХАБ) достаточный уровень приверженности чаще наблюдался у женщин. Определенную роль в уровне приверженности к лечению имеет длительность заболевания. Так, при АГ и БА наибольший процент лиц с достаточным уровнем комплаенса регистрируется при длительности заболевания от 3 до 10 лет (41 и 48% соответственно), в случае ХАБ – при стаже 10 лет и более. Это связано с тем, что на ранних стадиях алкоголизма пациенты не принимают всерьез необходимость лечения. При этом наибольшее количество лекарств в случае достаточного комплаенса принимают пациенты с АГ – 2,8 таблетки в день, при ХАБ – меньше- 1,7 таблетки в день. В случае с БА среднее количество в пересчете на ингаляции – 2,4 ингаляции в день.

Знание о факторах риска имеет значение в увеличении доли пациентов при соматических заболеваниях (57% при АГ, 66% при БА), в случаях с ХАБ в среднем в 2 раза меньше. При наличии ХАБ, в отличие от АГ и БА достаточный уровень комплаенса зависит значительно меньше от знаний пациентов об осложнениях заболеваний, от борьбы с факторами риска и от льгот на приобретение препаратов. Через 6 месяцев была оценена динамика приверженности к АГТ больных в проспективной группе. После исследования в группе достаточная комплаентность отмечена у 67% больных, то есть доля таких больных увеличилась в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). В результате исследования выявлено, что наибольший прирост приверженности к терапии (до 75%) отмечается у пациентов с бронхиальной астмой по результатам анализа дневников самоведения и наименьший у пациентов с хронической алкогольной болезнью (до 45%).

При оценке качества жизни по шкале SF-36 получены следующие результаты. Через 6 месяцев в группе пациентов с ХАБ отмечено увеличение показателей физического здоровья ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с ХАБ выросли показатели

физической активности, а показатели ролевого физического и эмоционального функционирования, общего здоровья уменьшились ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что в целом качество жизни пациентов с ХАБ изменилось значительно меньше, чем при АГ или БА, что создает дополнительные проблемы при лечении хронической алкогольной болезни. Следует отметить, в случаях соблюдения стандартов медицинской помощи на уровне 80-100%, что обеспечивается только достаточным уровнем приверженности к лечению, качество жизни, оцениваемое по 100 мм шкале и шкале SF-36 выше, чем в случае соблюдения стандартов на уровне 25-79%.

В выделенных группах пациентов был проведен клинико-экономический анализ эффективности проводимой терапии за 6 месяцев. В это период со стороны медицинского персонала устанавливался контроль за соблюдением стандартов медицинской помощи проводилась индивидуальная работа с пациентами для повышения уровня приверженности к лечению. Сравнивались группы пациентов с АГ, БА и ХАБ. Для определения экономической полезности рассчитан коэффициент «затраты/эффективность» – CER (cost-effectivenessratio). За критерий эффективности за период 6 месяцев в группе пациентов с артериальной гипертонией был принят процент достижения целевого АД; в группе больных с бронхиальной астмой – динамика ОФВ1; в группе с хронической алкогольной болезнью – доля пациентов, имеющих ремиссию. Соотношение «стоимость-эффективность», оценивающее стоимость достижения желаемого результата, рассчитан по формуле  $CEA = C/Ef$ , где «CEA» - стоимость медицинского вмешательства на единицу эффективности, «C» - средняя стоимость лечения (амбулаторное), вызова скорой медицинской помощи и стационарное лечение. «Ef» - эффективность лечения (вероятность достижения положительного результата по выбранному критерию эффективности). Учитывались цены на лечебные медицинские услуги в рублях на октябрь 2011 г. Следует отметить, что наибольшие затраты связаны с лечением пациентов с ХАБ: в 1,9 раза больше, чем на ведение больных с АГ и в 2,9 раза выше, чем на пациентов с БА. При этом в группах с АГ и БА основная доля затрат сопряжена с лекарственной терапией, в группе с ХАБ на первое место выступают затраты, связанные с вызовом скорой медицинской помощи (СМП). Стоимость лекарств для лечения ХАБ занимает второе место после обращений в СМП, но сопоставимо с таковыми при АГ и в 1,4 раза выше, чем в группе пациентов с БА.

Для определения экономической эффективности лечения больных был рассчитан коэффициент «затраты/эффективность», где за критерий эффективности был принят процент снижения обращений в поликлинику, стационар и службу скорой медицинской помощи. Если при соматических заболеваниях артериальной гипертонии и бронхиальной астме процент снижения числа обращений за

медицинской помощью приблизительно одинаковый (22% и 24% соответственно), то при хронической алкогольной болезни имеет место более значимое снижение частоты обращения за медицинской помощью (65%). Наименьшие затраты на единицу эффективности (по критерию числа обращений за медицинской помощью) связаны с лечением больных, имеющих БА, наибольшие – с ХАБ, промежуточное положение занимает группа пациентов с АГ. Следует отметить, что затраты на единицу эффективности при ХАБ в 7,7 раз выше, чем при БА и в 1,9 раза больше, чем при АГ. Наибольшее снижение числа случаев оказания стационарной помощи имело место при ХАБ - 36%, и при АГ – 16%. Расчет затрат на единицу эффективности по критерию снижения числа госпитализаций демонстрирует, что даже для достижения такого значимого результата при ХАБ тратится больше всего средств на единицу эффекта, второе место занимает АГ, третье – БА. Следующим критерием эффективности был выбран показатель, характеризующий снижение числа вызовов СМП. Если при АГ и БА получено сопоставимое снижение числа вызовов СМП (в 6 и 10 раз соответственно), то в группе пациентов с ХАБ отмечается менее существенная динамика – 25%. Однако наибольшие затраты на единицу эффективности также наблюдаются при лечении пациентов с ХАБ, наименьшие – при БА; промежуточное положение занимает категория пациентов с АГ.

Наибольший прирост качества жизни по критерию физической активности отмечается у пациентов с АГ, значительно меньше – при БА (в 4 раза) и ХАБ (в 6,4 раза). При этом для достижения единицы эффекта по критерию физического здоровья для пациентов с ХАБ тратится на порядок больше средств, чем при АГ или БА. Та же тенденция прослеживается и при оценке психической составляющей шкалы SF-36. Только динамика психической составляющей при ХАБ выглядит еще менее убедительной – всего 1,63% против 65,8% при АГ и 15,6% при БА. Затраты на единицу эффекта по критерию «психическое здоровье» при ХАБ значительно превышают таковые при АГ и БА: в 7,7 раз и в 2,8 раз соответственно. Вместе с тем, группа пациентов с АГ отличается в более выгодную сторону по данному критерию от пациентов с БА: в 2,8 раза.

