

Орлова Екатерина Алексеевна

**Клинико-экономические основы лекарственного обеспечения и оптимизации
фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени доктора медицинских наук

Волгоград

2025

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

Научный консультант:

Петров Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой клинической фармакологии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ ч. на заседании Диссертационного Совета 21.2.005.02 ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России по адресу 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук, доцент

Шаталова О.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее распространенным заболеванием в мире, обеспечивающим высокий уровень смертности и ранней инвалидизации среди взрослого населения. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% от всех причин смерти (GOLD, 2021). По данным Росстата доля ХОБЛ в структуре смертности больных составляет 26%. Определяющими причинами смерти у 50-80% пациентов с ХОБЛ являются частые обострения, отягощенные сопутствующей патологией (Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. 2021; Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Минздрав России, 2023).

Изучение экономического ущерба (ЭУ) от ХОБЛ проводится во всем мире (Chen S. et al., 2023). В соответствии с данными недавнего российского исследования прогнозируемый совокупный ЭУ от ХОБЛ в РФ на ближайшие годы может составлять 428,5 млрд руб (Концевая А.В. и др., 2022). В США ежегодные прямые медицинские расходы на 1 пациента и стоимость госпитализации составили 10367 и 6852 доллара соответственно. В странах Евросоюза аналогичные расходы колебались от \$1889 до \$11,787 (Rehman A. U. et al., 2020).

Лечение пожилых пациентов с ХОБЛ и коморбидной патологией неизбежно сопровождается полипрагмазией, которая стала определять необходимость проведения исследований, направленных на уточнение соответствий применяемой терапии с помощью аналитических алгоритмов STOPP/START и EURO FORTA (O'Mahony D. et al., 2015; Pazan F. et al., 2021). Актуальность проблемы дополняется отсутствием у больных ХОБЛ региональной льготы на приобретение препаратов базисной терапии и недочетами в процессе регулирования лекарственного обеспечения и доступности. Сохраняется ситуация, в которой инвалиды с тяжелым течением ХОБЛ могут рассчитывать только на федеральное льготирование, не имея при этом доступа к региональному (Ризаханова О.А. и др., 2023).

Ключевой мерой противодействия прогрессированию ХОБЛ считается профилактика обострений. Современная проблема резистентности возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам и высокой частоты обострений ХОБЛ определила необходимость исследований экономической эффективности и обоснования перспективной стратегии вакцинопрофилактики. Оптимальной мерой предотвращения тяжелых обострений является применение пневмококковых вакцин (Игнатова Г.Л. и др., 2018; Брико Н.И. и др., 2020; Костинов М. П. и др., 2021; Авдеев С.Н. и др., 2023).

В исследованиях последнего десятилетия в профессиональной литературе стали появляться материалы, освещающие решение многих аспектов проблемы ХОБЛ (Колбин А. С. и др., 2021; Зырянов С.К., 2022; Calzetta L. et al., 2021). Вместе с тем отмечается явный недостаток литературы с анализами бремени ХОБЛ, оценки применения бронхолитиков и противовоспалительных препаратов с позиции взаимозаменяемости, а также клинических преимуществ терапии ХОБЛ с учетом фенотипов и применения современной двойной и тройной бронходилатации (Синопальников А.И., 2018; Трушенко Н.В., 2019).

В связи с тяжелой ситуацией, когда коронавирус и другие респираторные инфекции продолжают опустошать мир, проведенное исследование может положить начало совершенствованию расчетов экономического ущерба от отсутствия пневмококковой вакцинации как определяющего фактора риска осложнений ХОБЛ. В общей сложности все вышеизложенные обстоятельства определяют актуальность, цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Высокая медико-социальная значимость проблемы определяется устойчивым ростом распространенности ХОБЛ с прогрессирующей обструкцией у пациентов старше 40 лет (Chuchalin A.G. et al., 2014; Blanco I. et al., 2017; Драпкина О.М. и др., 2022). Для прогнозирования социально-экономического бремени ХОБЛ и разработки определяющей стратегии органов здравоохранения РФ до настоящего времени сохраняют высокую актуальность исследования в рамках программы GARD (2012-2015 гг.) и «ЭВКАЛИПТ» (2018-2019 гг.), показавших 21,8% распространенности ХОБЛ среди лиц среднего (43,4 г.) возраста и 10% у лиц старше 65 лет. В настоящее время распространенность ХОБЛ в РФ составляет 15,3%, а общее количество больных с зарегистрированными случаями ХОБЛ может достигать 11-14 млн человек (Авдеев С.Н. и др., 2024).

Обзор литературы отражает значительную вариабельность затрат, связанных с ХОБЛ. Так, ежегодные прямые затраты на лечение 1 пациента составили 1963 евро в Бельгии и 10701 евро в Норвегии. Непрямые затраты государства из-за потерь производительности труда составили 998 евро в Греции и 5735 евро в Германии. Величина затрат от ХОБЛ коррелирует с тяжестью заболевания и частотой обострений (Gutierrez Villegas C. et al., 2021; Rehman A.U. et al., 2021). Из-за различий финансирования, трудовых законодательств и систем здравоохранения необходимо оценивать экономический ущерб на уровне здравоохранения стран. Подсчет регионального экономического бремени ХОБЛ ранее не проводился, поэтому настоящее исследование только увеличивает свою актуальность.

Важным аспектом в разработке тематического направления исследования явилось выявление клинических особенностей обострения и терапии ХОБЛ в условиях стационара и поликлиники. По данным литературы, опыт клинического ведения больных ХОБЛ показал необходимость разработки подходов к фенотип-ассоциируемой терапии и проведения анализа фармакологической безопасности и эффективности применяемых препаратов. В настоящем исследовании фенотипическую характеристику ХОБЛ дополнили результаты изучения биомаркеров воспаления фракталина, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопоставленные с данными литературы (Salimian J. et al., 2018; НАО W. et al., 2020). Тематическую разработанность исследования представляет анализ данных из врачебной практики назначения лекарственных препаратов у пожилых больных ХОБЛ. Ранее в региональной практике здравоохранения не получили широкого применения аналитические алгоритмы контроля безопасности фармакологических назначений для всех пациентов, что вызвало необходимость проведения комплексной оценки на соответствие назначений препаратов критериям STOPP/START и системы EURO FORTA в когорте пожилых.

Несмотря на существующие методики оценки экономической, ценовой и физической доступности ЛП, в отечественной литературе фактически отсутствуют исследования по использованию данных разработок в контексте проблематики ХОБЛ. Астраханская область не явилась исключением и анализ потребления базисных препаратов в аптечном секторе региона с использованием методологий ATC/DDD, ABC/VEN и ВОЗ/NAI не проводился. Недостаточное освещение в источниках литературы получает пневмококковая вакцинация (ПВ), отсутствие которой следует рассматривать в качестве определяющего фактора риска обострения ХОБЛ и развития внебольничной пневмонии (ВП).

Цель исследования: оптимизация фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких на основании комплексной клинико-экономической оценки.

Задачи исследования:

1. Провести оценку экономического бремени хронической обструктивной болезни легких с применением клинико-экономического анализа «стоимости болезни». Представить результаты анализа как основу фармакоэкономического исследования с расчетами совокупных затрат на ведение этой категории больных.
2. Охарактеризовать особенности течения обострения хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипов.
3. Изучить структуру назначения лекарственных препаратов у больных хронической обструктивной болезнью легких в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях.
4. Установить корреляционную зависимость между уровнями биомаркеров воспаления: фракталиа, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких в фазе обострения.
5. Провести анализ безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе использования аналитических инструментов: EURO FORTA и STOPP/START.
6. Оценить структуру потребления бронхолитических и противовоспалительных препаратов с использованием методологий ATC/DDD и ABC/VEN анализа.
7. Провести фармакоэпидемиологический анализ потребления и доступности бронхолитических и противовоспалительных лекарственных препаратов в аптечном сегменте с использованием методологий ATC/DDD и ВОЗ/НАИ у больных хронической обструктивной болезнью легких.
8. Оценить на основе фармакоэпидемиологического анализа и экономических расчетов состояние пневмококковой вакцинации в группах риска взрослого населения.
9. Оценить отсутствие пневмококковой вакцинации как определяющего фактора риска обострения хронической обструктивной болезни легких и развития внебольничной пневмонии.

Научная новизна исследования

Впервые в Астраханской области (АО) проведена оценка экономического бремени ХОБЛ. По результатам фармакоэкономического исследования за период 5 лет выявлен устойчивый ежегодный рост региональных показателей ЭУ. В общей структуре бремени за ХОБЛ определена наибольшая доля потерь в экономике и идентифицирована равноценная доля в затратах системы здравоохранения.

Впервые для улучшения результатов фармакоэпидемиологического исследования ХОБЛ во взрослой популяции региона был разработан порядок последовательных действий, включающий проведение оценки клинического течения заболевания, анализ особенностей установленных фенотипов, обоснование характеристики персонализированной терапии больных и составление индивидуального прогноза их выживаемости с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson. Впервые между данными индексами у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами выявлена прямая умеренная корреляционная связь.

Впервые на примере фенотипической гетерогенности ХОБЛ выявлены особенности системного реагирования биомаркеров воспаления, ассоциируемые для средней и тяжелой степени обострения. Однонаправленное повышение уровня фракталиа, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов ПОЛ при бронхитическом фенотипе ХОБЛ отражает в отличие от других

фенотипов значимую активность воспалительного процесса и распространенность свободнорадикальных повреждений, что определяет принятие решения об увеличении объема терапии, обосновании применении бронхолитиков, антибиотиков и показании к госпитализации.

Впервые сравнительный анализ двух аналитических инструментов оценки применяемой фармакотерапии системы EURO FORTA и критериев STOPP/START продемонстрировал высокую эффективность их совместного использования для обеспечения безопасности лечения пожилых больных с повышенным риском развития неблагоприятных побочных реакций. На примере пожилых больных ХОБЛ с коморбидной патологией показана негативная роль полипрагмазии в причинах более тяжелого течения заболевания, снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности.

Впервые представлен анализ структуры назначения бронхолитических и противовоспалительных препаратов для терапии пациентов с ХОБЛ.

Впервые в условиях региона проанализировано состояние льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ бронхолитическими и противовоспалительными препаратами с использованием методологии АТС/DDD и ABC/VEN-анализа.

Впервые проанализирована физическая, экономическая и ценовая доступность лекарственных препаратов для больных ХОБЛ с использованием методологии ВОЗ/НАІ.

Впервые на основании результатов вакцинопрофилактики определено значение отсутствия пневмококковой вакцинации как ведущего фактора риска обострения ХОБЛ и развития внебольничной пневмонии среди взрослого населения. Экономическая оценка применения вакцин ПКВ13 и ППВ23 в группах риска за 4 года свидетельствует о сокращении издержек в здравоохранении и снижении нанесенного ущерба.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанный комплекс мер по оптимизации подходов к лечению, регулированию лекарственного обеспечения пациентов с ХОБЛ, развитию пневмококковой вакцинации и внедрению аналитических алгоритмов EURO FORTA и STOPP/START в действующую клиническую практику способствует реальному снижению экономической нагрузки на учреждения здравоохранения. Эффективное внедрение предложенных рекомендаций значительно улучшит качество проводимой фармакотерапии, обеспечит заметное снижение частоты обострений ХОБЛ и полипрагмазии у большинства пациентов, а также ограничит дальнейшее усугубление тяжести заболевания, способствуя снижению риска преждевременной инвалидизации у работающих пациентов. Предложенные рекомендации позволяют конкретно рационализировать необходимые мероприятия по дополнительной социальной поддержке пациентов с ХОБЛ в рамках амбулаторного лечения, тем самым обеспечивая максимальную пользу от выделяемых средств. Представленный комплекс мер может быть эффективно реализован вне зависимости от региональных особенностей течения ХОБЛ в Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методы исследования обладали достаточными информативными возможностями для комплексного изучения общей проблемы ХОБЛ: оценки экономического бремени, обоснования особенностей течения обострений ХОБЛ с учетом фенотипов и острофазового реагирования биомаркеров воспаления, проведения анализа базисной фармакотерапии с применением аналитических инструментов эффективности и безопасности лекарственных назначений у полиморбидных пожилых пациентов. Рациональное применение методов фармакоэпидемиологического и

фармакоэкономического анализом позволило оценить потребление и доступность бронхолитических и противовоспалительных лекарственных средств, провести экономическую оценку пневмококковой вакцинации для снижения общего бремени ХОБЛ.

Для создания методологической основы настоящего исследования изучены труды отечественных и зарубежных ученых в области фармакоэпидемиологических исследований, клинической фармакологии, доказательной медицины и фармакоэкономического анализа результатов медицинской статистики. На основе статистической обработки данных были сделаны логически вытекающие выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. В последнем десятилетии выявлена устойчивая динамика увеличения расходов и экономических потерь государства, обусловленных ХОБЛ. Наряду с ежегодным ростом прямых затрат в структуре экономического ущерба от ХОБЛ преобладает сегмент непрямых затрат, связанный с преждевременной смертностью трудоспособных пациентов. Рост расходов здравоохранения на лечение ХОБЛ вместе с исключением трудоспособных лиц из экономики региона является важным требованием для оптимизации подходов к противодействию негативным последствиям ХОБЛ.

2. Важным критерием совершенствования клинического ведения пациентов с ХОБЛ является дефиниция фенотипа заболевания. Анализ клинической гетерогенности и фармакотерапии, ассоциированной с 4 исследуемыми фенотипами и прогностическими индексами выживаемости Charlson и ADO, позволяет обосновать региональные особенности течения ХОБЛ, оценить роль фенотипа во взаимодействиях со стандартной фармакотерапией, частотой обострения и тяжестью основного и коморбидных заболеваний.

3. Целевое исследование фенотипической симптоматики при обострении ХОБЛ выявило корреляционную зависимость различной силы между уровнями биомаркеров воспаления и клинически значимыми фенотипами. Дополняя стандартные диагностические методики, оценка уровней фракталина, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов ПОЛ вносит существенный вклад для определения фенотипов ХОБЛ и целевого назначения лекарственных препаратов.

4. Совместное использование аналитических алгоритмов EURO FORTA и критериев STOPP/START существенно влияет на повышение безопасности и эффективности назначаемой фармакотерапии у пожилых пациентов с ХОБЛ. Дифференцированное применение вышеуказанных методик позволяет врачу клинической специальности проводить индивидуальный контроль фармакотерапии у полиморбидных пациентов с ХОБЛ, подверженных полипрагмазии.

5. Решение региональной проблемы низкой приверженности к применению препаратов базисной терапии в амбулаторно-поликлинических условиях у пациентов с ХОБЛ осуществляется путем реализации рекомендаций по оптимизации обеспечения препаратами необходимого перечня. Методологическую основу рекомендаций должен представлять системный анализ рынка лекарственных препаратов, повышения их доступности и минимизации проблемных вопросов льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ с привлечением методологий ВОЗ/HA1, ATC/DDD и ABC/VEN - анализа.