На основании ABC и VEN- анализа лекарственной терапии, являющихся необходимыми компонентами формулярной системы, можно заключить следующее. Качество лекарственной терапии больных с артериальной гипертонией, бронхиальной астмой и хронической алкогольной болезнью значительно улучшается при соблюдении стандартов медицинской помощи. На примере лечения бронхиальной астмы можно увидеть отчетливые позитивные изменения в структуре лекарственных назначений с увеличением доли жизненно-важных и необходимых лекарственных средств (рис. 3, 4). Это указывает на

актуальность укрепления формулярной системы при реализации стандартов медицинской помощи.

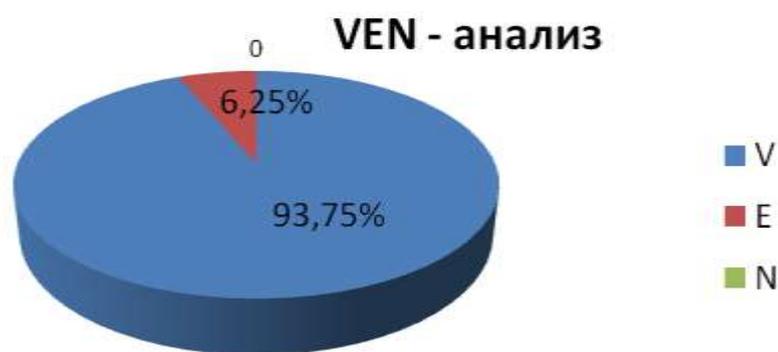


Рисунок 3. **VEN- анализ всех лекарственных препаратов, используемых для лечения БА, при соответствии стандартам медицинской помощи**

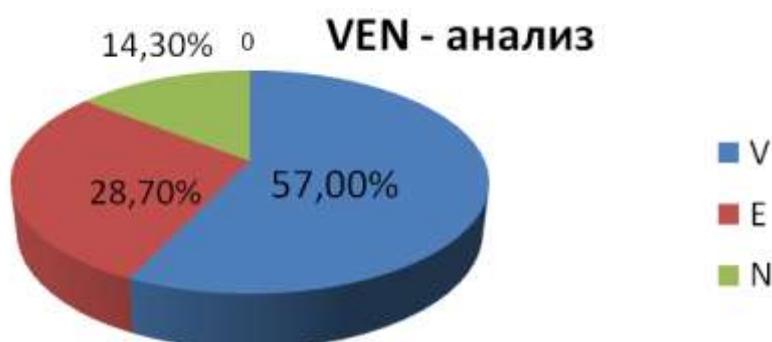


Рисунок 4. **VEN- анализ всех лекарственных препаратов, используемых для лечения БА, при несоответствии стандартам медицинской помощи**

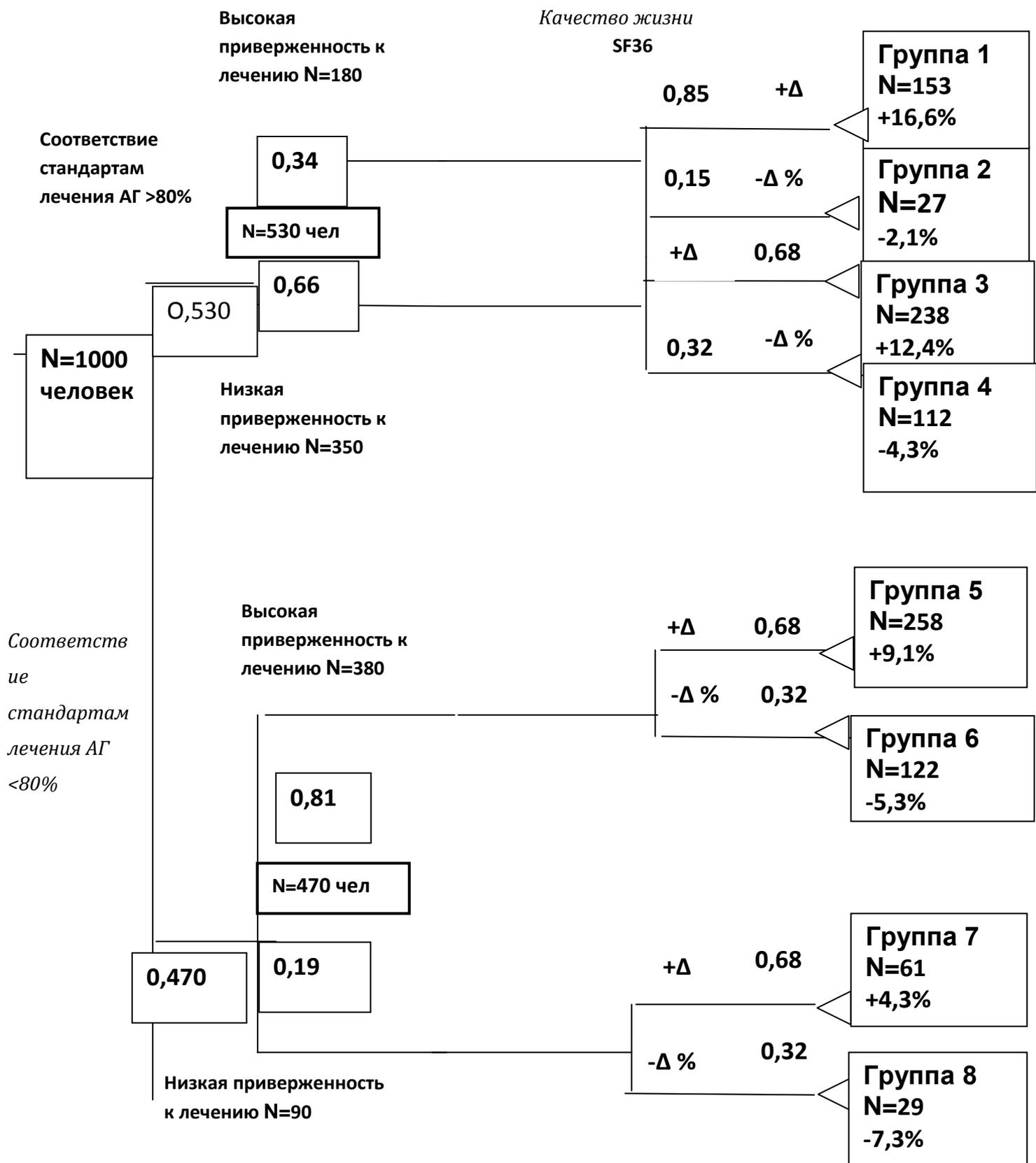
При несоответствии стандартам медицинской помощи доля жизненно-важных лекарственных препаратов в структуре потребления больных бронхиальной астмой составляет чуть больше половины. Почти треть препаратов приходится на важные и 14% - на препараты, без которых можно обойтись. Это указывает на актуальность укрепления формулярной системы при реализации стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций.