6. Результаты моделирования факторного влияния на взрослую популяцию показали зависимое снижение доли невакцинированных пациентов и суммарного ЭУ вследствие ХОБЛ с 13,16 млн руб. до 6,06 млн руб. По расчетным данным затраты на вакцинацию с целью предотвращения воздействия ФР будут в 5,2 раза меньше возможного ежегодного экономического ущерба. Профилактика пневмококковой инфекции с дифференцированным

применением вакцин ПКВ13 и ППВ23 является экономически эффективной мерой для снижения затрат здравоохранения на лечение ХОБЛ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивалась адекватным объемом клинического материала. Статистические методы анализа данных настоящего исследования применялись для вычисления основных описательных характеристик, вариантного представления данных, выявления статистически значимых различий между выборками, а также анализа факторной зависимости, анализа выживаемости больных ХОБЛ, прогнозирования исхода терапии. Обработка полученных данных произведена с помощью программ MS Excel 2010 г. (Microsoft, США) и статистического анализа StatPlus 7.0 (StatSoft Inc., США).

Основные результаты диссертационного исследования представлены на научно-практических конференциях: Международный научный конгресс «Здравница-2011» (Сочи, 2011), V международная конференция «Современные аспекты реабилитации в медицине» (Ереван, 2011), XVII Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк, 2012), XII межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань, 2013), Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2014), II международный конгресс «Санаторно-курортное лечение» (Москва, 2016), XII Национальный конгресс с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации». «Фармакоэкономика 2018» (Тюмень, 2018), XV межрегиональная конференция «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи», (Сочи, 2018), V международная научно-практическая конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» с использованием дистанционных технологий (Астрахань, 2020), XIX межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека» в онлайн-формате (Астрахань, 2020), межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань, 2021), научно-практическая конференция «Инфекции нового времени – междисциплинарный подход в вопросах диагностики, лечения и профилактики» (Астрахань, 2023), IX Международная научно-практическая конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2024), II Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360⁰: Noli посере» с международным участием (Москва, 2024). В рамках данного конгресса отмечена дипломом Бронзового лауреата премии «Noli посере» за работу «Оптимизация фармакотерапии пациентов ХОБЛ с помощью критериев EURO FORTA и STOPP/STAR» (Москва, 2024).

Получен патент на изобретение Ru 2 822 081 C1 «Способ прогнозирования частоты обострений хронической обструктивной болезни легких».

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую деятельность ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С. М. Кирова», ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», ГБУЗ АО «ГКБ №2 имени братьев Губиных», ГБУЗ АО «ГКБ №5». Полученные результаты использованы в разработке патента «Способ прогнозирования частоты обострений хронической обструктивной болезни легких» и реализованы в научно-образовательной и клинической работе кафедр ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России: фармакологии, клинической фармакологии, медицинской реабилитации.

Личный вклад автора

Вклад автора в выполнение работы заключался в планировании, личном участии на каждом этапе исследования, анализе и интерпретации полученных данных. При написании диссертационной работы автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор первичных данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, оформление рукописи. Автором лично выполнена подготовка, написание и оформление к публикации статей по материалам исследования, подготовка заявок на регистрацию изобретений.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 65 научных работ, из них 17 статей в журналах, в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК при Минобрнауке РФ, 1 монография, 1 учебное пособие, 1 патент РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует *п. 16* паспорта научной специальности: изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора; *п. 18* - мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; *п. 19* - фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; *п.20* - фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие исследования: разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 275 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, списка литературы из 403 источников, из них 139 отечественных и 264 зарубежных, 1 приложения. Работа иллюстрирована 16 рисунками, 60 таблицами и 4 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационное исследование включено в план научных исследований ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и выполнено в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Информированное добровольное согласие (ИДС) пациентов на участие в исследовании документировано протоколом №3 от 18.10.2016 г. заседания регионального независимого этического комитета ФГБОУ ВО

Астраханский ГМУ Минздрава России. Клиническая часть исследований выполнялась в специализированных отделениях ГБУЗ АО «ГКБ №2 имени братьев Губиных» (2016-2018 гг.) и ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» (2020-2022 гг.). В вышеуказанные периоды исследования была сформирована общая когорта из 592 госпитализированных пациентов. Исследовательская работа с амбулаторным контингентом

пациентов и медицинскими работниками осуществлялась в городских поликлиниках Астрахани №2, №3, №5 и ГБУЗ АО ГКБ №3 имени С.М. Кирова. Из их числа за период 2018-2022 гг. для оценки состояния проводимой вакцинопрофилактики среди взрослого населения и возможностей ее реализации в поликлинических условиях было анкетировано 173 пациента и 313 врачей. Клиническая и экономическая эффективность вакцинации взрослых пациентов и призывной молодежи оценивалась в группах риска, составивших в целом 9992 человек.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Пациенты с обострением ХОБЛ >18 лет;
- Верифицированная ХОБЛ II-III-IV степени тяжести;
- Наличие у пациентов с ХОБЛ коморбидной патологии;
- Наличие ИДС на участие в исследовании;
- Подтвержденные данные о тяжести обострения ХОБЛ по шкалам mMRC и CAT ≥ 2 и ≥ 10 соответственно;
- Подтвержденная частота обострений ХОБЛ >2 раз в год;
- Подтвержденная вакцинация у пациентов с ХОБЛ;
- Фенотипы ХОБЛ: эмфизематозный, бронхитический, смешанный, «ХОБЛ+БА», с частыми обострениями;

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Верифицированная ХОБЛ I степени тяжести;
- Пациенты с фенотипом «без частых обострений», психическими заболеваниями, недееспособные.

Критерии исключения:

- Нежелание больного участвовать в исследовании;
- Возникновение нежелательного явления и/или обострения сопутствующих заболеваний, требующих отмены исследуемых препаратов;
- Отсутствие сотрудничества больного с исследователем;
- Невозможность или отказ больного следовать протоколу;

Оценка экономического бремени ХОБЛ	Клинико-экономический анализ «стоимость болезни»
Определение фенотипических особенностей обострения ХОБЛ	- Фармакоэпидемиологическое исследование; - Корреляционный анализ: биомаркеры воспаления - тяжесть обострения ХОБЛ
Оценка безопасности фармакотерапии ХОБЛ у коморбидных пациентов	Депрескрайбинг (EURO FORTA и STOPP/START)
Изучение анализа объема потребления и доступности ингаляционных базисных ЛП	- ВОЗ/НАИ методология - АТC/DDD методология
Оценка льготного обеспечения пациентов ХОБЛ	- АТC/DDD методология - ABC/VEN методология - частотный анализ
Фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое обоснование антипневмококковой вакцинации групп риска	- Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование - Методика анкетирования врачей и пациентов - Проспективное когортное исследование - Метод атрибутивной статистики

Рисунок 1 - Дизайн исследования

На первом этапе проводился клинико-экономический анализ для оценки влияния ХОБЛ на региональный бюджет и решения вопроса «стоимости болезни». Редакция результатов анализа скорректирована в соответствии с новым ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования» от 01.06.2018 г. (Приказ МЗ РФ от 27.05.2002 г. №163).

На втором этапе выполнено ретроспективное, аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование.

На основе результатов изучения 219 медицинских карт (ф. 003/у) пациентов пульмонологического отделения АМОКБ был создан клинический «портрет» больного с

обострением ХОБЛ, включающий актуальные данные анамнеза, оценку тяжести заболевания, частоту его обострений и характер коморбидной патологии. Проанализирована структура лекарственных назначений, а также учитывался фармакотерапевтический анамнез пациента о предшествующем применении ЛС в амбулаторных условиях.

Уточнялось соответствие проводимой лекарственной терапии клиническим рекомендациям МЗ РФ лечения ХОБЛ (2021г).

Комплексное исследование маркеров воспаления при обострении ХОБЛ с определением содержания фрактали (ФКН), С-реактивного белка (СРБ) и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови 373 больных проводилось в скрининговом формате при госпитализации больных в ГКБ №2 имени братьев Губиных.

На третьем этапе проводилась оценка безопасности фармакотерапии ХОБЛ у 113 пожилых пациентов старше 65 лет на основе соответствия системе EURO FORTA и STOPP/START с их последующим сравнительным анализом и заключением о рациональности терапии.

На четвертом этапе был проанализирован объем потребления и доступность ингаляционных базисных препаратов за трехлетний период. Инструментами изучения региональных данных о потреблении лекарств явились аналитические методики ВОЗ/НАИ и АТС/DDD.

На пятом этапе была проведена оценка льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ в АО. Региональные данные аптечного сегмента за 3 года были проанализированы с помощью методик АТС/DDD и ABC/VEN-анализа.

На шестом этапе получили свое логическое завершение разноплановые фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования, предметом которых были аналитические разработки подходов к оптимизации вакцинопрофилактики ХОБЛ в Астраханском регионе. В итоге, состояние антипневмококковой вакцинации, с учетом степени её клинической эффективности, было отражено в проведенных ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании, анкетировании врачей и пациентов с ХОБЛ, проспективном когортном фармакоэкономическом исследовании и в исследовании с применением метода атрибутивной статистики.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на основе программ MS Excel 2010 и StatPlus 7.0. Использовались статистические показатели: нормальность распределения признаков (тест Шапиро–Уилка), количественные переменные (Me, 25-й и 75-й процентиль, M,SD), качественные показатели (n, %), сравнения двух независимых выборок (t-критерий Стьюдента), количественные показатели двух групп (U-критерий Манна-Уитни, непараметрические переменные (критерий Краскела-Уоллиса), качественные переменные (критерий χ^2 Пирсона), качественные признаки (критерий V-Крамера), корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена (r) и коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ)), сильная, средняя, слабая сила корреляции, отношение шансов с расчетом 95% ДИ, достоверность различий $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ распространенности ХОБЛ и болезней органов дыхания (БОД) в АО за 5-летний период показал значимый рост исследуемых показателей (таблица 1).

Таблица 1 - Распространенность хронической обструктивной болезни легких и болезней органов дыхания в Астраханской области за 5 лет

Изучаемые показатели \ Годы	2015	2016	2017	2018	2019
БОД (чел)	289876	316565	300636	313889	310706
ХОБЛ (чел)	2869	2788	2721	2913	3180
ХОБЛ, вновь выявленные случаи (заболеваемость)	445	226	266	310	496
ХОБЛ/БОД (%)	1,1	1,0	0,9	1,0	1,2

Примечание: ХОБЛ/БОД - % доля ХОБЛ в распространенности БОД

Прирост показателя БОД по окончании 2019 г. составил 20830 (7,2%) чел., а количество пациентов с ХОБЛ увеличилось на 311(10,8%) чел. В тот же временной период количество госпитализаций увеличилось на 697(62,2%) случаев в сравнении с таковым показателем в 2015 г. По окончании 2019 г. исследуемый показатель составил 16362 койко-дня. Суммарные затраты на стационарное лечение пациентов с ХОБЛ через 5 лет составили 32,22 млн руб. и увеличились на 15,48 (92,5%) млн руб. (рисунок 2).

Прямые медицинские затраты на амбулаторную помощь больным ХОБЛ в 2015 г. составили 4,66 млн руб., однако по окончании 2019 г. они снизились до 3,17 млн руб. Снижение общего показателя затрат произошло за счет уменьшения количества обращений по поводу заболеваний (на 41,7%) и числа госпитализаций в дневной стационар (на 29,1%), максимально зарегистрированных в 2019 г. В 2019 г. выявлен прирост на 25,5% показателя посещений с профилактическими целями.



Рисунок 2. Структура прямых медицинских и немедицинских затрат, обусловленных хронической обструктивной болезнью легких за 5-летний период в Астраханской области

Анализ оказания скорой медицинской помощи (СМП) и неотложной медицинской помощи (НМП) больным ХОБЛ выявил рост количества вызовов для оказания этих форм помощи на 10,1% и 30,3% соответственно. Как показано на рисунке 2, реализованное увеличение затрат на СМП и НМП составило в динамике пяти лет 45,5% и в денежном эквиваленте 4,99 млн руб. только за 2019 г.

В расчете прямых немедицинских затрат нами учитывались социальная выплата инвалидам и соответствующие пособия по временной нетрудоспособности из-за заболевания. Доля инвалидов по ХОБЛ в структуре БОД за исследуемый период колебалась от 15,9 до 16,9%. При этом затраты на пособия по инвалидности не имели значимого размаха показателей (4,28-4,48 млн руб.).

Непрямые потери в экономике проанализированы по показателям преждевременной смерти лиц, возраст которых считался экономически активным (таблица 2).

Таблица 2 - Возрастная структура и показатели смертности от хронической обструктивной болезни легких в Астраханской области за 5 лет

Годы \ Показатели	Умерли до 69 лет (чел)	Умерли после 70 лет (чел)	Умерли за 1 год (чел)	ПППЖ (лет)
2015	35(60,3%)	23(39,7%)	58	500
2016	42(75,0%)	14(25,0%)	56	556
2017	24(44,4%)	30(55,6%)	54	274
2018	32(50,8%)	31(49,2%)	63	321
2019	37(50,7%)	36(49,3%)	73	396

Примечание: ПППЖ – потерянные годы потенциальной жизни

Установлена значимая потеря 2047 условных лет в показателях ПППЖ с учетом экономически активного возраста. В 2015 г. было потеряно 500 условных лет ПППЖ и в 2017 г. - 274 гг. По факту, в 2015 г. 60,3% пациентов с ХОБЛ умерли в возрасте до 69 лет, а в 2017 г. 44,4% этой же категории пациентов умерли в возрасте > 70 лет.

Суммарный объем затрат из бюджета регионального здравоохранения составил за 5 лет 757,1 млн руб., что равнозначно 0,03 % ВРП АО (таблица 3). В структуре общего ущерба от ХОБЛ преобладали не прямые затраты (потери в экономике), которые в экономическом эквиваленте составили 579,09 млн руб. или 76,5% от совокупных затрат и потерь. При этом общее количество прямых медицинских затрат за исследуемый период составило 178,02 млн руб. или 23,5% от всех совокупных затрат и потерь.

Таблица 3 - Показатели экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Астраханской области за 5 лет

Тип затрат	2015	2016	2017	2018	2019	За 5 лет
Прямые затраты на ХОБЛ, млн руб.	29,12	31,19	35,03	37,81	44,87	178,02
Непрямые затраты из-за преждевременной смерти по причине ХОБЛ, млн руб.	102,63	124,94	82,63	118,65	150,24	579,09
Всего затрат и потерь от ХОБЛ, млн руб.	131,75	156,12	117,66	156,46	195,11	757,11
Доля в ВРП, %	0,04	0,05	0,03	0,03	0,03	0,03

Таким образом, анализ прямых медицинских затрат на лечение больных ХОБЛ за период 5 лет выявил устойчивую тенденцию увеличения финансовых затрат. На основании экономических потерь и затрат здравоохранения следует сделать реалистичное заключение о ХОБЛ как заболевании с особым медико-социальным значением.

Необходимость изучения клинических особенностей ХОБЛ и фармакотерапии у госпитализированных пациентов была вызвана взаимосвязями между тяжестью обострения и фенотипами. Анализ медицинских карт 219 пациентов показал, что наиболее распространенными фенотипами ХОБЛ оказались ХОБЛ+БА и смешанный, соответственно 39,3% и 22,8%. Преобладал возраст больных от 60 до 69 лет, среди которых доля пожилых мужчин достигала в разных фенотипах 88-100%. У 43,7% больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ выявлен фактор интенсивного курения (45 п/лет). У пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами отмечалось тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, что по факту являлось важным клиническим отличием от бронхитического и ХОБЛ+БА фенотипов.