Проанализирована структура лекарственных назначений в 46 (100%) медицинских организациях Ярославской области за 2016 год (в разделе 3.1.2 представлены данные по 39 медицинским организациям за 2103 г.). Действующая практика отбора жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и другие лекарственные перечни не обеспечивают 100-процентного принятия обоснованных решений. Формирование перечней, которые регламентированы на федеральном и региональном уровнях, должны сопровождаться анализом потребления лекарств с точки зрения независимой клинической и экономической экспертизы и в хронологической динамике.

Анализ рациональности лекарственных назначений с применением ABC- и VEN-анализа, выполненный в хронологической динамике (2013 и 2016 гг.) свидетельствует о имеющихся резервах в улучшении расходования финансовых ресурсов, так как медикаменты категории N (второстепенные) используются в значительном объеме, и на них расходуется большая доля средств (входят в группы A и B) (составляют более 5%).

Эти результаты демонстрируют, что доля второстепенных лекарственных препаратов в основных затратах превышает затраты на сердечно-сосудистые препараты. Следует обратить внимание на увеличение потребности лекарственных препаратов, применяемых в неотложной кардиологии. Вместе с тем, отмечается улучшение эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, на что указывает снижение смертности.



**Схема 1.** Древо решений. Зависимость качества жизни пациентов с артериальной гипертонией от соблюдения стандартов медицинской помощи.

Вместе с тем следует отметить, что соблюдение стандартов медицинской помощи не всегда приводит к значительному улучшению эффективности лечения.

На схеме 1 приведено древо решений, на котором анализируется зависимость качества жизни пациентов с АГ от соблюдения стандартов медицинской помощи. На ветвях древа приведена вероятность событий, полученных в данном исследовании с учетом приверженности больных. Как видно из схемы, даже при условии соблюдения стандартов медицинской помощи приверженность к лечению вносит коррективы в результативность лечения, оцениваемую по уровню качества жизни. Прирост качества жизни после лечения отмечен как в группе, получающих стандартную терапию, так и не в полном соответствии со стандартом (хотя и менее существенный: 16,6% против 12,4%). Экономическая целесообразность более приемлема при соблюдении стандартов терапии, коэффициенты «стоимость/утилитарность» в случае соблюдения стандартов оказываются более низкими (табл. 4).

Таблица 4.

**Показатели коэффициента стоимость\утилитарность на концах древа решений (CUR=Стоимость 1 пациента с АГ (2191 рублей) / SF-36 1 + SF-36 3)**

CUR	Группа 1 + Группа 3	Группа 2 + Группа 4
Соответствие стандартам лечения АГ >80%	75,6	342,3

CUR	Группа 5 + Группа 7	Группа 6 + Группа 8
Соответствие стандартам лечения АГ <80%	163,5	173,9

Таким образом, при реализации системы стандартизации следует учитывать весь комплекс факторов, влияющих на эффективность данной системы, использовать критерии оценки технологий здравоохранения, внедрять концепцию мониторинга.

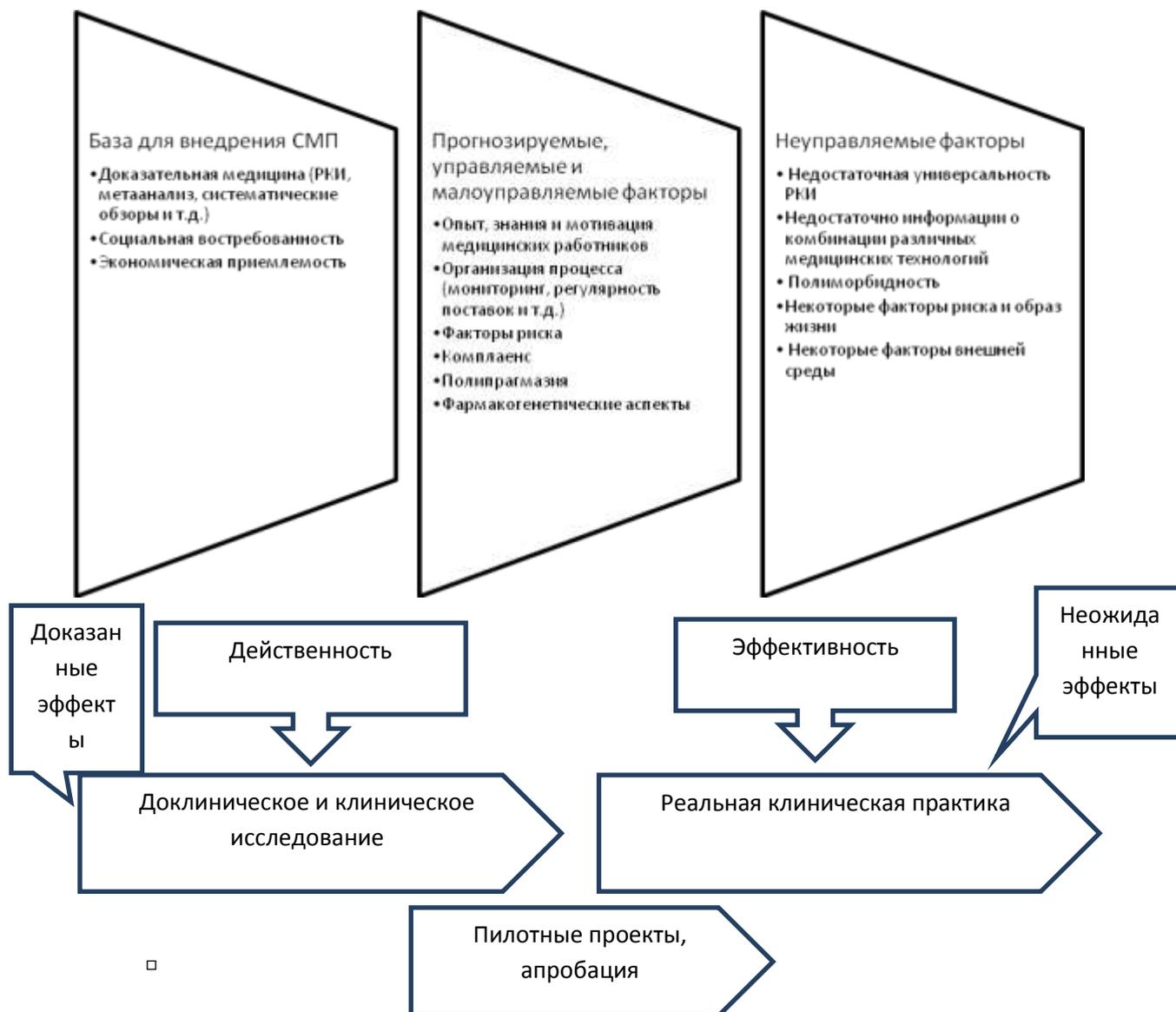
**Критерии включения медицинской технологии в стандарт медицинской помощи**