Таблица 4- Клинико-функциональная характеристика и категории больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких

Фенотипы Показатели		Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ+БА	P-value
ДН	1 ст., п (%)	16 (33,3%)	14 (40 %)	21 (42%)	52 (60,5%)	<0,05
	2 ст., п (%)	28 (58,3%)	19 (54,3%)	26 (52%)	34 (39,5%)	
	3 ст., п (%)	3 (6,3%)	2 (5,7%)	3 (6%)	-	
	4 ст., п (%)	1 (2,1%)	-	-	-	

ХЛС, n (%)		26 (54,2%)	19 (54,3%)	34 (68%)	26 (30,2%)	<0,001
Индекс ADO, баллы (Me [25; 75])		6 [5,0-7,0]	5 [4,0-5,5]	6 [5,0-6,0]	5 [4,25-6,0]	<0,001
Индекс Charlson, баллы (Me [25; 75])		5 [4,0-6,0]	5 [4,0-7,0]	5 [4,0-6,0]	5 [4,0-6,0]	0,917
Категория GOLD	D, n (%)	43 (89,6%)	30 (85,7%)	46 (92%)	85 (98,8%)	0,038
	B, n (%)	5 (10,4%)	5 (14,3%)	4 (8%)	1 (1,2%)	
Количество сопутствующих заболеваний (Me [25; 75])		3 [2,75-5,0]	5 [3,0-5,0]	3 [3,0-5,0]	4 [3,0-5,0]	0,226

Примечание: GOLD включает D и B категории тяжести ХОБЛ

На основании клинико-функциональной характеристики пациентов (таблица 4) и факторов, усугубляющих тяжесть течения ХОБЛ, установлено, что часто рецидивирующее течение ХОБЛ было наиболее характерным для смешанного фенотипа и фенотипа ХОБЛ+БА, соответственно 92% и 98,8%. Результаты mMRC на уровне 3 и 4 баллов выявлялись при фенотипе ХОБЛ+БА и составили 58,1% и 18,6% соответственно. Показатель 3 балла обнаружен у 64,6% больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. У 54,3% больных с бронхитическим фенотипом выявлен аналогичный показатель mMRC, однако у 28,6% он достигал 4 баллов. В региональном аспекте приобрели высокую актуальность частые обострения ХОБЛ, обнаруживаемые во всех установленных фенотипах в колебаниях от 85,7% до 98,8%. В результате проведенного анализа 96% стационарных пациентов (в колебаниях от 85,7% до 98,8%) были отнесены согласно классификации GOLD к категории D тяжести ХОБЛ. Важную клиническую особенность у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ представляет такая коморбидная патология как ХИМ, ИБС и СД ($r=0,559$, $p<0,001$). У пациентов с эмфизематозным фенотипом преимущественное влияние на индекс Charlson оказывал возраст ($r=0,536$, $p<0,001$). При смешанном фенотипе ХОБЛ выявлялась умеренная взаимосвязь с возрастом ($r=0,461$, $p<0,001$) и сопутствующей патологией ($r=0,474$, $p<0,001$). На отягощенное течение заболеваний указывает прямая корреляционная связь между индексами ADO и Charlson при эмфизематозном ($r=0,407$, $p<0,04$) и смешанном ($r=0,537$, $p<0,001$) фенотипах.

Проведенные расчеты свидетельствуют, что медиана индекса Charlson в значении 5 баллов ассоциируется с повышением риска смерти больных. В прогностическом плане это указывает на вероятность выживаемости пациентов в течение 10 лет, не превышающую 21%.

Распознавание преимущественного фенотипа ХОБЛ и улучшение прогнозирования исходов терапии обострения явились важной необходимостью для изучения уровней биомаркеров воспаления ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ (таблица 5).

Таблица 5 - Уровни биомаркеров воспаления в ассоциации с клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких

Фенотип Изучаемый показатель	БА+ ХОБЛ	Эмфизема тозный	Смешанный	Бронхитический	Критерий Краскела- Уоллиса
ФКН, нг/мл	0,43 [0,34; 0,55]	0,75 [0,52; 0,99] $p_1 < 0,001$	1,10 [0,61; 2,21] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,3 [1,95; 2,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$\chi^2=229,48$; df=3; $p < 0,0001$
СРБ, мг/л	10,7 [3,5; 17,5]	12,3 [4,3; 20,7] $p_1 = 0,003$	17,4 [7,2; 30,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	23,5 [8,1; 38,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$\chi^2=98,14$; df=3; $p < 0,0001$
ТБК-активные продукты ПОЛ, мкмоль/л	4,1 [2,8; 5,2]	13,5 [11,4; 16,0] $p_1 < 0,001$	14,8 [13,2; 15,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	17,3 [14,0; 19,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$\chi^2=209,43$; df=3; $p < 0,0001$

Достоверность различий: p_1 – с overlap-фенотипом; p_2 – с эмфизематозным фенотипом; p_3 – со смешанным фенотипом. Уровень статистической значимости: $p=0,009$.

Максимально высокие значения ФКН при бронхитическом фенотипе ХОБЛ (2,3 нг/мл) существенно отличались от показателей в других фенотипах ($p < 0,001$). Аналогичное изменение отмечалось с уровнем СРБ, когда уровень этого маркера составлял 23,5 мг/л ($p < 0,001$). Повышение уровня ТБК - активных продуктов ПОЛ до 17,3 мкмоль/л у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ было статистически значимо выше такового показателя у больных с эмфизематозным, смешанным и overlap-фенотипом ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ выявил положительную связь высокой силы между уровнями ФКН и СРБ ($r=0,88$, $p < 0,001$). Зависимость количественных изменений и одновременное повышение уровней ФКН и СРБ отражают острофазовую реакцию данных биомаркеров при обострении ХОБЛ (таблица 6). Наличие положительной корреляционной связи высокой силы между уровнями ФКН и ТБК-активных продуктов ПОЛ следует считать указанием на взаимообусловленность процессов воспаления и оксидативных повреждений у больных ХОБЛ ($r=0,93$, $p < 0,001$).

Таблица 6 - Корреляционные связи между уровнями биомаркеров воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких

Маркеры воспаления	Коэффициент корреляции	Значения p
ФКН и СРБ	$r = 0,88$	$< 0,001$
ФКН и ТБК-активные продукты ПОЛ	$r = 0,93$	$< 0,001$
СРБ и ТБК-активные продукты ПОЛ	$r = 0,82$	$< 0,001$

Значимым дополнением к доказательности данного факта явилась прямая положительная корреляционная связь высокой силы между уровнями СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ ($r=0,82$, $p<0,001$). Значимость доказательного уровня была установлена при выявлении прямой положительной связи высокой силы в ранговой корреляции между уровнями ФКН с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ (соответственно $\tau=0,85$, $p<0,001$ и $\tau=0,75$, $p<0,001$). Коэффициент корреляции Кендалла поддерживает доказательную позицию с уровнем ФКН у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ ($\tau=0,51$, $p<0,001$). Наличие положительной взаимосвязи слабой силы с уровнем ФКН, СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ было выявлено у больных с фенотипом ХОБЛ+БА. Взаимосвязь этих же биомаркеров увеличилась и стала соответствовать умеренной силе корреляции при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ ($\tau=0,48-0,55$, $p<0,001$). Корреляция умеренной силы установлена между СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ у пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ. Коэффициент Кендалла составил в обоих примерах соответственно $\tau=0,63$, $p<0,001$ и $\tau=0,76$, $p<0,001$.

Таким образом, совместное представительство ФКН, СРБ и ТБК-активных продуктов ПОЛ становится клиническим примером оценки тяжести обострения для распределения больных по лечебным группам.

Анализ региональной проблемы лечения ХОБЛ включал изучение реального применения фармакотерапии в стационарных и амбулаторных условиях (таблицы 7 и 8).

Преимущественными средствами доставки КДАХ являлись ДАИ, а их применение в зависимости от фенотипов находилось в колебаниях от 54,3% до 83,3%. Применение этих же бронхолитиков посредством небулайзерной доставки было максимальным при бронхитическом типе (34,3%) и минимальным при эмфизематозном (16,7%). Применение КДБА было изолированным в большинстве фенотипов ХОБЛ, однако при эмфизематозном типе заболевания эти бронхолитики использовались в комбинации с КДАХ.

В общей сложности препараты базисной терапии были назначены 188(85,8%) госпитализированным больным ХОБЛ с различными фенотипами, однако полный охват таковой терапией отмечался только при эмфизематозном фенотипе. Обеспечение госпитализированных пациентов трехкомпонентной базисной терапией составило 50,7%. С преобладающей частотой данную терапию получили 54 (62,8%) больных с фенотипом ХОБЛ+БА ($p=0,012$), что было значительно реже (34%) при смешанном фенотипе. По факту анализа медицинских карт госпитализированных больных установлено, что при всех фенотипах ХОБЛ в лекарственных назначениях превалировала комбинация препаратов Будесонид+Формотерол+Тиотропия бромид. Как правило, обоснованное назначение тройной комбинации данных препаратов базисной терапии фиксировалось при тяжелом течении ХОБЛ.

Таблица 7 - Применение препаратов бронхолитической и мукоактивной терапии при клинически значимых фенотипах хронической обструктивной болезни легких в условиях пульмонологического стационара.

Препараты	Фенотипы				P –value
	Эмфизематозный, n=48	Бронхитический, n=35	Смешанный, n=50	ХОБЛ + БА, n=86	
КДАХ -ДАИ-, n (%)	40 (83,3%)	19 (54,3%)	30 (60%)	52 (60,5%)	0.018
КДАХ-небулайзер-, n (%)	8 (16,7%)	12 (34,3%)	16 (32%)	26 (30,2%)	0.230
КДБА, n (%)	3 (6,25%)	4 (11,4%)	4 (8%)	8 (9,3%)	0.859
ИГКС, n (%)	4 (8,3%)	-	8 (16%)	9 (10,5%)	0.101
ДДАХ, n (%)	3 (6,25%)	4 (11,4%)	6 (12%)	4 (4,7%)	0.358
ИГКС + ДДБА, n (%)	10 (20,8%)	6 (17,4%)	6 (12%)	14 (16,3%)	0.705
ИГКС + ДДАХ, n (%)	2 (4,9%)	2 (5,7%)	5 (10%)	-	0.040
ДДБА + ДДАХ, n (%)	5 (10,4%)	2 (5,7%)	3 (6%)	5 (5,8%)	0.747
ИГКС + ДДБА + ДДАХ, n (%)	24 (50%)	16 (45,7%)	17 (34%)	54 (62,8%)	0,012
Аминофиллин, n (%)	27 (56,3%)	18 (51,4%)	34 (68%)	55 (64%)	0,409
Системные ГКС, n (%)	35 (72,9%)	23 (65,7%)	41 (82%)	76 (88,4%)	0,006
Амброксол, n (%)	31 (64,5%)	22 (62,9%)	45 (90%)	63 (73,3%)	0,012
Ацетилцистеин, n (%)	4 (8,3%)	4 (11,4%)	-	4 (4,7%)	0,105

Анализ назначений также показал, что в качестве дополнительного препарата в программу терапии тяжелого обострения ХОБЛ у 134 (61,2%) больных был включен аминофиллин. Для оптимизации эффектов противовоспалительной терапии у 175 (79,9%) из числа госпитализированных пациентов в назначениях использовались системные глюкокортикостероиды. С наибольшей частотой назначения эти препараты применялись при смешанном (82%) и ХОБЛ+БА (88,4%) фенотипах (p=0,006).

Мукоактивная терапия была представлена у 161 (73,5%) больного преимущественно амброксолом и в меньшей степени ацетилцистеином 12 (5,5%). Препарат амброксол наиболее часто (90%) назначался при смешанном фенотипе (p=0,012).

Таблица 8 - Структура назначений лекарственных препаратов в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинических условиях

Фенотипы Варианты терапии		Эмфизематозный n=48	Бронхитический n=35	Смешанный n=50	ХОБЛ + БА n=86	P –value
Базисная терапия отсутствовала, n (%)		14 (29,2%)	15 (42,9%)	27 (54%)	20 (23,3%)	0,002
Получали КДБА и КДБА/КДАХ, n (%)		8 (16,7%)	4 (11,4%)	13 (26%)	12 (14%)	0.238
Терапия бронхолитиками отсутствовала, n (%)		6 (12,5%)	11 (31,4%)	14 (28%)	8 (9,3%)	0.005
ДАИ	ИГКС, n (%)	-	-	1 (2%)	1 (1,2%)	0.688
	ДДАХ, n (%)	2 (4,2%)	2 (5,7%)	5 (10%)	3 (3,5%)	0,425
	ИГКС + ДДБА, n (%)	4 (8,3%)	4 (11,4%)	3 (6%)	8 (9,3%)	0,841
	ИГКС + ДДАХ, n (%)	1 (2,1%)	-	-	-	-
	ДДБА + ДДАХ, n (%)	4 (8,3%)	1 (2,9%)	3 (6%)	5 (5,8%)	0,780
	ДДБА+ДДАХ+ИГКС, n (%)	23(47,9%)	13 (37,1%)	11(22%)	49(57%)	<0,001

Исследование данных медицинских карт 219 больных ХОБЛ свидетельствует об использовании регулярной базисной терапии в амбулаторных условиях только у 143 (65,3%) из всей когорты госпитализированных больных. У оставшихся без базисной терапии 76 больных ХОБЛ различной степени тяжести выявленный факт не может являться критерием полноты оказания медицинской помощи. Вместе с тем результаты изучения медицинской документации позволяет сделать заключение, что по материальным и иным причинам стандартная бронхолитическая терапия в амбулаторных условиях не применялась у 39 (17,8%) из 219 больных, из них с бронхитическим – у 11 (31,4%) и смешанным – у 14 (28%) фенотипами ($p=0,005$). Исходя из анализа анамнестических данных 37 больных ХОБЛ (16,9%) на догоспитальном периоде применяли короткодействующие бронхолитики, а диапазон их применения в разных фенотипах находился в колебании от 11,4% до 26%. Анализ данных также показал, что в рамках бронхолитической терапии 29 (13,2%) больных использовали комбинацию КДБА+КДАХ и 8 (3,7%) – изолированно КДБА. Проблемы отсутствия базисной терапии ХОБЛ, в соответствии с таблицей 8, в установленных случаях касались 15 (42,9%) больных ХОБЛ с бронхитическим и 27 (54%) со смешанным фенотипами, поэтому имели статистически значимое различие ($p=0,002$).

Среди всех пациентов, получавших базисную терапию в амбулаторных условиях, тройной вариант лечения (ДДБА+ДДАХ+ИГКС) в общей сложности получили 96 (67,1%) из 143 больных

ХОБЛ. Важно отметить, что полученная трехкомпонентная терапия осуществлялась не в рамках фиксированной комбинации. Ее максимальное применение отмечалось в терапии 49 (57%) пациентов с фенотипом ХОБЛ+БА и меньшее - у 11 (22%) пациентов со смешанным фенотипом. В рамках поставленной задачи были проанализированы не только частота применения, но и особенности созданных комбинаций бронходилататоров при клинически значимых фенотипах ХОБЛ. Данные комбинации достигались различным сочетанием ингаляционных препаратов. Так, 19 (13,3%) из числа пациентов, обеспеченных препаратами базисной терапии, получали комбинацию ИГКС+ДДБА без статистически значимого различия по фенотипам ($p=0,841$). Из таблицы 8 следует, что реальная обеспеченность препаратами базисной терапии позволила получать комбинацию двух бронходилататоров (ДДБА+ДДАХ) в одном ингаляционном средстве доставки 13 (9,1%) больным ХОБЛ с одинаковой частотой во всех фенотипах ($p=0,780$). Крайне редким назначением среди базисных препаратов явилось применение комбинации ИГКС+ДДАХ, отмеченное у 1 (2,1%) из 48 больных с эмфизематозным фенотипом.

В аналитическом сопоставлении среди 143 больных, использующих препараты базисной терапии, комбинация Будесонида и Формотерола с Тиотропия бромидом использовалась в большинстве случаев у 76 (53,1%) больных ХОБЛ. В то же время применение таких фиксированных комбинаций, как Формотерол+Беклометазон и Флутиказон/Салметерол с Тиотропия бромидом не отличалось высокой частотой применения. В амбулаторной практике препараты базисной терапии первой вышеуказанной комбинации применяли только у 12 (8,4%) пациентов и второй – у 4 (2,8%). Фиксированная комбинация Флутиказон + Салметерол применялась только в фенотипе ХОБЛ+БА.

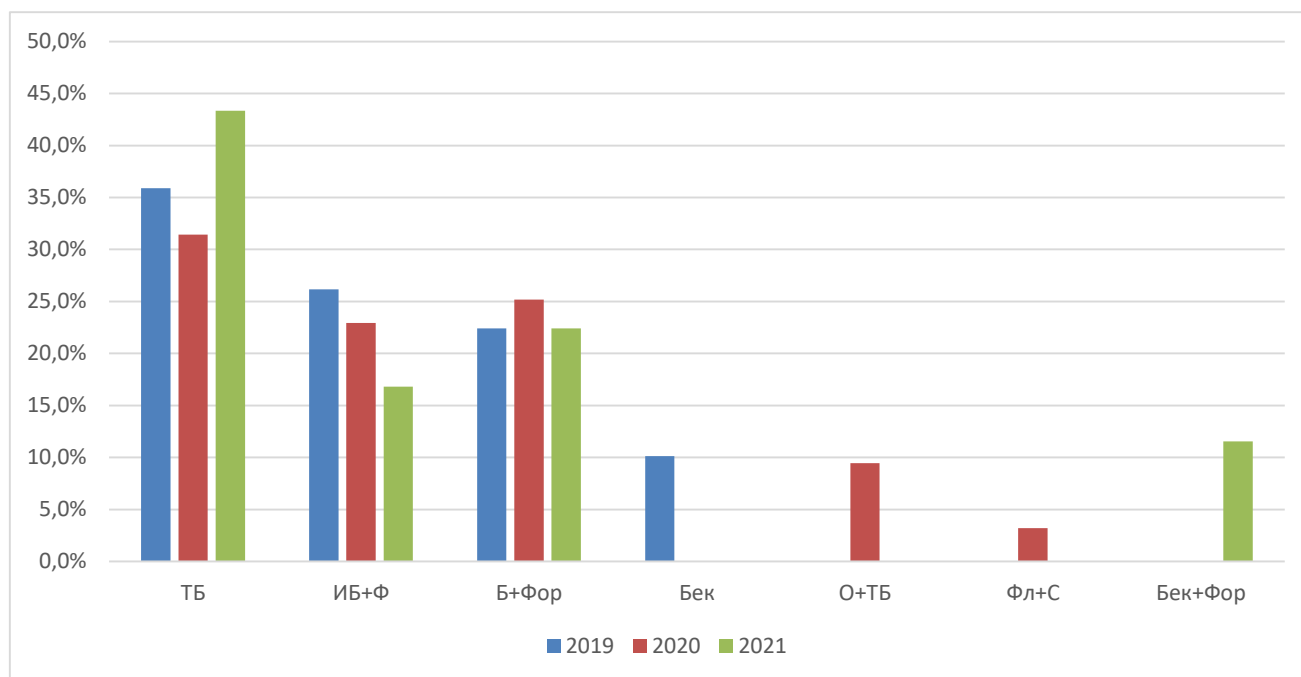
Анализ обслуженных рецептов с правом льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ выявил тенденцию к росту числа пациентов, получающих льготные рецепты на базисную терапию ХОБЛ за исследуемый период. Тем не менее, с повышением количества рецептов отмечалось сокращение среднего числа рецептов на 1 пациента в год с 9,5 до 6,8 ед. В этой связи также отмечено уменьшение доли затрат на льготное обеспечение пациентов с ХОБЛ от общего количества расходов на все льготные препараты с 0,9% до 0,34% (таблица 9).

Таблица 9 - Обеспечение лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью легких в Астраханской области за период 2019-2021 гг.

Показатель	2019	2020	2021
Число пациентов, получающих льготное лекарственное обеспечение, чел.	42	45	139
Количество отпущенных рецептов, шт.	398	435	951
Среднее число рецептов на 1 человека в год	9,5	9,6	6,8
Средняя стоимость 1 льготного рецепта	1418,06	1850,59	1747,6
% затрат на обеспечение пациентов с ХОБЛ от общих затрат на льготное обеспечение	0,9%	1,1%	0,37%
Количество пациентов с ХОБЛ, находящихся на диспансерном наблюдении*, чел.	2880	3206	2896

Примечание: *форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2019-2021 гг.

Суммарное количество DDD/1000 льготополучателей в день, несмотря на умеренное повышение в 2020 г., сократилось в 2021 г., что свидетельствует о снижении обеспечения препаратами для базисной терапии ХОБЛ за этот период. Для определения структуры преимущественно назначаемых препаратов был проведен DU 90% анализ (рисунок 3). В группу, составляющую 90% всех потребляемых средств в 2019 году, вошли: Тиотропия бромид, Ипратропия бромид с Фенотеролом, Будесонид с Формотеролом и Беклометазон.



Примечание: ТБ - Тиотропия бромид; ИБ+Ф - Ипратропия бромид+Фенотерол; Б+Фор - Будесонид+Формотерол; Бек - Беклометазон; О+ТБ - Олодатерол+Тиотропия бромид; Фл+С – Флутиказон + Сальметерол; Бек+Фор - Беклометазон+Формотерол.

Рисунок 3 - Структура препаратов DU 90% за 3 года

В группу, составляющую 90% всех потребляемых средств в 2019 году, вошли: Тиотропия бромид, Ипратропия бромид с Фенотеролом, Будесонид с Формотеролом и Беклометазон. Наибольший уровень потребления (35,8%) был зарегистрирован у Тиотропия бромида, относящегося к группе ДДАХ. Данный препарат был представлен в виде оригинального препарата Спирива в двух формах выпуска в виде капсул и раствора для ингаляций. ДДАХ получали 33(78,6%) человека, из них 26 (78,8%) - в комбинации с ИГКС/ДДБА, а 7 (21,2%) в виде монотерапии. ИГКС/ДДБА получали 32 (76,2%) пациента, из которых 26 (81,3%) в комбинации с Тиотропия бромидом. Из фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА чаще всего использовался Будесонид/Формотерол (22,4%), реже - Беклометазон/Формотерол и Флутиказон/Салметерол с частотой потребления 2,3% и 2,1%, соответственно. Среди короткодействующих бронхолитиков преобладал Ипратропия бромид в комбинации с Фенотеролом с долей потребления 26,1%. Его получали 31 человек (73,8 %). Данный препарат имел наибольший ассортимент в виде 10 воспроизведенных препаратов в растворе для ингаляций и в дозированном аэрозоле. Беклометазон получали 8 человек (19 %) с долей потребления 10,2%. В сегмент DU 10% вошли Сальбутамол, Формотерол, Будесонид, Беклометазон/Формотерол и Салметерол/Флутиказон.

В 2020 году лидирующие позиции сохранил Тиотропия бромид, но с незначительным снижением потребления, в связи закупкой комбинации Тиотропия с Олодатеролом. Начиная с

2020 года, Тиотропия бромид выписывался только в виде раствора для ингаляций (Спирива респимат). Его получали 26 (57,8%) человек, из них 21 (80,8%) в комбинации с ИГКС/ДДБА. В отличие от 2019 года в этот сегмент не вошел Беклометазон, так как его доля снизилась с 10,2 до 3,1%, за счет уменьшения количества получающих его пациентов. Суммарное потребление ИГКС+ДДБА составило 31,4 % преимущественно за счет Будесонида/Формотерола (25,2%), вошедшего в сегмент DU 90%. Доля пациентов, получающих ИГКС+ДДБА составила 29 (64,4 %). 72,4 % из них получали совместно с ДДАХ.

В 2021 году отмечается увеличение потребления Тиотропия бромида до 43,3%. Данный препарат стали получать 93 человека, из которых 58 (62,3%) в комбинации с ИГКС, а 35 (37,6%) в виде монотерапии. При этом Тиотропия бромид в комбинации с ИГКС преимущественно получали, пациенты впервые ставшими льготниками в 2021 году. Кроме этого, отмечается снижение уровня потребления короткодействующих бронхолитиков с 26,2% до 16,8%. Также отмечалось увеличение использования фиксированных комбинаций ИГКС+ДДБА с 22,4% до 33,9% в 2021 году. Эту группу препаратов получали 84 (60,4 %) пациентов, 58 (64,4 %) из них в комбинации с Тиотропия бромидом. Хотя наиболее часто получаемым препаратом в этой группе остался Будесонид+Формотерол, сегмент потребления комбинации Беклометазона и Формотерола также увеличился. В том числе был отмечен рост количества воспроизведенных препаратов по МНН Будесонид+Формотерол с 29% до 71,4 %. Такое изменение произошло в связи с закупкой Респифорб Комби вместо Форадил Комби. В сегмент DU 90% не вошел Тиотропия с Олодатеролом в связи со снижением количества его выписок в 2021 году (таблица 10, рисунок 3).

Таблица 10 - Структура потребления базисной фармакотерапии у льготной категории больных ХОБЛ в Астраханской области

Наименование, годы	Количество человек (п, %)		
	2019	2020	2021
ИГКС+ДДБА	6 (14,3%)	8 (17,8%)	26 (18,7%)
ИГКС+ДДБА+ДДАХ	26 (61,9 %)	21 (46,6%)	58 (41,7%)
ДДАХ	7 (16,7%)	5 (11,1%)	35 (25,2%)
ДДАХ+ДДБА	-	8 (17,8%)	8 (5,8%)
КДАХ+КДБА	31 (73,81%)	31 (68,91%)	73 (52,5%)

Результаты АВС - анализа показали, что значимая часть расходов приходится на Тиотропия бромид, что соотносится с наибольшим уровнем потребления, выявленным в ходе изучения структуры потребления за 3 года (рисунок 3, таблица 9).

В 2019 году затраты на этот препарат составили 60,6 %, в 2020 г.- 49,5 % и в 2021 году -53,8 %. В группу А (80% от всех затрат), также вошел Будесонид+Формотерол. На приобретение которого было затрачено 26,2%, 23,2%, 21,7 %, соответственно за каждый год наблюдения. В 2019 году, несмотря на высокий уровень потребления комбинации короткодействующих бронхолитиков, вошедших в сегмент DU 90%, затраты на этот препарат составили 5,6% и были отнесены к группе В (15% от всех затрат). Причиной такого несоответствия является низкая стоимость препарата. В 2020 году увеличились затраты на приобретение фиксированной комбинации Олодатерола с Тиотропия бромидом до 16,3%. В 2021 году использование этого заметно снизилось, что подтверждает низкая доля затрат (2,7%) на этот препарат по сравнению с

предыдущим годом. В группу А наряду с Будесонидом/Формотеролом вошел комбинированный препарат, содержащий другой ИГКС - Беклометазон. При проведении VEN-анализа препараты базисной терапии были отнесены к категории V на основании их наличия в перечне ЖНВЛП и клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ. ЛП для лечения сопутствующей патологии относились к категории Е. Препаратов категории N не было выявлено. Таким образом, 98,3%, 99,7%, 99,1 % препаратов, относились к жизненно важным препаратам по годам исследования соответственно.

Исследование обеспечения пациентов с ХОБЛ льготной категории (методологии АТС/DDD и ABC/VEN анализа) в АО препаратами базисной терапии за период 2019-2021 гг. выявило, что в 2021 г данный показатель составил 4,8% от всех исследуемых пациентов. Результаты ABC - анализа показали, что значимая часть расходов приходится на Тиотропия бромид, что соотносится с наибольшим уровнем потребления, выявленным в ходе изучения структуры потребления за 3 года (рисунок 3, таблица 9).

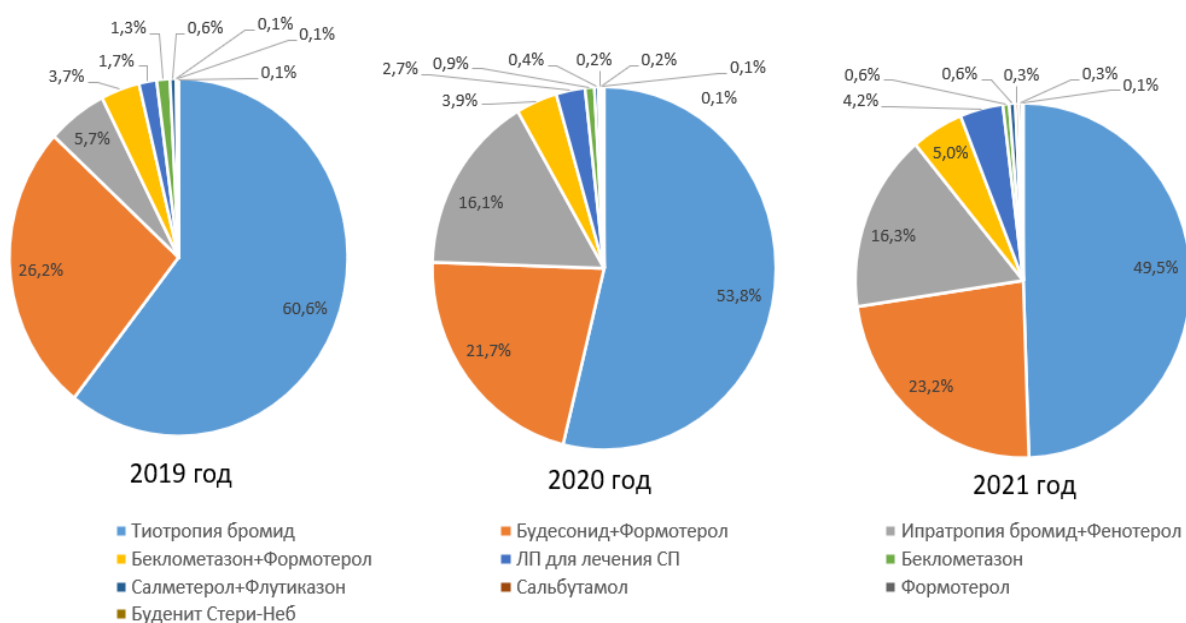


Рисунок 4 - Результаты ABC- анализа за 3 года

В сравнении с 2019 годом суммарное количество DDD/1000 в день льготополучателей имело тенденцию к снижению в 2021 году. Показатель DDD/1000 льготополучателей в день тиотропия бромида составил 275 и был эквивалентен обеспеченности этим препаратом у 27,5% льготников, в то время как потребность в данном препарате соответствовала 66,9% нуждающихся. Аналогичные результаты были при потреблении комбинации ИГКС/ДДБА, когда тот же показатель был равен 356 при 60,4% потребности в препарате.