Разработка и внедрение стандартов медицинской помощи должна строиться с учетом, как доказательных исследований, так и реальных условий клинической практики, представленных в данной работе. В связи с этим, предложен алгоритм реализации стандартов медицинской помощи населению с учетом управляемых и неуправляемых факторов риска (табл. 5).

**Алгоритм реализации стандартов медицинской помощи населению  
с учетом управляемых и неуправляемых факторов**

№ пп	Факторы	Управляемость		Пути решения	
		Упр.	Неупр.	Обучение	Контроль и новые организационные решения
1	Лекарственное обеспечение	+		+	+
2	Соблюдение стандартов медицинской помощи	+		+	+
3	Приверженность к лечению	+		+	+
4	Нежелательные реакции на лекарственные средства			+	+
5	Фармакогенетические аспекты		+	+	+

Внедрение любой технологии в практическое здравоохранение сопряжено с определенными трудностями, связанными с воздействием различных непредвиденных факторов [Хохлов А.Л., 2013; Требования к разработке клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи. Проект совещания главных внештатных специалистов МЗ РФ, 2016]. В результате действенность лекарственной терапии, оцениваемая на основании научных исследований, доказательной медицины, не всегда приводит к ожидаемому результату [Лошаков Л.А., 2012; Петров, А.В., 2014]. В этом плане необходима текущая оценка эффективности и безопасности стандартов медицинской помощи на всех этапах их внедрения (рис. 5).

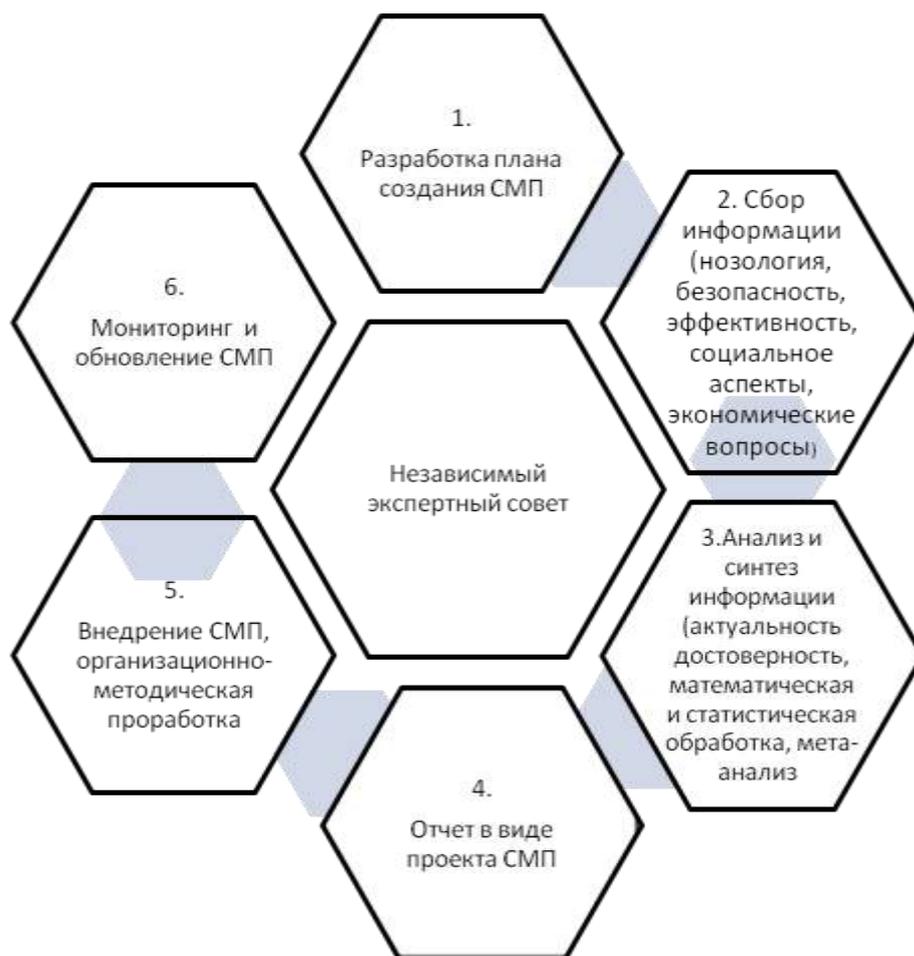


**Рисунок 5. Динамика оценки действенности и эффективности стандартов медицинской помощи**

С учетом зарубежного опыта для создания стандартов медицинской помощи, их последующего совершенствования и оценки эффективности необходима целостная система оценки технологий здравоохранения на федеральном и региональном уровнях. В основе данной системы должен находиться независимый экспертный совет, реализующий свою деятельность совместно со всеми заинтересованными сторонами по следующим направлениям: сбор информации, анализ и синтез информации, отчет в виде проекта стандарта медицинской помощи, участие во внедрении стандарта медицинской помощи, мониторинг и обновлении стандартов.