Показатель DDD/1000 льготополучателей в день тиотропия бромида составил 275 и был эквивалентен обеспеченности этим препаратом у 27,5% льготников, в то время как потребность в данном препарате соответствовала 66,9% нуждающихся. Аналогичные результаты выявлялись в потреблении комбинации ИГКС/ДДБА, когда тот же показатель был равен 356 при 60,4% потребности в препарате.

В региональных нормативных документах для пациентов с ХОБЛ не предусматривается категории льготников и при наличии инвалидности они имеют право на получение только федеральной льготы. Все вышеизложенное позволяет считать, что ХОБЛ является заболеванием, зависимым от качества оказания амбулаторно-поликлинической помощи.

Анализ объема продаж бронхолитических и противовоспалительных препаратов за прошедшие 3 года выявил значительное преобладание короткодействующих бронходилататоров из группы КДБА и их комбинации с КДАХ, а также ИГКС. Препараты базисной терапии ХОБЛ имели низкий объем продаж, представляясь сегментом DU10%. Полученные результаты были подтверждены изучением физической доступности с высокой реализацией у КДБА (Сальбутамола). 50-80% доступности имеют другие ЛП этой группы (Фенотерол) и комбинации КДБА с КДХА (Ипратропия бромид+Фенотерол) и ИГКС (Будесонид).

Анализ экономической и физической доступности показал, что востребованными препаратами с КЭД менее или равным 1 являлись только КДБА и ИГКС. Низкий процент физической доступности препаратов для базисной терапии ХОБЛ объясняется их высоким КЭД>1, что подтвердилось выявлением умеренной корреляционной связью между физической и экономической доступностью ($V=0,446$, $p<0,05$).

Анализ ценовой доступности ЛП, был проведен с использованием методики ВОЗ Health Action International, в соответствии с которой был определен коэффициент медианной цены (КМЦ), представляющий собой отношение между медианной ценой за единицу ЛП и международной эталонной ценой заданного ЛП. КМЦ был определен только у четырех препаратов, имеющих международную референтную цену (МРЦ). У всех исследованных препаратов, региональные цены превышали референтные не более чем в 2,5 раза, за исключением Флутиказона/Сальметерола в оригинальной форме (таблица 11).

Таблица 11- Ценовая доступность препаратов

МНН, лекарственная форма, дозировка	Коэффициент медианной цены	
	Оригинальные ЛП	Воспроизведенные ЛП с минимальной ценой
Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный 100мкг/доза 200доз	1,29	1,35
Беклометазон аэрозоль для ингаляций дозированный 250мкг/доза 200доз	1,70	1,66
Будесонид Турбухалер пор. д/ингал. доз. 0,2мг/доза 100доз	2,22	-
Флутиказон/Сальметерол аэроз. д/ингал. доз. 25мкг+250мкг/доза 120доз	4,18	2,53

Примечание. МНН - международное непатентованное наименование, ЛП- лекарственный препарат.

Для качественной оценки структуры покупаемых лекарственных препаратов в Астраханском регионе, был проведен анализ с применением методики DU90%. В результате наиболее приобретаемыми препаратами для бронхолитической и противовоспалительной терапии по результатам проведенного анализа DU 90% за все исследуемые годы были препараты из группы короткодействующих бронхолитиков (Сальбутамол, Фенотерол, Ипратропия бромид+Фенотерол) и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) (Будесонид, Беклометазон (в 2020 году)) (рисунок 5).

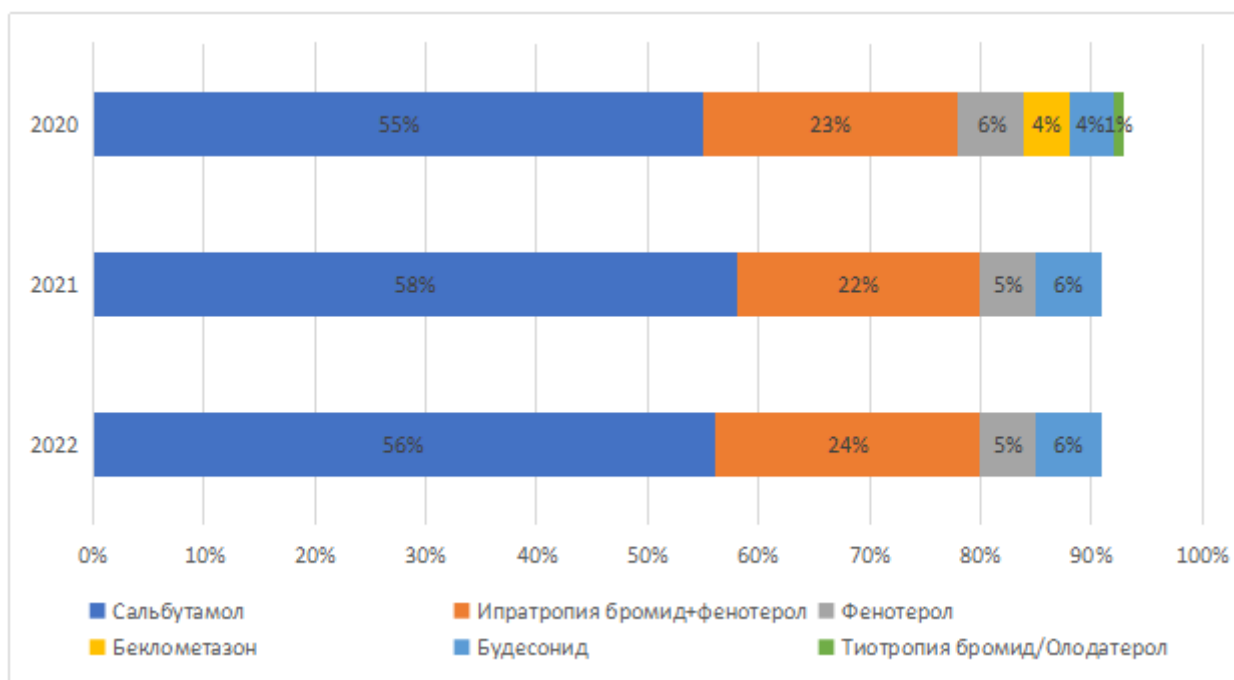


Рисунок 5 - Структура препаратов DU 90% по годам

Напротив, в сегмент DU10% вошли Беклометазон (2021, 2022 гг.), Будесонид/Формотерол, Ипратропия бромид, Тиотропия бромид, Беклометазон/Формотерол, Тиотропия бромид/Олодатерол, Формотерол, Флутиказон/Сальметерол, Флутиказона фуруат/Вилантерол, Флутиказон, Индакатерол, Беклометазон+Сальбутамол, Флутиказона фуруат/Вилантерол/Умеклидиния бромид, применяемые в базисной терапии ХОБЛ.

В результате проведенного исследования определяется весьма неблагоприятная картина доступности препаратов базисной терапии для пациентов с ХОБЛ в Астраханском регионе. Сохранение подобной тенденции в долгосрочном периоде будет гарантированно поддерживать на недостаточном уровне показатель приверженности пациентов к лечению ХОБЛ в амбулаторных условиях, а также будет способствовать увеличению экономического ущерба от ХОБЛ из-за роста числа госпитализаций и случаев инвалидизации, что в свою очередь будет кратно увеличивать бремя экономической нагрузки на региональную экономику, в особенности на территориальные организации здравоохранения.

В контексте целостного исследования нами изучались региональные особенности доступности бронхолитических и противовоспалительных препаратов. Знание ассортимента одинаковых по эффективности и безопасности ЛП способствует сохранению приверженности пациентов к лечению и повышению терапевтического маневра врачей в применении взаимозаменяемых препаратов с эквивалентным эффектом референтных форм.

Фармакотерапия у пожилых пациентов с ХОБЛ требует корректного и сбалансированного подхода на всех уровнях медицинского сопровождения. Для достижения терапевтической цели клиническое обоснование полипрагмазии предусматривает постоянный мониторинг эффективности и безопасности ЛС. По результатам собственного исследования выявлено назначение 71 потенциально не рекомендуемого препарата (ПНЛС). Факты подобной практики были установлены у 61(53,9%) пациента. Из них 10(16,4%) получали по 2 таких препарата. В настоящем исследовании к ПНЛС нами были отнесены препараты, соответствующие критериям EURO FORTA D и STOPP/START G3, G4, G5. В рамках исследования назначений антибактериальной и бронхолитической терапии ХОБЛ у пожилых пациентов нами был изменен

принцип использования оценочного алгоритма за счет совместного применения критериев STOPP/START и EURO FORTA. Было установлено, что 102 назначения антибиотиков, представленных фторхинолонами, в 81,2% относились к категории риска C и D по системе EURO FORTA, что с клинических позиций было обусловлено тяжестью течения и частыми обострениями ХОБЛ. Однако потенциальные риски при применении фторхинолонов у пожилых пациентов не всегда учитывались в действующих клинических рекомендациях, несмотря на высокую частоту их назначения при тяжелых обострениях ХОБЛ. По факту в базе данных критериев STOPP/START отсутствуют рекомендации по применению антибактериальных средств, а в разделе EURO FORTA «Бактериальные инфекции и вакцинация» этому вопросу уделяется большое внимание.

Вариантное распределение ингаляционных бронхолитиков и противовоспалительных препаратов в соответствии с критериями действующей системы EURO FORTA и STOPP/ START представлено в таблице 12.

Таблица 12 - Характеристика вариантной бронхолитической терапии у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких

Назначенная терапия	Критерии	Больные ХОБЛ, n (%)
ИГКС+ДДБА+ДДАХ	<i>C+B+A</i>	59 (52,2%)
ИГКС	<i>C</i>	1 (0,9%)
ДДАХ	<i>A</i>	5 (4,4%)
ДДБА+ДДАХ	<i>B+A</i>	5 (4,4%)
ИГКС+ДДБА	<i>C+B</i>	7 (6,2%)
Терапия бронхолитиками не проводилась	START B1	18 (15,9%)
КДБА или КДАХ		18 (15,9%)

Анализ бронхолитической терапии показал, что в соответствии с критерием START B1 пациентам с ХОБЛ рекомендуется регулярное назначение ДДБА или ДДАХ и, напротив, с учетом системы EURO FORTA предпочтение отдается ДДАХ. ДДАХ противопоказаны в соответствии с критерием STOPP G3 при глаукоме и аденоме предстательной железы. Частота выявления данного критерия составила 10,6%.

Критерий START B2 указывает на необходимость назначения ИГКС пациентам с тяжелой ХОБЛ. Если следовать системе EURO FORTA, то длительный прием ИГКС сопряжен с потенциальным риском развития НПР (группа C). Обоснованное назначение ИГКС отмечалась у 36,2% пациентов, однако частота встречаемости START B1 (1,7-11,8%) и START B2 (7,5-8,8%) была значительно ниже. Основой этих различий явилось включение пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и сахарным диабетом (СД), причем сама ХОБЛ являлась сопутствующей патологией. Поэтому назначение препаратов этой группы осуществляется по обоснованным критериям.

Наряду с фармакотерапией 23,9% пациентов с тяжелой хронической гипоксемией получали постоянную кислородотерапию, что соответствует критерию A EURO FORTA. С помощью критерия START B2 дополнительно выявлено еще 10,6% пациентов, нуждающихся в данной терапии. Применение критериев STOPP позволило нам оценить проводимую фармакотерапию с

учетом сопутствующей патологии и совместно назначаемых препаратов. По результатам исследования 4,4% пациентов получали пропранолол для лечения сопутствующей патологии (критерий STOPP G4). В соответствии с данными С.К. Зырянова (2019) встречаемость данного критерия составила всего 0,8%. С учетом критерия STOPP G5 показано, что 1,8% пациентов с выраженной ДН получали бензодиазепины.

С помощью критериев EURO FORTA были выявлены не только потенциально опасные, но и рекомендуемые препараты с доказанными преимуществами (класс А), а также имеющие некоторые ограничения в применении (класс В) (таблице 13).

Таблица 13- Перечень лекарственных препаратов, рекомендуемых к назначению у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких

Назначенные препараты	Критерии EURO-FORTA	Больные ХОБЛ, n (%)
Ингаляционные ДДАХ	A	69 (61,1%)
Системные ГКС (применение 5-7 дней в случаях обострения)	A	90 (79,6%)
Антибиотики в случаях обострения, (подобранные эмпирически, в соответствии с антибиотикограммой)	A	110 (97,3%)
Пенициллины (например, амоксициллин+/- ингибиторы бета-лактамаз)	A	1 (0,8%)
Долгосрочное назначение кислорода	A	27 (23,9%)
Ингаляционные ДДБА	B	71 (62,8%)
Цефалоспорины	B	23 (18,0%)

Примечание: лекарственные препараты классифицированы по системе EURO FORTA. Класс А – препараты, рекомендуемые для назначения; класс В – препараты с некоторыми ограничениями для назначения

Длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХ) получали 69 (61,1%) больных ХОБЛ. Назначение препаратов осуществлялось, как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Данные препараты, отнесенные к классу А, были показаны пожилым больным в связи с хорошим бронхолитическим ответом, отсутствием тахифилаксии и кардиотоксичности. У 5 (4,4%) больных установлено сочетание ДДАХ с ДДБА. У 59 (52,2%) больных это сочетание было расширено и представлено в комбинациях ДДБА и ИГКС. ДДБА (класс В) использовались в терапии 71 (62,8%) больного ХОБЛ. Системные ГКС (класс А) получали 90 (79,6%) больных ХОБЛ. Стационарный курс лечения проводился в течение 7 дней и предполагал высокий противовоспалительный эффект при минимальном риске развития НПР.

Анализ фармакотерапии у 90 пациентов с сопутствующей АГ на соответствие EURO FORTA показал, что суммарное использование препаратов класса D, повышающих риск развития НПР, составило 18,5% (таблица 14). Выявлено, что 3,4% пациентов получали препараты класса С, сомнительного профиля по соотношению эффективности/безопасности.

Таблица 14 - Структура и частота применения гипотензивных препаратов и их соответствие системе EURO FORTA

Группа препаратов	Препарат	EURO FORTA, классы	Назначение препарата, (абс, %)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	Эналаприл	A	4 (2,7%)
	Каптоприл	A	3 (2,1%)
	Лизиноприл	A	36 (24,7%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА)	Лозартан	A	5 (3,4%)
Тиазидоподобные диуретики (ТД)	Индапамид	A	42 (28,8%)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДАК)	Амлодипин	A	19 (13,1%)
Петлевые диуретики	Фуросемид	B	5 (3,4%)
β -блокаторы (БАБ)	Бисопролол	C	5 (3,4%)
Антагонисты альдостерона (АА)	Спиронолактон	D	15 (10,3%)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция (НАК)	Верапамил	D	12 (8,2%)

В 74,8% от всех анализируемых случаев для гипотензивной фармакотерапии использовались препараты класса А, имеющие доказанное преимущество в соотношении эффективности/безопасности у пожилых пациентов с ХОБЛ. По данным настоящего исследования класс С был представлен бисопрололом, а класс D – спиронолактоном и верапамилем. Использование препаратов классов С и D должно быть индивидуальным, поэтому соответствующие назначения следует обсуждать в дальнейшем исследовании на предмет поиска альтернативных аналогов для применения у пожилых.

Доля 32 пациентов, получивших монотерапию, составила 35,6% в общей группе пациентов с АГ. Важно отметить, что 12 (13,3%) не получали гипотензивной терапии. Анализ применения комбинаций гипотензивных препаратов в схемах фармакотерапии показал присутствие препаратов классов С и D. Следует вывод, что 28(60,9%) пациентов, получавших комбинированную терапию АГ, потенциально подвергались риску развития НПР.

Таким образом, результаты сравнительного анализа алгоритмов EURO FORTA и STOPP/START для оценки лекарственных назначений в рамках терапии больных ХОБЛ с коморбидной патологией продемонстрировали обоснованность их совместного использования для достижения высокой безопасности лечения.

Анализ чувствительности к препаратам антибактериальной терапии обострения ХОБЛ выявил случаи высокой резистентности выделенных возбудителей к фторхинолонам. Фторхинолоны являлись часто назначаемыми препаратами стартовой эмпирической терапии. Особенностью микробиологической диагностики явился достаточно высокий уровень присутствия бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). В анализах биоматериала высевались стрептококки, представленные штаммами *S. viridans* и *S. saprophyticus* и составившие 21,6% от общего числа возбудителей. Выявлен рост *Enterobacter*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *H. influenza*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. (таблица 15)

Таблица 15 - Резистентность выделенных микроорганизмов (%)

	О	А	А/К	Ц	ЦМ	ЦДМ	ЦПМ	ИМ	ЭМ	ММ	АН	ГН	ЦН	ЛН	ЛД	В
<i>S.viridans</i>		79	79	25	62			5								
<i>S.saprophyticus</i>		0	0	0	0			0								
<i>S. aureus</i>	6		6	7	7			6				0	0		0	
<i>P.aeruginosa</i>						21	4			27	17	50	100	9		
<i>K.pneumoniae</i>			50	37	44	37	33		25	0	17	40	78			
<i>A. baumannii</i>										50	0	60	50	50		
<i>E. coli</i>			17	50	40	60	50		0		0	0	80			
<i>E.faecalis</i>		0	0					0				0	0			0
<i>H. influenza</i>			50	67				33								
<i>Enterobacter</i>									0		0					

Примечание: О-оксациллин; А-ампициллин, А/к - амоксициллин/клавулановая кислота; ЦН – цефтриаксон; ЦМ –цефотаксим; ЦДМ-цефтазидим; ЦПМ-цефепим; ИМ -имипенем; ЭМ – эртапенем; ММ - меропенем; АН – амикацин; ГН – гентамицин; ЦН-ципрофлоксацин; ЛН - левофлоксацин; ЛД –линезолид; В – ванкомицин.

Наличие резистентной микрофлоры к получаемым антибиотикам характеризовалось более значимой корреляцией (P-value), чем выраженность бронхообструкции, соответственно (в группе возбудителей) $p=0,037 - 0,967$ против $p=0,006$ (показатель ОФВ1). По сути, сама клиническая ситуация становится следствием утяжеления течения ХОБЛ и чрезмерного использования антибактериальных средств как основной меры фармакотерапии обострения.

Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют об острой необходимости поиска альтернативных методов клинического и профилактического воздействия на проблему высокой резистентности в ближайшей временной перспективе. Эффективным подходом к оптимизации сложной проблемы ХОБЛ и снижению бремени антибиотикоустойчивых инфекций является вакцинопрофилактика. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ по лечению ХОБЛ 2021 года, одним из факторов, влияющих на снижение риска обострений ХОБЛ и развития ВП наряду с отказом от курения, является вакцинопрофилактика, включающая как гриппозную, так и пневмококковую вакцинацию

Анализ результатов иммунизации взрослого населения в Астраханской области за 4 года показал, что охват ПВ в группах риска составил 0,2% - 2,5%. Исключением являлась группа пациентов с хроническими заболеваниями легких, в которой показатель таковой вакцинации составил 33%. Актуальным требованием для усиления мероприятий ПВ также явился значительный прирост показателей заболеваемости внебольничной пневмонией у пациентов с ХОБЛ в 2015-2018 гг. от 16,9% до 36,5%.

В соответствии с дизайном проспективного анализа (рассчитан на 10-летний период) основой и общей закономерностью вакцинопрофилактики будут являться регулярно повторяющиеся мероприятия, в которых за первичным применением ПКВ13 у лиц, ежегодно

пополняющих группы вакцинированных, последует первичное применение ППВ23 в другом календарном году. Число лиц, ежегодно поступающих в группу риска из-за развития потенциальной ВП, будет находиться в колебаниях 230-375 человек. Улучшенные схемы вакцинации против ПИ предполагают снижение финансовых затрат на приобретение препаратов в течение 5 лет до даты следующей ревакцинации ППВ23. В итоге последовательного вычисления общей суммы предотвращенного ущерба на фоне вакцинопрофилактики экономическая выгода за 10-летний период может составлять 1,14 млрд руб. (рисунок 6).

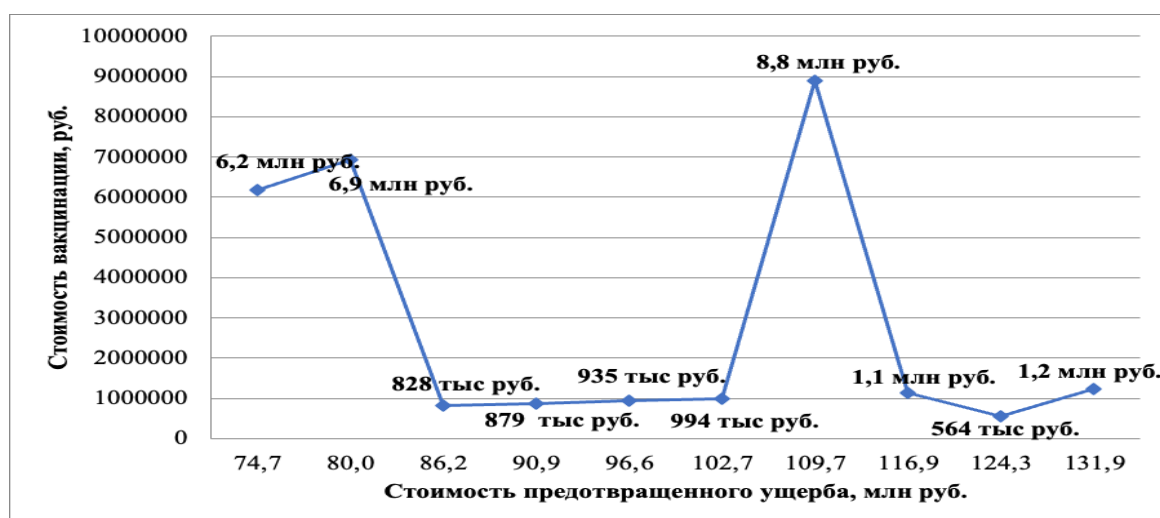


Рисунок 6 - Соотношение затрат планируемой вакцинации и предотвращенного ущерба за период 2019-2028 гг.

В процессе исследования установлено, что предполагаемая сумма затрат на мероприятия по вакцинопрофилактике может достигать 28,5 млн руб., а стоимости лечения случаев ВП среди вакцинированных и невакцинированных лиц - 17,1 млн руб. Отсюда следует, что в результате организованных мероприятий пневмококковой вакцинопрофилактики в бюджет здравоохранения ожидается потенциальный возврат 968,2 млн руб.

Учитывая исходно низкий охват вакцинацией от ПИ, было решено оценить отсутствие таковой вакцинации у пациентов в качестве фактора риска развития обострений ХОБЛ и ВП. Важным элементом дизайна стала оценка ЭУ от факторов риска вследствие отсутствия пневмококковой вакцинации у пациентов с ХОБЛ и ВП (таблица 16).

Таблица 16 - Экономический ущерб и затраты регионального здравоохранения вследствие факторного влияния, обусловленного отсутствием пневмококковой вакцинации.

Показатели \ Период	2015	2016	2017	2018	2019
Прямые затраты ХОБЛ, млн. руб.	24,83	28,14	29,6	32,94	40,39
ЭУ(ВП), млн. руб.	8,44	9,29	7,99	6,59	4,04
ЭУ(ХОБЛ), млн. руб.	4,72	5,07	4,14	3,29	2,02
ЭУ(ВП+ХОБЛ), млн. руб.	13,16	14,35	12,14	9,88	6,06

На основе данных Кокрейновского систематического обзора (2017 г.) и использования метода атрибутивной статистики нами рассчитывался относительный риск (ОР) осложнений ХОБЛ для определения доли лиц в региональной популяции, связанной с изучаемым фактором риска (ФР) в Астраханской области за период 2015-2019 гг. В процессе расчета популяционного атрибутивного риска для анализируемого заболевания, связанного с популяционным атрибутивным риском (ПАР), выявлена положительная тенденция к уменьшению риска осложнений ХОБЛ на фоне увеличения числа вакцинированных пациентов. Опосредованное профилактическими мерами снижение доли не вакцинированных пациентов может соответствовать снижению суммарного ЭУ от осложненного течения ХОБЛ: с 13,16 млн руб. до 6,06 млн руб. за весь исследуемый период. Расчет средних затрат на пневмококковую вакцинацию показал, что расходы, необходимые для предотвращения действия ФР, будут в 5,2 раза меньше потенциального ежегодного ЭУ. В заключение всего вышеизложенного получен факт, который характеризует данную вакцинацию, как оптимальный метод сокращения расходов здравоохранения, обусловленных лечением осложнений ХОБЛ и ВП.

В итоге проделанной работы следует отметить, что завершенное исследование, посвященное клинико-экономическому изучению проблемы ХОБЛ с позиций распознавания фенотипов, особенностей клинического ведения пациентов, решения проблем лекарственного обеспечения и роли вакцинопрофилактики, выполнено с целью оптимизации фармакотерапии ХОБЛ. Рекомендации получили обоснование с позиций клинической медицины, стали актуальными в контексте современных проблем здравоохранения и приобрели целесообразность в практическом применении. Важное научно-практическое значение приобрела разработка предложений по безопасности назначений лекарственных препаратов у пожилой когорты пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и коморбидной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате оценки экономического бремени ХОБЛ за период 5 лет был установлен суммарный объем затрат на клиническое ведение пациентов, составивший 757,1 млн руб., и определена значимая потеря 2047 лет в показателях ПГПЖ. В структуре регионального ущерба от ХОБЛ преобладали непрямые затраты (потери в экономике), составившие в экономическом эквиваленте за исследуемый период 579,09 млн руб. или 76,5% от совокупных затрат и потерь.

В рамках изучения клинических особенностей обострения ХОБЛ и фармакотерапии у госпитализированных пациентов установлена взаимосвязь между тяжестью заболевания и его фенотипами. Наиболее частыми фенотипами ХОБЛ являлись ХОБЛ+БА и смешанный, соответственно 39,3% и 22,8%. Основную когорту пациентов составили мужчины 60-69 лет. Тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ отмечалось у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами. Часто рецидивирующее течение ХОБЛ было наиболее характерным для смешанного фенотипа и фенотипа ХОБЛ+БА, соответственно 92% и 98,8%. С разной частотой при всех фенотипах ХОБЛ обнаруживались показатели mMRC на уровне 3 и 4 баллов.

Существенным уточнением клинических данных о фенотипах ХОБЛ явилось совместное представительство биомаркеров воспалительного процесса фрактакина, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов ПОЛ. Новая парадигма оценки тяжести обострения в зависимости от фенотипа заболевания дала возможность рационального распределения больных ХОБЛ по лечебным и прогностическим группам.

Изучение реального применения фармакотерапии в амбулаторных и стационарных условиях свидетельствует об использовании регулярной базисной терапии на амбулаторном этапе

только у 143(65,3%) из всей когорты госпитализированных больных. Установлено, что недостаточное применение препаратов базисной терапии ХОБЛ являлось фактором отягощения коморбидной патологии. Результаты 3-летнего ретроспективного исследования обеспечения ЛП льготной категории пациентов с ХОБЛ в АО показали, что в 2021 г данный показатель составил 4,8% от всех исследуемых пациентов с ХОБЛ. Исследование также выявило значимые расхождения показателей суммарного количества DDD/1000 в день льготополучателей с реальной потребностью в данном препарате. Так, на примере Тиотропия бромиды эти показатели среди льготников составили 27,5% и 66,9% соответственно. Из результатов исследования следует, что результаты ABC/VEN - анализа способны показать рациональное использование бюджетных средств на льготное обеспечение пациентов с ХОБЛ.

Анализ экономической и физической доступности показал достаточно низкие возможности в приобретении препаратов для базисной терапии ХОБЛ из-за высокого значения КЭД>1. Между физической и экономической доступностью выявлена относительно сильная корреляционная связь ($V=0,446$; $p<0,05$). Оптимизация терапии, особенно ассоциируемой с фенотипами ХОБЛ, должна опираться на высокую информативность, анализ количества референтных и соответствующих взаимозаменяемых форм бронхолитиков и противовоспалительных препаратов.

Результаты исследования подтвердили большое постоянство коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ и увеличение полипрагмазии с возрастом. Частота выявления назначений потенциально не рекомендуемых препаратов (ПНЛС) достигала в исследуемой группе 53,9%. В настоящем исследовании распределение ПНЛС регламентировалось соответствием с критериями EURO FORTA и STOPP/START. Нами установлено, что потенциальные риски при назначении некоторых ЛП у пожилых не всегда учитывались в действующих национальных рекомендациях. Так, анализ фармакотерапии на основе алгоритма и соответствия EURO FORTA у пациентов с ХОБЛ+АГ показал, что частота использования препаратов класса D, повышающих риск развития НПР, составила 18,5%. Вместе с тем в 74,8% анализируемых случаев в гипотензивной фармакотерапии у больных ХОБЛ использовались препараты класса А, имеющие доказанное преимущество в соотношении эффективности/безопасности. Сравнительный анализ алгоритмов EURO FORTA и STOPP/START выявил оптимальный вариант их совместного применения.

Важным аспектом исследования явились особенности микробиологической диагностики при обострении ХОБЛ: высокий уровень присутствия продуцирующих БЛРС бактерий, выявление высокой резистентности выделенных возбудителей к фторхинолонам и разнообразие пейзажа микрофлоры. Наличие резистентной микрофлоры к получаемым антибиотикам показало статистически значимую корреляцию (P-value), чем выраженность бронхообструкции (соответственно $p=0,037-0,967$ против $p=0,006$). Установлено, что исходом клинической ситуации становится тяжелое обострение ХОБЛ с чрезмерным использованием разных групп антибиотиков.