Немаловажное значение для здравоохранения имеет использование воспроизведенных препаратов. В последние годы в Российской Федерации значительно увеличилось число исследований биоэквивалентности всех лекарственных препаратов, что потребовало тщательного контроля за качеством проведения этих исследований и соблюдения этических норм для добровольцев. Неправильное

планирование исследований по биоэквивалентности приводит к снижению эффективности лекарственной терапии, падению доверия к дженерикам и повышению затрат на лекарственную терапию [Хохлов, А.Л.,2017]. Медицинские учреждения, на территории которых проводятся исследования биоэквивалентности и фармакокинетики, должны соответствовать не только требованиям, которые позволят определять эффективность и безопасность исследуемых лекарственных препаратов, но и учитывать права и интересы добровольцев в соответствии с принципами качественной клинической практики [Лилеева Е.Г,2016].



**Рисунок 6. Процесс создания стандартов медицинской помощи в системе оценки технологий здравоохранения**

Таким образом, процесс создания стандартов медицинской помощи должен иметь определенный алгоритм (рис. 6). При этом необходимо учитывать следующие важные моменты: существующую практику, наиболее часто применяемые медицинские технологии, наиболее экономически приемлемые, наиболее эффективные, соответствующие клиническим рекомендациям и наилучшей стандартной помощи [Колбин А. С., 2016].

Следует отметить, что система оценки медицинских технологий (технологий здравоохранения) проходит через определенные этапы развития. Важным для

законодательного регулирования системы технологий здравоохранения в области лекарственной политики явился Федеральный закон от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (статья 4, пункт 55; статья 5, пункт 5.1; статья 60, пункт 1). Данный закон вступил в силу с 1 июля 2015 года. Впервые в правовой норме РФ появилось понятие «комплексная оценка лекарственного препарата». В развитии данного направления Минздравом России принято решение возложить функции по комплексной оценке лекарственных препаратов на существующее федеральное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской продукции» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭККМП») с последующим изменением названия этого учреждения (ФГБУ «Центр комплексной оценки в сфере здравоохранения»). В настоящее время активно обсуждается вопрос о внедрении единого подхода к оценке всех технологий здравоохранения, включая обеспечение лекарственными препаратами, о введении в правовой норме дефиниций «технология здравоохранения» и «комплексная оценка технологий здравоохранения», что потребует более детальной проработки этого вопроса и введения поправок в законодательство РФ.

### **Мониторинг эффективности стандартов медицинской помощи**

Система мониторинга и контроля за эффективностью и безопасностью стандартов медицинской помощи является необходимым условием управления качеством процесса. Основные организационные подходы, предложенные А.Л. Линденбратеном, легли в основу многих систем качества медицинской помощи, реализуемых в Российской Федерации. Цель большинства разработанных моделей - привязать результаты труда медицинских работников, включая показатели качества медицинской помощи, к оплате их труда. В основе лежит дифференцированный подход к оплате труда в зависимости от объема и качества оказываемой медицинской помощи [Измеров Н.Ф., 2016]. Однако данные методические подходы не были реализованы повсеместно и в полном объеме. Вместе с тем А.Л. Линденбратен предлагал оценивать результативность медицинской помощи с помощью определенной методики. Должна быть сформирована система, при которой требования к предмету контроля, содержащиеся в нормативных правовых актах, будут примерно одинаковы со стороны государства и ведомства. Все, что касается содержания внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, является зоной ответственности руководителя медицинской организации (ст. 90 Основ). Пока окончательно не сформирована система внутреннего контроля с зонами ответственности, соответствующим документальным обеспечением.

Все три формы контроля (государственный, ведомственный и внутренний) должны включать анализ результативности медицинской помощи. Проведение внутренней методики оценки вызовет целый ряд организационных, методических, а также кадровых вопросов. Методики, применяемые при подобном контроле, должны неизбежно соответствовать дизайну локального исследования с определенным уровнем доказательности, изучать промежуточные и конечные точки, оценивать результаты лечения пациента с его индивидуальными особенностями, его мнение об эффективности и безопасности медицинской помощи, соотносить полученные результаты с данными современной медицины. В действительности это практическое внедрение некоторых методик оценки медицинских технологий, для которых требуются специальные знания и опыт. Оптимизация данных оценок с учетом реальных возможностей учреждений здравоохранения является злободневным аспектом.

С учетом необходимости создания общей системы внутреннего и внешнего мониторинга внедрения стандартов медицинской помощи следует предложить следующий алгоритм (табл. 6).

Таблица 6

**Контроль и новые организационные решения в системе реализации стандартов медицинской помощи**

N п п	Инстанции	Управляемые и неуправляемые факторы				
		Лекарственное обеспечение	Соблюдение стандартов медицинской помощи	Приверженность к лечению	Нежелательные реакции на лекарственные средства	Фармакогенетические аспекты
1	Министерство здравоохранения РФ	+	+			
2	Страховые компании	+	+	+		+
3	Департамент здравоохранения министерство здравоохранения области, края	+	+		+	+
4	Медицинские учреждения	+	+	+	+	+
5	Росздравнадзор		+	+		
6	Агентства по оценке медицинских технологий	+	+	+	+	+
7	Общественные объединения (общества больных и т.д.)	+	+	+		
8	Ответственный самоконтроль пациента			+	+	

В приведенной системе учитывается роль различных инстанций в системе здравоохранения, их зона ответственности по контролю с учетом изученных в данной работе факторов: лекарственное обеспечение, соблюдение стандартов медицинской помощи, приверженности к лечению, развитие нежелательных реакций на лекарственные средства, а также фармакогенетические аспекты. Необходимыми элементами данной концепции является система обучения (табл. 7).

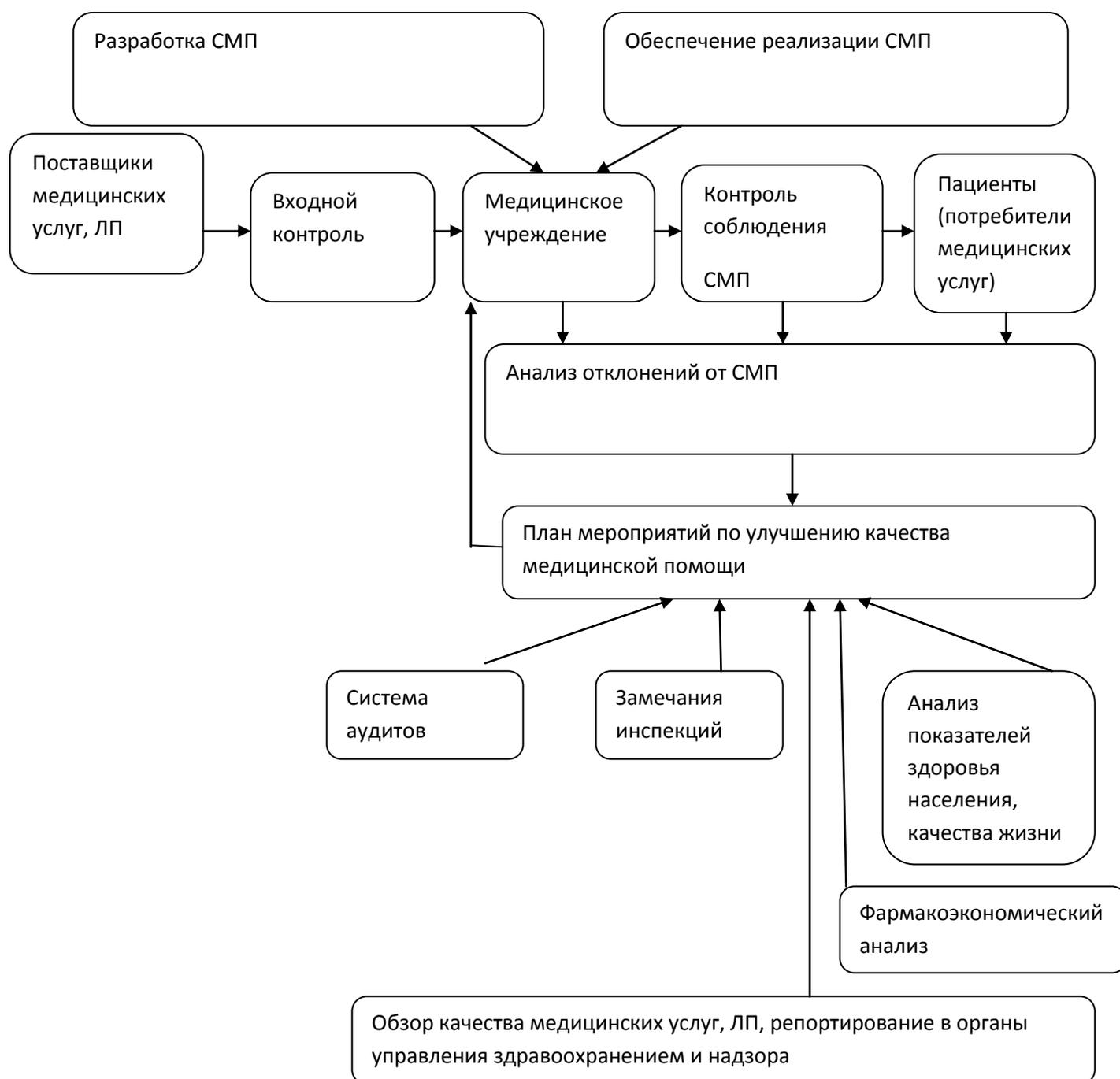
Таблица 7

**Обучение в системе реализации стандартов медицинской помощи**

N п п	Инстанции	Факторы				
		Лекарственное обеспечение	Соблюдение стандартов медицинской помощи	Приверженность к лечению	Нежелательные реакции на лекарственные средства	Фармакогенетические аспекты
1	Министерство здравоохранения РФ	+	+			
2	Страховые компании	+	+	+		+
3	Департамент здравоохранения министерство здравоохранения области, края	+	+		+	+
4	Медицинские учреждения	+	+	+	+	+
5	Росздравнадзор		+	+		
6	Агентства по оценке медицинских технологий	+	+	+	+	+
7	Общественные объединения (общества больных и т.д.)	+	+	+		
8	Учебные заведения (вузы, мед. колледжи)					
9	Научно-исследовательские институты			+	+	
10	Самообразование пациентов			+	+	

Система образования должна иметь комплексный характер, с разработкой ответствующих образовательных программ, с привлечением профессиональных сообществ. Вместе с тем, необходимо шире вовлекать в образовательные программы пациентов, опираясь на общества больных. Решение вопросов образования является основой для обеспечения качества медицинской помощи.

### Система менеджмента качества стандартов медицинской помощи (СМП)



**Рисунок 7.3.** Динамика оценки действенности и эффективности стандартов медицинской помощи

В заключении следует отметить, что предложенная концепция разработки и мониторинга эффективности и безопасности стандартов медицинской помощи (клинических рекомендаций или клинических руководств) можно назвать системой

качественной практики реализации стандартов медицинской помощи, основанной на менеджменте качества (табл. 8). При этом в разработке клинических руководств и в обучении медицинского персонала в соответствии с зарубежным и отечественным опытом должны активно участвовать профессиональные медицинские сообщества [Петров В. И., 2014, Омеляновский В.В., 2017]. В настоящее время усиление контроля над качеством и безопасностью медицинской деятельности прослеживается в ряде статей Основ: в ст. 85, где прописаны основные направления, по которым осуществляется контроль в сфере охраны здоровья, а также в ст. 87–90. В части 1 ст. 87 указывается, что формами указанного контроля являются государственный, ведомственный и внутренний. Первая форма контроля регламентирована постановлением Правительства РФ от 12.11.2012 № 1152 “Об утверждении Положения о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности”. Положение о ведомственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности является предметом пристального внимания и разрабатывается Министерством здравоохранения Российской Федерации. Комплексный подход в реализации данной проблемы позволит обеспечить реализацию главной цели – укрепления здоровья граждан Российской Федерации.

### **Выводы**

1. Развитие здравоохранения и медицинской практики, улучшение качества медицинской помощи требует постоянного совершенствования лекарственной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями профессиональных сообществ. Необходимо добиваться улучшения информированности пациентов и их приверженности к лечению, эффективного функционирования системы регистрации и профилактики нежелательных побочных реакций, более широкого использования фармакогенетического тестирования больных (персонализированная медицина) и мониторинга эффективности медицинской помощи, а также модернизации системы повышения квалификации медицинских работников.
2. По результатам опроса, подавляющее большинство врачей используют в своей работе клинические рекомендации профессиональных сообществ (85%) и несколько меньше – стандарты медицинской помощи (80%). При этом соответствие клиническим рекомендациям по лечению артериальной гипертонии по количеству применяемых препаратов составляет 68,2%, по дозировке – 72,6%, по своевременности начала терапии – 78,4%. Общий процент соответствия по этим трем показателям – 73,1%. Нерегламентированное официальными документами использование лекарственных препаратов в 24% случаев явилось причиной развития тяжелых осложнений.

3. Достаточная приверженность к лечению (соблюдение более 80% рекомендаций) имеет место у 67% больных АГ, 75% бронхиальной астмой, 45% больных с хронической алкогольной болезнью. Наибольший прирост приверженности после индивидуальной работы с больными к терапии среди указанных нозологий отмечается у пациентов с бронхиальной астмой и наименьший - у пациентов с хронической алкогольной болезнью, что затрудняет ведение данной категории больных.

4. Остается высокой доля серьезных нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты, назначенные в регионе. За 2009-2010 года по данным регионального центра по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, всего поступило 278 сообщений о НР, из них 130 серьезных; за 2011 год - 129 НР, из них 49 серьезных, а также 33 случая неэффективности лекарственных препаратов; за 2012 год – 102 НР, из них 40 серьезных, 21 случай неэффективности лекарственных препаратов; за 2013 год - 75 НР, 27 серьезных, 13 случая неэффективности лекарственных препаратов. В 307 (52,6%) случаях НР закончились выздоровлением без последствий; улучшение состояния – 57 (9,77%); состояние без изменений – 53 (9,07%); в 164 (28,08%) сообщениях не было данных об исходе НР. В изучаемый период наблюдения зарегистрировано 3 (0,51%) сообщения о НР со смертельным исходом.

5. При реализации стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций необходимо внедрять принципы персонализированной медицины, учитывать результаты фармакогенетического тестирования пациентов. На примере применения у больных АГ блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана показана зависимость эффективности лечения от полиморфизма гена, ответственного за активность ангиотензин-превращающей системы: в группе с D/D полиморфизмом на фоне терапии валсартаном 85% пациентов достигли целевого АД, в группе I/D – лишь 53%. Частота встречаемости аллели C2D6\*4 составляла 34,6%; доля пациентов с 1 или 2 мутациями гена CYP2D6 - 60,4%, что имеет большое значение в подборе эффективной и безопасной дозы лекарственных препаратов, метаболизирующихся данным цитохромом, и имеет существенную медицинскую и экономическую значимость.

6. При соблюдении стандартов оказания медицинской помощи в части применения лекарственных препаратов на уровне 80-100%, качество жизни больных артериальной гипертензией, оцениваемое по 100 мм шкале и шкале SF-36, было в 1,2 раза выше, чем в случае соблюдения стандартов на уровне 25-79%. Качество жизни пациентов с хронической алкогольной болезнью на фоне лечения менялось значительно меньше, чем при артериальной гипертензии и бронхиальной астме, что создает дополнительные сложности в ведении таких больных.

7. По данным ABC и VEN – анализа в наиболее затратной группе А на жизненно-важные лекарственные препараты приходилось около половины наименований (47,8%), на необходимые - в 2 раза меньше (23%). Значительное увеличение затрат связано с лечением пациентов с хронической алкогольной болезнью: в 1,9 раза больше, чем при артериальной гипертонии и в 2,9 раза выше, чем при бронхиальной астме. Коэффициенты «стоимость/утилитарность» в случае соблюдения стандартов медицинской помощи оказываются более низкими. Вместе с тем соблюдение стандартов медицинской помощи в случаях низкого комплаенса (около 30% наблюдений) не приводит к значительному улучшению эффективности и экономической приемлемости лечения.

8. Разработана концепция подготовки и мониторинга эффективности стандартов медицинской помощи, основанная на менеджменте качества. Установлена необходимость создания общей системы внутреннего и внешнего контроля внедрения стандартов медицинской помощи с учетом зоны ответственности по контролю с учетом изученных факторов: лекарственное обеспечение, соблюдение стандартов медицинской помощи, приверженности к лечению, развитие нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты, а также фармакогенетические аспекты индивидуальной чувствительности пациентов к лекарственным препаратам. Ключевыми элементами реализации данной концепции является система обучения медицинских работников и пациентов в соответствии с современными тенденциями развития системы организации медицинской помощи населению.

9. Развитие персонализированной медицины обуславливает осуществление постепенного перехода от стандартов медицинской помощи, которые содержат усредненные объемы диагностических и медицинских мероприятий, на клинические рекомендации, которые содержат необходимый набор диагностических и медицинских мероприятий для лечения конкретного заболевания. При этом при реализации клинических рекомендаций значимость фармакогенетического тестирования существенно возрастает как для обеспечения медицинской результативности, так и для финансово-экономического обоснования затрат на оказание медицинской помощи пациентам.

### **Практические рекомендации**

1. Для повышения эффективности и безопасности оказания медицинской помощи, в частности фармакотерапии, целесообразно в назначениях и схемах лечения опираться на клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи, что предполагает создание стандартов медицинской помощи по тем направлениям, где их еще нет, совершенствования уже созданных

стандартов. Для оценки эффективности, безопасности и экономической целесообразности оказания лекарственной помощи в соответствии со стандартами рекомендуется внедрить принятую в развитых странах целостную систему оценки технологий здравоохранения на федеральном и региональном уровнях. В основе данной системы должен находиться независимый экспертный совет, или несколько независимых организаций, реализующих свою деятельность совместно со всеми заинтересованными сторонами по следующим направлениям: сбор информации, анализ и синтез информации, отчет в виде проекта стандарта медицинской помощи, участие во внедрении стандарта медицинской помощи, мониторинг и обновление стандартов.

2. Внедрить текущую оценку эффективности стандартов медицинской помощи на всех этапах их внедрения с использованием внутреннего и внешнего мониторинга, установлением действенности и эффективности стандартов медицинской помощи.

3. Разработать систему стандартных операционных процедур для медицинских организаций по внедрению и реализации стандартов медицинской помощи, на основе действующей законодательно - правовой базы.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### ***Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК РФ***

1. Хохлов А.Л., Шуникова М.И., Соснин А.Ю., Каграманян И.Н., Лисенкова Л.А. Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертонией на фоне терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2007, №4, С.33-38.
2. Лаврентьева Л.И., Каграманян И.Н., Куликова О.А., Соколова О.В., Желткевич О.В. Принятие рациональных управленческих решений по повышению доступности лекарственной помощи населению. Ремедиум, 2011, №4, С.72-75.
3. Каграманян И.Н., Луганский С.В., Горохова Т.А., Залепухина О.А. Реализация программ обеспечения лекарственными средствами льготных категорий граждан в Ярославской области. Ремедиум, 2011, №4, С.75-78.
4. Лаврентьева Л.И., Соколова О.В., Каграманян И.Н. Роль аттестации сотрудников аптечных организаций для принятия управленческих решений в области кадровой политики. Ремедиум, 2011, №4, С.80-81.
5. Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Солодухо А.Л. Внедрение стандартов оказания медицинской помощи в Ярославской области. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2011, №7-8, С. 19-23.

6. Малыгин А.Ю., Хохлов А.Л., Каграманян И.Н. Применение симвастатина у пациентов в острый и ранний восстановительный период ишемического инсульта: аспекты влияния на функцию эндотелия и неврологический статус. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2011, №7-8, С.19-23.
7. Вундервальд Д.С., Хохлов А.Л., Трофимова О.В., Вундервальд Н.Н., Каграманян И.Н. Влияние биспролола и ивабрадина на частоту сердечных сокращений, уровень воспаления дисфункцию эндотелия у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Биомедицина, 2011, №4, С.68-70.
8. Лаврентьева Л.И., Хохлов А.Л., Каграманян И.Н., Горохова Т.А. Динамика льготного обеспечения граждан антигипертензивными лекарственными препаратами за счёт областного бюджета. Фармакоэкономика, 2012, №1, С.30-32.
9. Каграманян И. Н., Хохлов А. Л., Курочкина О. Н., Спасский А. А., Малыгин А. Ю. Клинико-экономический анализ тромболитической терапии при остром коронарном синдроме. Вестник Волгоградского медицинского университета, 2013 (45), №1, С.83-86.
10. Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Курочкина О.Н. Фармакоэпидемиологический анализ и исходы острого коронарного синдрома. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2013, №5,6, С. 14-19.
11. Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Емельянов Е.С. Эффективность использования эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сочетанием жирового гепатоза и сахарного диабета в зависимости от носительства вариантов генотипа АРО Е. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013, №9-10, С.28-32.
12. Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Емельянов Е.С.. Использование эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сахарным диабетом и жировым гепатозом. Проблемы женского здоровья, 2013, № 8(3), С.26-30.
13. Каграманян И.Н., Малыгин А.Ю., Хохлов А.Л., Курочкина О.Н. Аспекты коррекции дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте. Архив внутренней медицины, 2013, №4(12), С.24-29.
14. Малыгин А.Ю., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. Изучение эффективности применения симвастатина при остром ишемическом инсульте: акцент на эндотелиальную дисфункцию. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2013, №2, С. 65-71.
15. Хохлов А.Л., Каграманян И.Н., Лилеева Е.Г., Сеницина О.А., Мирошников А.Е., Шитов Л.Н. Организационные аспекты проведения исследований биоэквивалентности. Альманах "Саратовский научно-медицинский вестник", 2014, №1, том 10, С.203-210.
16. Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Емельянов Е.С. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с острой сердечно-сосудистой патологией. Архив внутренней медицины, 2014, №3(17), С.32-35.

17. Каграманян И.Н. Доказательная медицина и реальная клиническая практика. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, №2, 2015, с.18-20, 2015, 2 (54), С.18-25.
18. Каграманян И.Н. Значение комплаенса в повышении качества медицинской помощи. Ремедиум, 2015, №5, С.25-29.
19. V.I. Petrov, I.N. Kagramanyan, A.L. Khokhlov, M.U. Frolov, E.G. Lileeva. Development of Clinical Pharmacology in the Russian Federation. Clinical Therapeutics. May 2016. Volume 38, Issue 5, Pages 1218–1226.e1.

### *Статьи в научных сборниках и журналах*

1. Гамаянова С.В., Кайкова Л.В., Каграманян И.Н. Постарение населения Ярославской области как комплексная социально-гигиеническая проблема. Материалы X съезда медицинских и фармацевтических работников Ярославской области, часть I, 2003, С. 39-44.
2. Кайкова Л.В., Каграманян И.Н. Основы планирования в здравоохранении. Методические рекомендации, Ярославль, 2004, 38 с.
3. Новиков Ю.В., Агамов А.Г., Павлов А.В., Каграманян И.Н., Шкробко А.Н., Хохлов А.Л. Роль медицинской академии в кадровом обеспечении реализации национального проекта «Здоровье». Новости здравоохранения 2006, №2, С.2.
4. Лозинский Б.Р., Каграманян И.Н. Как все начиналось. Новости здравоохранения, – 2008, - №1. – С.2-3.
5. Хохлов А.Л., Мельникова Ю.Е., Синицина О.А., Лисенкова Л.А., Каграманян И.Н., Саватеев П.П. Клиническая фармакология. Национальное руководство. Москва, Геотар Медиа, 2009, 976 с. Под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И.Петрова. Глава 16. Фармакоэпидемиология, С.327-354.
6. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Лошаков Л.А., Яворский А.Н., Коробов Н.В., Медведев О.С. Оценка медицинских технологий: зарубежный опыт. Под ред. Стародубова В.И., Каграманяна И.Н., 2012, 250 с.
7. Каграманян И.Н., Костина Г.В., Ермолина Е.А., Тихонов Ю.Н., Феоктистов О.В., Багина Л.С. Состояние медицинской помощи больным с инфарктом миокарда и инсультом в Ярославской области. Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. 2012. № 5. С. 35-37.
8. Хохлов А.Л., Каграманян И.Н., Лилеева Е.Г. Фармакогенетические аспекты лечения артериальной гипертонии. Материалы научно-практической конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013», Москва, 2013, С. 14.
9. Зиновьева М.А., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г. Управление комплайенсом и качество жизни у больных с хронической алкогольной

болезнью. Медицинская психология в России: электронный научный журнал, №4 (21), 2013 [электронный ресурс]- URL: <http://mrj.ru>.

10. Каграманян И.Н., Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Основные методы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа. Учебное пособие для студентов лечебного факультета 5 курса ЯГМУ, Ярославль, 2015, 44 с.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

### **Русскоязычные сокращения**

АГ - артериальная гипертензия

АГТ - антигипертензивная терапия

АД - артериальное давление

АПФ - ангиотензин-превращающий фермент

БА - бронхиальная астма

ВНОК - Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ЛП - лекарственный препарат

НР - нежелательная реакция

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РФ - Российская Федерация

СД - сахарный диабет

СМП - скорая медицинская помощь

ФК - функциональный класс

ХАБ - хроническая алкогольная болезнь

### **Англоязычные сокращения**

CEA - коэффициент стоимость/эффективность

CUR - коэффициент стоимость/утилитарность