Актуальным требованием для усиления мероприятий вакцинопрофилактики ПИ явились следующие факторы: значимый прирост показателей заболеваемости пневмонией у пациентов с ХОБЛ в 2015-2018 гг. от 16,9% до 36,5%; низкий охват пневмококковой вакцинацией взрослого населения, составивший 0,2-2,5%; повышение частоты обострения ХОБЛ из-за отсутствия унифицированных схем вакцинации пациентов в группах риска ПИ. Завершенное проспективное исследование с приемами моделирования свидетельствует, что в группы предполагаемого риска по ХОБЛ и ВП ежегодно будут поступать 230-375 пациентов. В итоге проведенных нами последовательных вычислений общая сумма предотвращенного ущерба на фоне вакцинопрофилактики может составить за 10-летний период 1,14 млрд руб. Предполагаемая сумма затрат на вакцинопрофилактику составит 28,5 млн руб., а стоимость лечения ВП среди вакцинированных и невакцинированных лиц достигнет 17,1 млн руб. В бюджет регионального

здравоохранения ориентируется возврат 968,2 млн руб.

Низкий охват вакцинацией от пневмококковой инфекции в Астраханской области явился стимулом для оценки отсутствия пневмококковой вакцинации в качестве ведущего фактора риска развития обострений ХОБЛ и внебольничной пневмонии. Установлено, что снижение доли не вакцинированных пациентов за 4-летний период исследования может обеспечить минимизацию суммарного экономического эффекта от осложненного течения ХОБЛ с 13,16 млн руб. до 6,06 млн руб. Полученные результаты исследования наглядно демонстрируют, что пневмококковая вакцинопрофилактика является действенным методом в сокращении расходов здравоохранения, связанных с лечением осложнений ХОБЛ.

В заключение следует отметить, что выполненное исследование основано на клинико-экономическом изучении проблемы ХОБЛ с позиций современного клинического ведения пациентов на различных этапах фармакотерапии этого заболевания, реального лекарственного обеспечения и безопасности назначения используемых препаратов. Представленные в работе рекомендации по оптимизации фармакотерапии ХОБЛ обоснованы, актуальны в контексте современных проблем здравоохранения и целесообразны в практическом применении. В рамках настоящего исследования был реализован комплексный подход к совершенствованию фармакотерапии у пожилых полиморбидных пациентов с ХОБЛ, обладающих наибольшим весом в сегменте затрат регионального здравоохранения. На примере этой категории пациентов нами определено клинически важное направление исследования, в котором проанализированы гериатрические особенности безопасности фармакотерапии, а сама данная возрастная группа с ХОБЛ представлена наименее защищенной с точки зрения социально-экономического аспекта. В этой связи значимым числом преференций в отечественной и мировой практике здравоохранения должны обладать пожилые пациенты с ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения, у которых по статистическому факту диагностика заболевания состоялась после 60 лет.

ВЫВОДЫ

1. По результатам проведенного анализа «стоимость болезни» хронической обструктивной болезни легких установлено преобладание не прямых затрат, экономический эквивалент которых за пять лет составил 579,09 млн. руб. (76,5% в структуре общего ущерба). Прямые затраты на лечение больных в течение исследуемого периода составили 178,02 млн руб.

2. У пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ наблюдается высокая частота выявления ХИМ, ИБС и СД ($r=0,559$, $p<0,001$). У пациентов с эмфизематозным фенотипом преимущественное влияние на индекс Charlson оказывал возраст ($r=0,536$, $p<0,001$). При смешанном фенотипе ХОБЛ умеренная корреляция с возрастом ($r=0,461$, $p<0,001$) и сопутствующей патологией ($r=0,474$, $p<0,001$). В фенотипе ХОБЛ+БА статистически значимых корреляций не было обнаружено. Доказана прямая корреляционная связь между значениями индексов ADO и Charlson у пациентов с эмфизематозным ($r=0,407$, $p<0,04$) и смешанным ($r=0,537$, $p<0,001$) фенотипами. Медиана индекса коморбидности Charlson ассоциируется с высоким риском смерти больных ХОБЛ. В прогностическом плане вероятность выживаемости составляет 21% в течение 10 лет.

3. Выявлена низкая приверженность в применении базисной терапии бронходилататорами, что создает существенное отягощение течения ХОБЛ за счет прогрессирования коморбидной патологии, снижает вероятность выживаемости пациентов, требует обеспечения препаратами двойной (и/или тройной) бронходилатации. В результате 34,7% больных ХОБЛ, из них с преимущественно бронхитическим (42,9%) и смешанным (54%) фенотипами, не получили препараты базисной фармакотерапии.

4. Выявлена прямая связь в ранговой корреляции между уровнями фракталкина с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ, составившие $\tau = 0,85$; $p < 0,001$ и $\tau = 0,75$; $p < 0,001$ соответственно. Коэффициент корреляции Кендалла с уровнем фракталкина у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ ($\tau = 0,51$; $p < 0,001$) соответствовал корреляционной связи средней силы. Наличие положительной взаимосвязи слабой силы с уровнем фракталкина, СРБ и ТБК-активными продуктами перекисного окисления липидов было выявлено у больных с фенотипом ХОБЛ+БА. Взаимосвязь этих же биомаркеров увеличилась до умеренной силы корреляции при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ ($\tau = 0,48$ и $\tau = 0,55$; $p < 0,001$). Корреляционная связь умеренной силы установлена между СРБ и ТБК-активными продуктами ПОЛ с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ. Коэффициент корреляции Кендалла составил в обоих вышеуказанных фенотипах соответственно $\tau = 0,63$; $p < 0,001$ и $\tau = 0,76$; $p < 0,001$.

5. Результаты оценки факторов лекарственной безопасности (EURO FORTA и STOPP/START) выявили высокий уровень назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств у 61(53,9%) больного ХОБЛ. Из них у 10(16,4%) пациентов назначены одновременно два потенциально не рекомендованных лекарственных средства, а частота назначения ципрофлоксацина и пропранолола составила 73,2% (уровень D в системе EURO FORTA) и 4,4% (STOPP G4) соответственно. Из числа госпитализированных пациентов 36(31,9%) не получали базисную терапию препаратами ДДБА или ДДАХ, соответствующих критерию START B1, а 41 (36,3%) пациент с тяжелым течением ХОБЛ не принимали ИГКС.

6. Обеспеченность льготными ЛП составила 4,8% у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Установлено уменьшение доли затрат на льготное обеспечение пациентов с ХОБЛ из общего количества расходов для всех льготных препаратов с 0,9% до 0,34%. В 2021 г. показатель DDD/1000 льготополучателей в день для Тиотропия бромидом составил 275, что по уровню обеспеченности этим препаратом соответствовало эквиваленту 27,5% среди льготников при востребованности назначения данного препарата у 66,9% пациентов. По результатам оценки потребления комбинаций препаратов ИГКС/ДДБА показатель DDD/1000 льготополучателей в день составил 356 (35,6%), когда в назначении данного препарата нуждалось 60,4% пациентов.

7. Анализ доступности и объема потребления препаратов базисной терапии с использованием фармакоэпидемиологической методологии АТС/DDD и ВОЗ/НАI выявил, что наиболее доступными препаратами являлись только КДБА и ИГКС, имеющие КЭД менее или равный 1. Препараты для базисной терапии имели КЭД >1, а самый высокий КЭД был отмечен у препаратов тройной фиксированной комбинации. Причиной низкой физической доступности препаратов для базисной терапии ХОБЛ явился высокий КЭД. Данное предположение подтверждено выявлением корреляционной связи между физической и экономической доступностью ($V = 0,446$, $p < 0,05$).

8. Планируемая вакцинопрофилактика с последовательным использованием пневмококковых вакцин «Превенар 13» и «Пневмовакс 23» на основе моделирования процесса и проспективного расчета показала существенную разницу между предотвращенным ущербом (1,14 млрд руб.), суммой затрат на вакцинопрофилактику (28,5 млн руб.) и стоимостью лечения случаев внебольничной пневмонии у вакцинированных и невакцинированных (17,1 млн. руб.), которая может составить по окончании 2028 года 968,2 млн. руб., что свидетельствует о высокой экономической целесообразности антипневмококковой вакцинопрофилактики.

9. Пневмококковая вакцинация способна существенно снизить риск обострений ХОБЛ и развития внебольничной пневмонии. Экономический ущерб, обусловленный ХОБЛ, за пятилетний период исследования может снизиться с 13,16 млн руб. до 6,06 млн руб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать внедрение в работу регионального Минздрава клинико-экономический анализ «стоимости болезни» с целью мониторинга и оценки бремени ХОБЛ. Принять за основу бюджетного планирования расчеты прямых медицинских затрат на стационарное и амбулаторное лечение, скорую и неотложную медицинскую помощь, а также учет немедицинских затрат, связанных с выплатами пособий по нетрудоспособности и инвалидности.

2. Использовать оценочные критерии частоты обострений ХОБЛ и влияния коморбидной патологии в соответствии с индексами ADO и Charlson для составления прогноза 10-летней выживаемости больных и темпов прогрессирования заболевания в действующей клинической практике.

3. Для персонализированного подхода к фармакотерапии ХОБЛ учитывать клинический фенотип, оценку фармакологической эффективности применяемых лекарственных препаратов.

4. Для уточнения тяжести обострения ХОБЛ, с учетом клинически значимого фенотипа заболевания, внедрить комбинацию биомаркеров системного воспаления фракталина, СРБ и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов в клиническую практику.

5. Рекомендовать проведение анализа фармакотерапии на выявление ПНЛС пациентам ХОБЛ старше 65 лет с помощью комплексной оценки соответствия лекарственных назначений системе EURO FORTA с определением степени риска применения препаратов у пожилых пациентов по критериям STOPP/START.

6. Органам управления здравоохранением оптимизировать лекарственное обеспечение больных ХОБЛ в льготных категориях пациентов.

7. Рекомендовать региональному Минздраву оптимизировать кампанию по антипневмококковой вакцинопрофилактике с учетом результатов проведенных фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследований по этой проблеме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Орлова Е.А.** Клинико-фармакологические подходы к лечению хронического бронхита / Г.Л. Игнатова, И.П. Дорфман, С.В. Казакова, Е.А. Орлова, О.О. Кирилочев // Фарматека. - 2017. - № 10 (343). - С. 54-57.
2. **Орлова Е.А.** Анализ эффективности применения препарата Спиолто Респимат в комплексном лечении обострения хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, А.Р. Умерова, Н.Н. Мочалова, Е.М. Пономарева, Н.И. Линькова // Современная организация лекарственного обеспечения. - 2018. - № 2. - С. 106-107.
3. **Орлова Е.А.** Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослого населения в астраханском регионе / Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов, А.Р. Умерова, Ю.А. Ваксер // Современная организация лекарственного обеспечения. - 2019. - №. 1. - С. 11-18.
4. **Орлова Е.А.** Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и выраженности бронхообструкции у коморбидных пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни лёгких и инфарктом миокарда / Б.Ю. Кузьмичев, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Л.В. Заклякова, Е.А. Орлова // Забайкальский медицинский вестник. - 2020. - № 3. - С. 14-20.
5. **Орлова Е.А.** Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких в условиях современной клинической практики / Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов, М.А. Абдуллаев, С.В. Иванова // Астраханский медицинский журнал. - 2020. - Т. 15. - № 1. С. 84-98.
6. **Орлова Е.А.** Фармакоэкономическое обоснование проведения антипневмококковой вакцинации в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний среди взрослого

- населения Астраханской области / Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов, М.А. Абдуллаев // Фармация и фармакология. - 2020. - Т. 8. - № 6. - С. 436-445.
7. **Орлова Е.А.** Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости / Е.А.Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов, А.К. Андреева, М.А. Абдуллаев // Пульмонология. - 2021. - Т. 31. - № 4. - С. 518-529.
 8. **Орлова, Е.А.** Оценка социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких за 5-летний период-региональный аспект / Е.А.Орлова, А.Р. Умерова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов, М.А. Абдуллаев // Фармация и фармакология. - 2021. Т. 9. - № 2. - С. 130-138.
 9. **Орлова Е.А.** Реальность и перспективы пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, О.В. Шаталова, М.А. Орлов, Р.М. Мамина, Н.Н. Мочалова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. -2022. - Т. 21. - № 5. - С. 89-97.
 10. **Орлова Е.А.** Экономический ущерб отсутствия пневмококковой вакцинации как фактора риска осложнений хронической обструктивной болезни легких/ Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, А.Р. Умерова, Б.И. Кантемирова, М.А. Орлов, М.А. Абдуллаев // Фармация и фармакология. - 2022. - Т. 10. - № 2. - С. 187-197.
 11. **Орлова Е.А.** Эра двойной бронходилатации: новые возможности в новом средстве доставки / Е.А.Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов, М.А. Абдуллаев // Медицинский совет. - 2022. - Т. 16. - № 4. - С. 128-137.
 12. **Orlova E.A.** Correlation analysis between inflammatory biomarkers and significant clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.9.10004> /Ekaterina A Orlova, Bogdan Yu.Kuzmichev, Mihail A. Orlov, Inna P. Dorfman // Research Results in Pharmacology- 2023. - №9(1): 1–6.
 13. **Орлова Е.А.** Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре/Е.А.Орлова, В.И. Петров, И.П. Дорфман, О.В. Шаталова, М.А.Орлов.//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023. Том 25. №3. стр. 321-328.
 14. **Орлова Е.А.** Льготное обеспечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с позиции клинического фармаколога / Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, В.В. Дементьева//Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2023. - №4 (45). - С. 75–84.
 15. **Орлова Е.А.** Оптимизация фармакотерапии пациентов ХОБЛ с помощью критериев EURO FORTA и STOPP/START / Е.А. Орлова //Качественная клиническая практика. - 2023. - №3. - С.55–65.
 16. **Орлова Е.А.** Анализ доступности бронхолитических и противовоспалительных препаратов для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких /Е.А. Орлова, В.И. Петров, И.П. Дорфман, О.В. Шаталова, М.А. Орлов //Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2024. - Т. 17. - № 1. - С. 62-75.
 17. **Орлова Е.А.** Анализ клинических особенностей и фармакотерапии пациентов различных фенотипов с хронической обструктивной болезнью легких в Астраханском регионе / В.И. Петров, Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов, О.В. Шаталова, К.А. Татжикова //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2024. - Т. 21. - № 1. - С. 130-140.
 18. **Орлова Е.А.** Способ прогнозирования частоты развития обострений хронической обструктивной болезни легких. Патент на изобретения RU 2 822 081 С1. Заявка №2023108312

от 04.04.2023. Дата регистрации 01.07.2024. Опубликовано 01.07.2024. Бюл. №19. Орлова Е.А., Кузьмичев Б.Ю. Дорфман И.П. Орлов М.М. Панова В.В.

Тезисы докладов

1. Орлов, М.А. Респираторно-восстановительная терапия больных хроническим бронхитом с сопутствующими заболеваниями позвоночника / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова**, Е.И. Минеева, А.Л. Иванов и др. //Труды VI международной конференции «Современные технологии восстановительной медицины».Сочи.–2003.– С. 281-283.
2. Орлов, М.А. Восстановительная терапия больных хроническим бронхитом с заболеваниями позвоночника / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова**, Е.И. Минеева и др. //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - №6. – 2003. – С. 12-14.
3. Орлов, М.А. Особенности респираторно-восстановительной терапии больных хроническим бронхитом с сопутствующей патологией/ М. А. Орлов, **Е.А. Орлова**, О.С. Полунина и др. //Пульмонология (прил.). - Санкт-Петербург. – 2003. - С.234.
4. **Орлова, Е.А.** Сравнительная оценка эффективных экономических режимов антибиотикотерапии респираторных инфекций в амбулаторной практике / **Е.А. Орлова**, О.Р. Бузина, А.В. Тельных и др. // Материалы 2-й Астраханской научно-практ. конференции «Лекарство и здоровье человека». – Астрахань. – 2003. – С.30-31.
5. Орлов, М.А. Реабилитация больных хроническим бронхитом в условиях курорта и стационара восстановительного лечения /М.А. Орлов, **Е.А. Орлова**, В.П. Колчина и др. // Материалы научно-практ. конф. и школы-семинара для молодых ученых с международным участ. «Современные достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины».- Астрахань-Москва.-2004.- С.205-208.
6. Орлов, М.А. Фармакоэкономические аспекты базисной терапии хронической обструктивной болезни лёгких /М. А. Орлов, **Е.А. Орлова**// Материалы научно-практ. конф. с международным участ. «30 лет. Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы. 1974 - 2004» - Москва.- 2004.- С.173-175.
7. **Орлова, Е.А.** Сравнительная оценка эффективности цефалоспоринов у больных пневмонией / Е.А. Орлова, Е.А. Дербенцева, С.В. Шляхова и др. // Материалы 3-й Астраханской научно-практ. конф. «Лекарство и здоровье человека». – Астрахань. – 2004. – С.70-71.
8. Орлов, М.А. Реабилитация больных хронической обструктивной болезнью лёгких на этапах «стационар-курорт» / М.А. Орлов, С.А. Тимошин, **Е.А. Орлова** и др. //Восстановительная медицина и реабилитация, 2004: Сб. тез. 1-го междунаро.дн. конгресса.- Москва. - 2004. С.243-244.
9. **Орлова, Е.А.** Клинико-экономические аспекты лечения хронической обструктивной болезни лёгких / Е.А. Орлова, Т.И. Касаткина и др. Материалы 3-ей Астраханской науч.-практ. конф. Астрахань. – 2004. – С.132-133.
10. Орлов, М.А. Клиническое значение гирудо-и светотерапии в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Орлов, **Орлова Е.А.** и др.// Тез. докл.- Астрахань, 2004.-Том 30 (LIV).- С. 239 – 243.
11. Орлов, М.А. Реабилитация пожилых больных хронической обструктивной болезнью лёгких в условиях специализированного стационара / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова** и др. // Клиническая геронт. - 2004. - №9. - С. 12.

12. Орлов, М.А. Новые возможности реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких / М.А. Орлов, Г.А. Трубников, **Е.А. Орлова** и др. // Актуальные вопросы современной медицины: Труды АГМА. Астрахань. - 2004. - Т. 30 (LIV). - С.243 -247.
13. Орлов, М.А. Гирудо- и светотерапия в комплексной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова**, А.Л. Иванов, и др. // Сб. тез. 1-го международн. конгр. «Восстановительная медицина и реабилитация. 2004».—Москва.—2004.- С. 244-245.
14. Трубников, Г.А. Применение методов немедикаментозной (ортодоксальной) и традиционной медицины в реабилитации больных хроническими обструктивными болезнями лёгких/ Г.А.Трубников, М.А.Орлов, О.С.Полунина, **Е.А.Орлова** и др. // Байкальские чтения - 2. РДТ и традиционная медицина. - СПб.: Спец. литература, 2005. - С.125-128.
15. **Орлова, Е. А.** Оценка стоимости лечения ХОБ и ХОБЛ у гериатрических больных по результатам клинико-экономического анализа / **Е.А. Орлова**, Е.А. Дербенцева, И.Т. Куюков и др. // Материалы IV Астраханской региональной научно-практ. конф. «Лекарство и здоровье человека».-Астрахань.- 2005.- С.61-63.
16. **Орлова,Е.А.** Фармакоэкономическая оценка небулайзерной терапии больных ХОБЛ /**Е.А. Орлова**, М.В.Милишникова, А.Я.Расказова // НПК «Клиническая фармакология. Пути оптимизации развития в Астраханской области». – Астрахань.-2005.-С.68-73.
17. **Орлова, Е.А.** Эффективность тиотропия бромид (спиривы) в амбулаторной практике/**Е.А. Орлова**, Е.А. Дербенцева, А.В. Тельных // Труды АГМА. Астрахань. - 2006. - Том 33 (LVII). - С. 201-203.
18. Орлов, М.А. Использование комплементарных методов лечения в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова** и др. // Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины: Материалы 5-й научно-практ. конф. с междунар. участ. Астрахань-Волгоград-Москва.-2006.-С.227-229.
19. Орлов, М.А. Рефлексотерапия в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких / М.А. Орлов, Е.И. Минеева, **Е.А. Орлова** и др. // Рефлексотерапия и мануальная терапия в XXI веке: Материалы международного конгресса. Москва. - 2006. - С. 281-282.
20. **Орлова, Е.А.** Клинико-экономический анализ общей стоимости ХОБ, ХОБЛ у амбулаторных больных /**Е.А.Орлова**, Е.А. Дербенцева, А.В. Тельных, И.С. Колчева //Материалы НПК «Клиническая фармакология. Пути оптимизации развития в Астраханской области».- Астрахань.-2006.-С.76-79.
21. Орлов, М.А. Рефлексотерапия в реабилитации больных ХОБЛ / М.А. Орлов, Е.И. Минеева, **Е.А. Орлова** и др. // Рефлексология. - 2006. - №1. - С.36-38.
22. Орлов, М.А. Возможности и перспективы рефлексотерапии в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких / М.А. Орлов, Е.И. Минеева, **Е.А. Орлова** и др.// Вестник Астраханского государственного технического университета. - 2006. - № 3 (32). - С. 283-288.
23. Иванов, А.Л. Дифференцированные подходы к применению методов восстановительной терапии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / А.Л. Иванов, М.А. Орлов, Е.И. Минеева, **Е.А. Орлова**, О.С. Полунина // Актуальные вопросы современной медицины: Труды АГМА. Астрахань. - 2006. - Том 33 (LVII). - С.198 – 201.
24. **Орлова, Е.А.** Бронходилатационная терапия тиотропия бромидом у больных ХОБЛ / **Е.А.Орлова**, Е.А. Дербенцева и др. //Материалы НПК «Клиническая фармакология. Пути оптимизации развития в Астраханской области».-Астрахань.-2007.-С.65-66.

25. Иванов, А.Л. Возможности реабилитации больных хроническим бронхитом в условиях курорта «Тинаки» / А.Л. Иванов, М.А. Орлов, **Е.А. Орлова** и др. // РеаСпоМед, 2007: Материалы первого Всероссийского съезда врачей восстановительной медицины. Москва. - 2007. - С.114.
26. Орлов, М.А. Мексидол в коррекции антиоксидантного статуса у больных хронической обструктивной болезнью лёгких на поликлиническом этапе реабилитации / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова** и др. // Лекарство и Здоровье человека: Материалы 7-ой Астраханской межрегиональной научно-практической конференции. Астрахань. - 2008. - С.75-77.
27. **Орлова, Е.А.** Двухгодичный опыт применения тиотропия бромид в терапии больных ХОБЛ среднетяжелого течения /**Е.А. Орлова**, Е.А. Дербенцева и др. // Лекарство и Здоровье человека: Материалы 7-ой Астраханской межрегиональной научно-практ. конференции. Астрахань. - 2008. - С.77-78.
28. Орлов, М.А. Опыт применения Мексидола в коррекции антиоксидантного статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких на поликлиническом этапе реабилитации / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова**, Е.А. Дербенцева, И.С. Куликова // Человек и лекарство: Тезисы докладов XVI Российского национального конгресса. Москва. - 2009. - С.509.
29. Рассказова, А.Я. Оптимизация комплексной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких у пожилых пациентов в условиях стационара / А.Я. Рассказова, **Е.А. Орлова** и др. // Клин. геронт. - 2008. - Т. 14. - №9. - С.21-22.
30. **Орлова, Е.А.** Оптимизация терапии среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ препаратом тиотропия бромид (спирива) / **Е.А. Орлова**, И.В. Вязовая и др. // Материалы VIII Астраханской межрегиональной научно-практ. конференции «Лекарство и здоровье человека».-2009.- Астрахань. - С.141-143.
31. Орлов, М.А. Новые подходы к комплексному лечению обострения хронической обструктивной болезни лёгких / М.А. Орлов, Б.Н. Левитан, **Е.А. Орлова** и др. // Лекарство и Здоровье человека: Мат. VIII Астраханской межрегиональной научно-практ. конф.- Астрахань. - 2009. - С. 139-141.
32. Орлов, М.А. Клинико-прогностическое значение лактоферрина у больных хронической обструктивной болезнью лёгких на курортном этапе реабилитации / Орлов М.А., Тимошина М.С., **Е.А. Орлова** и др. // Здравница-2011: Материалы Международного научного конгресса. Сочи. - 2011. - С.128
33. **Орлова, Е.А.** Применение препарата мексидол в реабилитации больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей патологией легких / **Е.А. Орлова**, М.А. Орлов, А.Л. Иванов // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардиологии детей и взрослых-2011». – Астрахань.- 2011.-190-193.
34. Оганисян, Л.Л. Влияние рефлексотерапии на респираторные нарушения и психовегетативный статус больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях реабилитации / Л.Л. Оганисян, М.А. Орлов, **Е.А. Орлова** и др. // Современные аспекты реабилитации в медицине: Мат. V Международной конф., посвященной 80-летию НИИ Курортологии и физической медицины МЗ РА. - Ереван. - 2011. -С. 375.
35. Умерова, А.Р. Анализ структуры нежелательных побочных реакций (НПР) по данным работы регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Астраханской области / Умерова А.Р., Ларина Н.Н., **Орлова Е.А.** др.// Материалы XI международной научно-практ. конф. «Лекарство и здоровье человека». Астрахань. - 2012. - С. 60-61.

36. **Орлова, Е.А.** Иммунологические аспекты клинического ведения больных с обострением хронической обструктивной болезни лёгких / **Е.А. Орлова**, О.С. Полунина и др. // Аллергология и иммунология. - 2012. - Том 13. - №1. - С. 25.
37. Тимошин, С.А. Клинико-иммунологическое и функциональное обоснование эффективности реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких на курорте "Тинаки" / Тимошин С.А., М.А. Орлов, М.С. Тимошина, **Е.А. Орлова** и др. // Аллергология и иммунология. - 2012. - Том 13. - №1. - С. 25-26.
38. **Орлова, Е.А.** Клинические и фармакоэкономические подходы к оптимизации медикаментозной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких /**Е.А. Орлова**, Б.Н. Левитан и др. // Лекарство и Здоровье человека: Материалы XII Астраханской межрегиональной научно-практической конференции. Астрахань. - 2013.- С. 154-158.
39. Орлов, М.А. Особенности реабилитации пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией / Орлов М.А., **Орлова Е.А** и др. // Человек и лекарство: Сборник материалов XXI Российского национального конгресса. Москва. - 2014. - С.87.
40. **Орлова, Е.А.** Клинико-фармакоэкономическая эффективность медикаментозной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких / **Е.А. Орлова**, М.А. Орлов и др. // Человек и лекарство: Сборник материалов XXI Российского национального конгресса. Москва. - 2014. - С.87-88.
41. Орлов, М.М. Использование рефлексотерапии в программах медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / М.М. Орлов, Л.Л. Оганисян, А.Л. Иванов, **Е.А. Орлова** и др. //Вестник молодого ученого.- 2015. - Т. 8. - № 1.- С. 8-11.
42. Орлов, М.А. Оптимизация реабилитации больных хронической обструктивной болезни легких на курортном этапе / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова** и др. // Санкурортное лечение: Мат. II ежегодн. межд. конгр. Москва. - 2016. - С. 439-440.
43. Орлов, М.А. Оптимизация реабилитации больных хронической обструктивной болезни легких на курортном этапе / М.А. Орлов, **Е.А. Орлова**, А.Л. Иванов и др.// Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2016. - Т. 15.- № 5.- С. 263.
44. **Орлова, Е.А.** Фармакоэпидемиологический анализ вакцинации групп риска по пневмококковой инфекции среди взрослого населения в астраханской области за 4 года / **Е.А. Орлова**, И.П. Дорфман, М.А. Орлов, Д.А. Горшков, М.А. Абдуллаев // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. Материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств. 2019. С. 175-177.
45. **Орлова, Е.А.** Анализ гипотензивной фармакотерапии у мультиморбидных пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / **Е.А. Орлова**, В. И. Петров, И. П. Дорфман и др. // Лекарственный вестник- 2022.-Т. 23, № 4. С. 10–15.
46. Орлов, М.А. Немедикаментозные методы реабилитации больных хронической обструктивной болезнью лёгких: учебное пособие / М.А. Орлов, В.П. Колчина, **Е.А. Орлова** и др. Астрахань, 2008.- 94 с.
47. Орлов, М.А. Комплексная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях поликлиники: монография / М.А. Орлов, Б.Н. Левитан, **Е.А. Орлова**, А.Л. Иванов. - Астрахань, 2009. - 150 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CAT	(COPD Assessment Test) <i>оценочный тест ХОБЛ выраженности симптомов ХОБЛ</i>
DU 90%	(Drug Utilization 90%) 90% потребления лекарственного средства
EURO FORTA	(Fit for The Aged) Клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
mMRC	модифицированный вопросник для оценки тяжести одышки
STOPP/START	скрининг потенциально не рекомендованных пожилым пациентам ЛС
ATC/DDD	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация / расчетная среднесуточная поддерживающая доза)
ВОЗ/НАИ	Всемирная организация здравоохранения/Health Action International
ВП	Внебольничная пневмония
ВРП	Валовый региональный продукт
ДДАХ	Длительно действующие антихолинергические препараты
ДДБА	Длительно действующие β-агонисты
ИКЧ	Индекс курящего человека
КДАХ	Короткодействующие антихолинергические препараты
КДБА	Короткодействующие β-агонисты
КМЦ	Коэффициент медианной цены
КЭД	Коэффициент экономической доступности
ОР	Относительный риск
ОФВ 1	Объем форсированного выдоха за 1-секунду
ПАРфр	Популяционный атрибутивный риск для каждого анализируемого заболевания связанного с фактором риска
ППЖ	Потерянные годы потенциальной жизни
ПКВ 13	Пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина «Превенар-13»
ПНЛС	Потенциально не рекомендованные лекарственные средств
ППВ23	Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина «Пневмовакс-23»
ТБК-	Тиобарбитуровая кислота-
ПОЛ	Апродукты перекисного окисления липидов
ФКН	Фракталкин
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
Ц _{рег}	Медианная региональная цена
Ц _{реф}	Международная референтная цена.
ЭУ	Экономический ущерб

Научное издание

Орлова Екатерина Алексеевна

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

3.3.6 Фармакология и клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук