

Систематизовані джерела інформації. Витрати як фармакоеконічна категорія. Методи математичного моделювання - “аналіз рішень”, метод Маркова

План

1. Фармакоінформатика як наука: поняття, мета, завдання, сфера використання.
2. Інформаційні джерела: поняття та класифікація.
3. Оцінка якості клінічної інформації відповідно до технологій доказової медицини.
4. Рівні доказів в медицині та фармації. Визначення рівня доказів результатів наукових досліджень лікарських засобів та ступеня переконливості доказів (рівня доказовості).
5. Фармакоінформатика як джерело аргументів доказової медицини при виборі оптимального рішення в медичній практиці, організації лікарського забезпечення.
6. Систематичні огляди: визначення поняття, структура, принципи створення та використання при проведенні фармакоеконічних досліджень.
7. Мета-аналіз: поняття, мета, завдання, сфера використання.
8. Критерії відбору клінічних досліджень для проведення мета-аналізу.
9. Значення результатів мета-аналізу для фармакоеконіки.
10. Поняття інформаційної бази даних. Міжнародні інформаційні бази даних про доведену ефективність та безпечність лікарської терапії, принципи їх функціонування.
11. База даних Кокрейна.
12. База даних доказової медицини.
13. Бібліографічні бази даних. Використання баз даних при проведенні фармакоеконічних досліджень, при організації лікарського забезпечення населення.
14. Інформаційні центри про лікарські засоби.
15. Класифікація фармакоеконічних витрат.
16. Види, призначення та характеристика прямих медичних витрат (фіксовані, середні, варіабельні, маргінальні, необчислювальні).
17. Характеристика прямих немедичних витрат.
18. Непрямі витрати. Релевантність витрат стосовно хворого і держави. Принципи відшкодування витрат на лікарські засоби в Україні та в інших країнах світу.
19. Етапи розрахунку витрат при проведенні фармакоеконічних досліджень.
20. Особливості розрахунку витрат. Дисконтування витрат.
21. Джерела інформації для ідентифікації та розрахунку витрат при проведенні фармакоеконічних досліджень.
22. Фактори, що сприяють зростанню витрат з боку держави на охорону здоров'я населення.

23. Місце лікарського забезпечення в структурі витрат на охорону здоров'я. Напрями оптимізації бюджетних (та позабюджетних) витрат на охорону здоров'я.
24. Фармакоекономічний аналіз як один із можливих шляхів оптимізації коштів держави на охорону здоров'я.
25. Математичне моделювання: поняття, основні принципи. Об'єкти та види моделювання. Об'єктивні передумови щодо використання моделювання в фармакоекономіці.
26. Етапи моделювання. Практичне значення математичного моделювання при проведенні фармакоекономічних досліджень.
27. Математичне моделювання за методом аналізу рішень: принцип методу, етапи побудови моделі «дерева рішень», сфера застосування.
28. Механізм розрахунку витрат за допомогою «дерева рішень».
29. Фармакоекономічна оцінка лікування за допомогою побудови «дерева рішень» на прикладі окремих захворювань.
30. Математична модель Маркова: принцип методу, сфера застосування.
31. Поняття марківських циклів, марківських станів, марківського припущення, припинення марківського процесу. Побудова моделі «дерево марківських циклів».
32. Фармакоекономічна оцінка лікування за допомогою методу Маркова на прикладі окремих захворювань.

1. Фармакоінформатика як наука: поняття, мета, завдання, сфера використання

Надання якісної кваліфікованої медичної допомоги потребує строго доказаних наукових фактів для прийняття рішень, однак, знайти та узагальнити такі факти нелегко.

На даний час в світі щорічно публікується більше 2 млн. наукових статей, не враховуючи книг і матеріалів багаточисленних конференцій, присвячених різним актуальним питанням в сфері медицини і фармації. Основна ціль цих багаточисленних публікацій – інформувати лікарів та провізорів про нові досягнення в галузі (про результати проведених клінічних досліджень, про нові лікарські препарати, схеми лікування, способи діагностики та інше). Користь від проведених досліджень і отриманих результатів визначається, з однієї сторони, зв'язком з практичними проблемами, які стоять перед лікарями і провізорами, а з другої – можливість знайти відповідь на конкретні питання практичної діяльності галузі обширної медичної інформації (знайти необхідне інформаційне джерело, в якому описані результати досліджень, даючи відповідь на цікавляє лікаря чи провізора запитання). Вміння виділити з багаточисленних наукових джерел корисну для практики інформацію формує спеціаліста, що володіє серйозними професійними перевагами перед колегами.

Велика кількість джерел інформації про результати досліджень і досягнень в сфері медицини і фармації переконливо свідчать про об'єктивну необхідність систематизації і узагальнення представленої інформації. В результаті в сфері медичної і фармацевтичної діяльності паралельно з медичною інформацією формується окресий напрямок – фармакоінформатика.

Медична інформація – це вид діяльності в сфері медицини, направлений на представлення спеціалістам різних багаточисленних джерел інформації. Поняття «медична інформація» означає також всю сукупність багаточисленних джерел інформації. Інформація є однією з властивостей даних. Це динамічна характеристика, яка пов'язана із суб'єктом. Інформація містить певні дані, що впливають на людину. Дані несуть певну інформацію, так звані встановлені знання.

Фармакоінформатика (Pharmacoinformatics) – це галузь впровадження та використання інформаційних технологій для синтезу і розробки ліків, а також для надання послуг в аптечному закладі при відпуску ліків. У європейських університетах запроваджено навчальні програми з фармакоінформатики під назвою EuroPIN.

Теоретична та практична сучасна фармація інтегрується з досягненнями в різних галузях науки, в т.ч. й інформаційних технологій. Така інтеграція визначила виникнення фармакоінформатики, основні напрями подальшого розвитку якої визначаються практичними завданнями розвитку фармацевтичної галузі.

Фармакоінформатика є основою вибору рішення медичних працівників у галузі фармакотерапії. Фармакотерапію (Pharmacotherapy) визначають як науку й мистецтво лікування захворювання. Фармакотерапія починається з оцінки особистості й проблем із здоров'ям, які виникли у хворого. Фармакотерапія включає всі форми медичного лікування, в основному, це використання лікарських засобів для профілактики, діагностики й лікування захворювання. Деякі лікарські засоби використовуються одночасно для профілактики, діагностики і лікування, проте інші володіють лише одним чи двома ефектами на організм.

Фармакоінформатика (Pharmacoinformatics) - це міждисциплінарна наука, яка вивчає і розробляє стандартні підходи до роботи з інформацією в області фармації та медицини. Вона займається застосуванням інформатики, починаючи від синтезу і створення лікарських засобів до їх терапевтичної ефективності на хворих (популяцію).

Мета фармакоінформатики – запропонувати користувачу (лікарю, провізору, представнику фармацевтичної компанії) систематизовану, науково обгрунтовану достовірну інформацію по конкретному запитанню, що має важливе практичне значення для підвищення якості його професійної діяльності.

Іншими словами, фармакоінформатика вчить, як правильно читати медичні статті, знаходити в них необхідну інформацію по конкретному

запитанню і оцінювати достовірність цієї інформації з позиції доказової медицини.

Завдання фармакоінформатики:

- вибрати серед багаточисленних джерел інформацію по конкретному «вузькому» питанню;
- проводити критичний аналіз інформації у відібраних джерелах з позиції доказової медицини;
- систематизувати і узагальнити достовірну з позиції доказової медицини інформацію, присвячену конкретному «вузькому» питанню;
- представляти достовірну з позиції доказової медицини інформацію про ефективність та безпечність різних медичних технологій для проведення фармакоекономічних досліджень;
- створювати спеціальні зручні для використання в щоденній практичній діяльності вторинні джерела систематизованої інформації (систематичні огляди, бази даних).

Напрями використання фармакоінформатики:

- лікарняні інформаційні системи, які включають економічну, медичну документацію фармакотерапії;
- спеціалізовані центри (лікарські інформаційні центри, токсикологічні інформаційні центри);
- підготовка студентів, лікарів,
- навчання хворих та членів їх родин;
- терапевтичний моніторинг рівня ліків в організмі і коригування їх дози (фармакокінетика). Зокрема, західні програми GENTEX, US-PACK, KINETINDEX містять дані про мінімальну та терапевтичну концентрації, період напіввиведення, константу елімінації лікарських засобів.

Практичне значення фармакоінформатики:

- основне джерело інформації для медичних, фармацевтичних працівників;
- аналіз літературних даних, аналіз інформації про дію ліків в організмі;
- опрацювання медичної та економічної інформації у формі бази даних;
- економічне обґрунтування при виборі лікарського засобу (фармакоекономічні показники);
- інтеграція інформації, що виникає при фармацевтичній опіці хворого в аптеці у формі інформаційної системи;
- міжнародні секції інформації про лікарські засоби діють у МФФ, у Європейському товаристві клінічної фармації.

2. Інформаційні джерела: поняття та класифікація

Інформаційне джерело – означає певний об'єкт чи суб'єкт, який надає інформацію. Це може бути книга, обчислювальна програма, база даних, лікарня, лікар, представник фармацевтичної компанії тощо.

Літературні джерела інформації можна класифікувати за наступними критеріями:

- 1) послідовність - первинні, вторинні і третинні джерела;
- 2) спосіб опублікування - неперіодичні, періодичні і з невстановленою періодичністю;
- 3) доступність - опубліковані, неопубліковані джерела, стародавня література, фірмова література.

За послідовністю літературні джерела інформації класифікують на первинні, вторинні і третинні.

Первинні інформаційні джерела (оригінальні) містять первинну інформацію, наприклад, одержані оригінальні результати конкретного дослідження.

Вторинні – містять вторинну інформацію, яка одержана на основі первинних джерел. Це літературний огляд певної проблематики, який може бути поєднаний з бібліографічним оглядом рефератів чи баз даних, або спеціалізована праця, що подає огляд про певну проблематику (ці джерела, які служать для створення огляду, цитуються).

Третинні – подають третинну інформацію, тобто огляд даної проблематики на основі багатьох джерел (первинних, вторинних) і особистої оцінки автора. Така інформація є синтезованою і подається в тексті, без посилання на використані джерела. Типовим прикладом є підручники й компендіуми.

За способом публікації розрізняють неперіодичні, періодичні, з невстановленою періодичністю. *Неперіодичні джерела* - це книги, посібники, підручники, дисертаційні роботи або збірники праць. Позначаються кодом ISBN (International Standart Book Number), який є унікальним числовим виразом для кожної книги і служить для міжнародної ідентифікації.

Джерела періодичні (журнали) публікуються з певною періодичністю, мають характерні ознаки (обкладинка, її колір, спеціалізований напрям). Такі джерела мають присвоєні значення ISSN (Internatioal Standart Serial Number).

Джерела з невстановленою періодичністю виходять із невизначеним часовим інтервалом, переважно як серія публікацій, мають також присвоєний код ISBN.

Доступність інформаційних джерел поділяється на опубліковані, неопубліковані джерела, стародавня література, фірмова література. Між опублікованими джерелами виділяють публікації, яким було присвоєно число ISBN або ISSN. Інколи є праці, які є результатами досліджень спеціалізованих фірм. Неопубліковані джерела, звичайно, не мають ISBN або ISSN коду. До цієї категорії належать дипломні й дисертаційні роботи.

Літературні публікації видаються за підтримки держави, підприємств, фірм, спонсорських фондів тощо.

3. Оцінка якості клінічної інформації відповідно до технологій доказової медицини

Існує безліч різноманітних джерел інформації про ліки, зокрема довідники лікарських засобів та компендіуми лікарських засобів, національні переліки основних лікарських засобів (ОЛЗ), інші переліки лікарських препаратів, клінічні керівництва (настанови), формуляри лікарських засобів та бюлетені, інформаційні центри щодо лікарських засобів, програмні ресурси та матеріали фармацевтичної промисловості.

Довідники з лікарських засобів

Публікується чимало довідників з якнайширшого кола тематик. Тим більш важливо оцінювати якість кожного з таких видань. Вагомим критерієм для вибору слугує частота виходу нових редакцій довідника. Надавати оновлену інформацію здатні лише ті довідники, які піддаються перегляду не рідше ніж кожні 2–5 років. Втім, навіть у такому випадку не гарантовано повне оновлення інформації, оскільки написання та редагування, підготовка до друку та видання книг потребують чимало часу.

Серед довідників з загальної фармакології варто згадати «Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics and Clinical Pharmacology» авторів Laurence та Bennett. Довідник «Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach» під редакцією DePiro та співавторів являє собою приклад посібника з фармакотерапії. «Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring» Evans та співавторів стосується фармакокінетики та моніторингу фармакотерапії. «Drug Interactions Analysis and Management» авторів Hansten та Horn's є головним джерелом інформації щодо взаємодії між лікарськими засобами. Нарешті, «Martindale's The Complete Drug Reference and the AHFS Drug Information» містить докладну інформацію щодо широкого кола лікарських препаратів.

Державний реєстр лікарських засобів - містить перелік дозволених до застосування в Україні лікарських засобів, зареєстрованих Державним фармакологічним центром.

Компендіуми лікарських засобів

Компендіуми, що видаються у багатьох країнах, можуть суттєво відрізнятися за обсягом та змістом. Зазвичай компендіуми включають інформацію про генеричні та брендові найменування лікарських засобів, хімічний склад, показання та протипоказання до застосування, попередження та застережні заходи, взаємодію між лікарськими засобами та їх побічні ефекти, способи застосування та режим дозування.

Компендіум (Pharmindex) - це довідник про лікарські засоби, який призначений для лікарів і провізорів і містить алфавітний перелік усіх зареєстрованих лікарських засобів різних виробників за торговими назвами. Видається один раз на рік. Розглянемо його структуру на прикладі Швейцарського Компендіума (2000 року).

У вступній частині Компендіумі подається алфавітний перелік лікарських засобів формах з вказанням виробника, які вперше включені у це видання, зокрема наведено перелік 192 лікарських засобів у виданні 2000 року. Також наведений перелік 293 лікарських засобів з вказанням виробника, інформація про які не включена у це видання Компендіуму. Слід

відзначити, що подається список з 32 нових лікарських засобів за міжнародною непатентованою назвою, які вперше були виведені на ринок у 2000 році з вказанням їх виробника та торгової назви, наприклад, антиагрегантний засіб клопідогрель під назвами Плавікс (Санофі) та Ісковер (Брістол Майєрс Сквібб), антиретровірусний препарат для СНІДу-занамівір (Реленза, Глаксо Веллком).

Далі наводиться алфавітний перелік лікарських засобів за міжнародною назвою і подаються торгові назви, зареєстровані у країні з вказанням виробника. Так, ацетилцистеїн має 14 назв, амброксол - 3; правастатин - 2, аторвастатин - 1, симвастатин - 1 назва. На основі АТС-класифікації наведена терапевтична класифікація 64 основних груп лікарських засобів. У такому алфавітному порядку відповідно до терапевтичних груп подаються лікарські форми лікарських засобів, які представлені на ринку, зокрема, класифікують на парентеральні, пероральні тверді, пероральні розчини і ректальні форми.

Основна частина Компендіуму містить спеціалізовану (спрямовану на лікарів і провізорів) інформацію про препарати, що наведені в алфавітному порядку. Структура подання монографічної інформації про препарат наступна:

- торгова назва;
- виробник;
- терапевтична група препарату;
- склад з вказанням діючої речовини та повного складу допоміжних речовин;
- основна фармакологічна дія;
- фармакокінетика препарату з поданням фармакокінетичних показників;
- покази до застосування;
- дозування для дітей, дорослих, з вказанням особливостей прийому - година, режим пиття тощо;
- протипокази;
- взаємодія з іншими групами, конкретними ліками;
- передозування та дії при цьому;
- вимоги до зберігання препарату;
- форма випуску та вартість у національній валюті;
- дата представлення інформації про препарат.

Розглянемо інформаційні джерела у країнах Заходу. За кордоном наявна значна кількість літературних інформаційних джерел та інформаційних центрів:

Державні компендіуми про лікарські засоби:

- Червона книга, Жовта книга (Rote Liste, Gelbe Liste) - Німеччина;
- Британський національний формуляр (British National Formulary) - Великобританія;
- Довідник Відаль (Dictionnaire Vidal) – Франція;
- Енциклопедія ліків;

• Лікарський настільний довідник (Physicin's Desk Reference), американський шпитальний формуляр (American Hospital Formulary) - США.

Деякі компендіуми, наприклад «Physician's Desk Reference» у США, базуються на офіційних інструкціях щодо застосування препаратів, затверджених уповноваженими регуляторними органами. Інші, на кшталт «Monthly Index of Medical Specialities» (MIMS), виходять за підтримки комерційних структур. «States Pharmacopeia Dispensing Information» (USP DI) та «British National Formulary» (BNF) (www.bnf.org) являють собою приклад всебічних та об'єктивних компендіумів, що надають інформацію на основі порівняльної оцінки та пропонують критерії вибору всередині чітко визначених фармакотерапевтичних категорій.

Національні переліки основних лікарських засобів, клінічні настанови (керівництва) та формуляри лікарських засобів

Національні переліки основних лікарських засобів (ОЛЗ) (у супроводі клінічних настанов або без такого) існують у багатьох країнах, що розвиваються. Створення цих переліків базується на визначенні балансу між найпоширенішими захворюваннями та певним колом лікарських препаратів, доступних на тому чи іншому рівні медичної допомоги. Вам слід поцікавитися, чи існують подібні лікувальні настанови у вашій країні, і спробувати отримати найсвіжіше видання. Якщо національного переліку ОЛЗ не існує, з консультативною метою можна використовувати Модельний перелік ОЛЗ ВООЗ. Модельний перелік ОЛЗ ВООЗ, який оновлюється/переглядається кожні 2 роки, виходить друком та доступний на сайті бібліотеки ОЛЗ ВООЗ (WHO Essential Medicines Library) — електронної бази даних, призначеної для сприяння вибору ОЛЗ. Тут можна знайти стислу інформацію щодо відповідних клінічних настанов ВООЗ, ознайомитись з найважливішими систематичними оглядами та корисними посиланнями, даними про індикативні ціни та номенклатуру, дізнатися про стандарти забезпечення якості.

Модельний формуляр ВООЗ (WHO Model Formulary) у редакції 2004 р. надає принципову формулярну інформацію стосовно усіх препаратів, що представлені у Модельному переліку ОЛЗ ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines), і є відправною точкою для країн, які збираються розробляти власні національні формуляри, — він вийшов друком, у форматі CD-ROM та у мережевому доступі (<http://mednet3.who.int/EMLib>).

Національні або лікарняні формуляри лікарських засобів зазвичай розробляються терапевтичними комітетами та містять перелік лікарських препаратів, застосування яких дозволено у певному лікувально-профілактичному закладі, районі, регіоні або країні. Багато компаній з медичного страхування, лікарень та інших медичних установ мають власні формуляри, куди включено препарати, вартість яких підлягає відшкодуванню.

Бюлетені лікарських засобів

Бюлетені лікарських засобів можуть бути цінним джерелом найсвіжішої, останньої інформації. Багато з них не залежать від фінансування з боку

фармацевтичної промисловості і проводять об'єктивну оцінку лікарських препаратів та практичних рекомендацій, базуючись на порівнянні лікувальних альтернатив між собою. До таких видань, зокрема, належать:

- Drug and Therapeutics Bulletin (Великобританія)
- Medical Letter (США) (виключно за підпискою)
- Therapeutics Letter, www.ti.ubc.ca/pages/letter.html (видається також іспанською)
- Australian Prescriber (Австралія), www.australianprescriber.com
- la revue Prescrire (Франція), www.prescrire.com (видається французькою)
- Medscape, www.medscape.com

Журнали

Налічується чимало журналів, що можуть стати фармацевтові у нагоді для отримання свіжої інформації щодо різних аспектів фармакотерапії. Так, «Pharmacotherapy», «The Annals of Pharmacotherapy» та «Expert Opinion on Pharmacotherapy» сконцентровані на фармакотерапії. Загальномедичні журнали, такі як «The Lancet», «The New England Journal of Medicine» та «The British Medical Journal», надають інформацію щодо широкого кола питань лікування пацієнтів та фармакотерапії. «The American Journal of Health-System Pharmacy» розглядає різні аспекти фармації у контексті системи охорони здоров'я та лікування пацієнтів. «The International Journal of Pharmacy Practice» є прикладом журналу, що сконцентрований на фармацевтичній практиці. Практика авторитетних медичних журналів передбачає прискіпливе рецензування, втім, не слід вважати, що якщо статтю надруковано, вона є беззаперечно якісною з наукової точки зору.

Періодичні спеціалізовані видання - журнали "Вісник фармації", "Вісник фармакології і фармації", "Клінічна фармація", "Еженедельник Аптека", «Клінічна фармація», "Ліки", "Ліки України" (до 2006) "Провізор", "Фармацевтичний вісник", "Фармацевтичний журнал", "Фармацевт-Практик", "Фармацевт-практик рев'ю", медичні газети «Ваше здоров'я», "Здоров'я України", в яких подається нова інформація про лікарські засоби, фармакотерапію, результати фармакоепідеміологічних, фармакоекономічних досліджень.

Спеціалізовані інформаційні сайти в Інтернеті

Багато медичних статей індексуються у базі даних Medline, доступ до неї має більшість медичних та наукових бібліотек. Medline формується Національною бібліотекою лікарських засобів США (National Library of Medicine of the United States) та індексує понад 3800 журналів, що публікуються у понад 70 країнах світу. Вільним інтернет-доступом до бази даних Medline можна користатися за адресою: www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed.

Потрібну статтю можна знайти, використовуючи одне з ключових слів, що містить база даних. До ключових належать слова з заголовку статті або її резюме, прізвище автора або назва установи, де проводилося дослідження. Для інформаційного пошуку можна скористатися послугами ще деяких сайтів, зокрема www.medscape.com або <http://biomail.sourceforge.net/biomail>.

Необхідно впевнитись у достовірності інформації, отриманої через інтернет. Для визначення ступеня авторитетності статті, розміщеної у мережевому доступі, слід визначити відповіді на низку запитань:

- Чи має автор відповідну кваліфікацію для написання статті даної тематики?
- Чи пов'язаний автор з організацією, що має доведену репутацію?
- Звертайте увагу на джерело: чи це поважний університет або інститут, що спеціалізується у даній царині?
- Який ступінь авторитетності сайту, де розміщено статтю? Чи пройшла публікація належну прискіпливу експертизу?
- Чи дотримується автор правил форматування, логіки, структури та розвитку аргументації?
- Чи відповідає стаття усім критеріям?

Для напрацювання критеріїв оцінки змісту стане в нагоді ще одне джерело: Grassian E. Thinking critically about world wide web resources. UCLA College Library: www.library.ucla.edu/libraries/college/help/critical/index.htm).

Крок 1. Використайте онлайн базу даних на кшталт PubMed для пошуку статей, присвячених фармацевтичній допомозі.

Крок 2. Звутьте свій пошук до фармацевтичної допомоги на амбулаторному рівні.

Інформація від представників фармацевтичних компаній (медпредставників)

Фармацевтична промисловість має в своєму розпорядженні чималі бюджети та застосовує різноманітні канали комунікацій для просування власної продукції. Втім, комерційна інформація часто підкреслює лише позитивні сторони препаратів. Тому необхідно контролювати хід бесіди з медпредставником, щоб отримати не лише позитивну інформацію. Оскільки фармацевти задіяні у складі комітетів або груп, що визначають упорядкування формулярів чи протоколів, нерідко вони відчувають на собі промоційний тиск з боку медпредставників. Фармацевт має бути цілковито впевненим у змісті промоційних матеріалів, аби обгрунтовано аргументувати належні шляхи застосування лікарських засобів.

Представник фармацевтичної компанії запропонував вам зустріч, мета якої — поінформувати вас про новий, дуже потужний антибіотик. Протягом зустрічі дотримуйтесь вказівок, наведених нижче.

При проведенні бесіди з медпредставником радимо скористатися наступними рекомендаціями:

- Зустрічайтеся з медпредставником лише за умови попередньої домовленості, заздалегідь визначте мету його візиту та дотримуйтесь погодженої тематики протягом бесіди.
- Оволодійте бесідою. Не вислуховуйте відрепетируваний обсяг комерційної інформації, навпаки, запитуйте про деталі, особливо щодо побічних реакцій та терапевтичної цінності препарату.
- Поцікавтеся незалежними доказами, опублікованими авторитетними науково-медичними журналами.

- Промоційні брошури нерідко містять неопубліковані матеріали, оманливі графіки та вибіркові цитати. Фармацевт має їх оцінити, щоб упевнено спілкуватися з лікарями, на яких впливають графіки та заяви.

- Ігноруйте сумнівні ситуативні «докази» на кшталт того, що медичне світило або фахівці провідної клініки призначають або застосовують цей препарат.

- Запитайте докази, використовуючи поетапний **STEP**-підхід:

Безпека (Safety) — вірогідність виникнення тривалих або серйозних побічних ефектів, спричинених препаратом.

Стерпність/прийнятність (Tolerability) — найкраще вимірювати шляхом зіставлення препарату за сукупністю параметрів з найбільш відомим подібним.

Ефективність (Efficacy) — найприйнятніше порівнювати препарат з тим, який вам добре відомий.

Ціна (Price) — слід враховувати як прямі, так і непрямі витрати.

- Запитайте копії результатів будь-яких клінічних випробувань, якими компанія обґрунтовує свою позицію. Прискіпливо вивчіть надані доказові підстави, приділяючи особливу увагу розміру виборки (кількість учасників), методологічній якості проведення дослідження та використанню сурогатних кінцевих точок. Не зважайте на теоретичні обґрунтування позитивних проявів препарату без прямих доказів його клінічних переваг. Майте на увазі, що негативні результати навряд чи знайдуть своє відображення у промоційних матеріалах чи будуть згадані медпредставником. Здійсніть самостійно незалежний огляд літератури.

- Ніколи не вважайте новизну препарату вагомим аргументом на користь його вибору. Існує чимало наукових доказів, щоб довести протилежне. Новий препарат не завжди краще та безпечніше попереднього.

- Відхиліть спроби компанії надати вам «початкові партії» препарату для застосування на практиці або участі у невеликих і неконтрольованих «обмежених дослідженнях».

- Стисло занотуйте зміст бесіди та поверніться до цих нотатків, якщо медпредставник знову запропонує вам зустріч.

Таким чином, у світі діє система інформаційних джерел про лікарські засоби для забезпечення їх раціонального використання.

4. Рівні доказів в медицині та фармації. Визначення рівня доказів результатів наукових досліджень лікарських засобів та ступеня переконливості доказів (рівня доказовості)

При вирішенні проблем фармакотерапевтичного плану провідну роль відіграють знання й досвід. Відповідно інформацію класифікують:

Спеціалізовані наукові знання (know-why) – це пізнання в галузі проблеми й процесів біомедицини;

Емпіричні знання – досвід (know-why) – досвід одержаний при діагностиці й лікуванні хворого. Головна тематика досліджень фармакоінформатика дуже споріднена з медичною інформатикою. За визначенням ВООЗ медична інформатика - це використання обчислювальної техніки, комунікаційних технологій в охороні здоров'я, головним чином, у медицині, стоматологічній допомозі, для проведення опіки хворих. Практично використовується при опрацюванні даних:

- у формі сигналів: діагностична й лікувальна техніка;
- систематичний збір даних - лікарняні інформаційні системи для лікарів;
- збір і використання літературних даних - книги, системні бази даних;
- база для прийняття рішень лікарем - діагностичні й терапевтичні експертні обчислювальні системи.

З підвищенням ролі і статусу фармацевта у системі охорони здоров'я відповідно до директив ВООЗ (з 1989 року), активним розвитком методів "фармацевтичної опіки" та впровадженням результатів фармакоекономіки для раціонального використання ліків прийшла "нова ера фармації - доказова фармація". У 2000 році член Британського Королівського товариства фармацевтів Крістін Бонд (С. Bond) ввела термін "доказова фармація".

Доказова фармація (Evidence-based Pharmacy) – це фармація, яка інтегрує знання з фармакоекономіки, фармацевтичної опіки та доказової медицини, і зосереджується на встановленні достовірних даних про доведену ефективність, безпечність, показниках "витрати-ефективність" та результатах фармацевтичної опіки при використанні лікарських засобів. Взаємозв'язки доказової фармації з фармакоекономікою та фармацевтичною опікою подано на рис. 1.

Рис. 1. Взаємозв'язки доказової фармації з Фармакоекономікою та фармацевтичною опікою

Отже, доказова фармація базується на статистично достовірних даних про фармакоекономічні результати та на систематизованому інформаційному забезпеченні фармацевтичної опіки при використанні лікарських засобів. К. Бонд обґрунтувала основні 5 перспективних напрямів розвитку фармації у новому тисячолітті:

- 1) інформаційне забезпечення (управління відпуском рецептурних лікарських засобів);
- 2) управління інформаційним забезпеченням при лікуванні хронічних захворювань - забезпечення прихильності до лікування, дотримання вимог дозування ліків тощо;
- 3) управління інформаційним забезпеченням при самолікуванні (самомедикації);
- 4) підтримка здорового способу життя;
- 5) допомога іншим професіоналам в системі охорони здоров'я.

Збір та використання доказів про ефективність, безпечність ліків впливає на систему класифікації (рецептурні і безрецептурні ліки), що зумовлює значні економічні вигоди для суспільства. Так, переведення у перелік безрецептурних ліків у Великобританії 1% мазі гідрокортизону у 1987 році забезпечило для пацієнтів економію коштів в 2 млн фунтів стерлінгів.

5. Фармакоінформатика як джерело аргументів доказової медицини при виборі оптимального рішення в медичній практиці, організації лікарського забезпечення

Фармацевтична освіта і кадрове забезпечення. Завдання фармакоінформатики у цьому напрямі включають такі питання:

- створення систем інформаційної підтримки процесу фармацевтичної освіти, забезпечення переходу на модульно-рейтингову систему відповідно до Болонської декларації, розвитку інститутів післядипломної освіти;
- розвиток теоретичних і практичних, методологічних і організаційних аспектів впровадження дистанційних технологій фармацевтичної освіти;
- створення авторських електронних підручників і дистанційних курсів зі спеціальних фармацевтичних дисциплін, віртуальних практикумів;
- розвиток методів комп'ютерного тестування, методів аналізу результатів тестів, сучасних засобів баз даних і знань у фармацевтичній освіті;
- створення інформаційної системи оцінки, моніторингу і контролю якості фармацевтичної освіти.

Фармацевтична наука. Для цього напряму характерні такі завдання фармакоінформатики:

- створення систем інформаційного забезпечення для розвитку всіх напрямів фармацевтичної науки: фармакології, фармакогнозії, фармакокінетики, фармакодинаміки, фармакоєкономіки і т.д.;
- розробка оригінальних комп'ютерних технологій на всіх етапах створення і впровадження нових ліків: створення АФІ;
- фармакологічних і фармацевтичних досліджень їх властивостей;
- доклінічного і клінічного вивчення ЛП;
- розвиток методів біоінформатики і генної інженерії для створення нових ЛП.

Виробництво АФІ та ЛП. Основними завданнями фармакоінформатики для цього напряму є:

- розвиток сучасних підходів до впровадження інформаційних систем на ФП відповідно до вимог GMP і ISO, нових

технологічних і програмних засобів функціонування інформаційних систем підприємств;

- розвиток статистичних методів управління якістю ФП на всіх етапах виробництва АФІ та ЛП, включаючи питання моделювання економічної діяльності підприємств, валідації й контролю технологічних процесів;
- стандартизація інформаційних систем фармацевтичної галузі, у т.ч. програмного забезпечення, що використовується.

Забезпечення якості ЛП та активних субстанцій. Для цього напряму можна виділити такі завдання фармакоінформатики:

- розробка сучасних інформаційних систем управління якістю на всіх етапах виробництва та обороту ЛП відповідно до вимог GLP, GCP, GMP, GDP, GPP;
- створення і впровадження інформаційних технологій, що забезпечують проведення зовнішнього моніторингу контролю якості виробництва;
- розробка інформаційних ресурсів на підтримку боротьби з виробництвом і розповсюдженням фальсифікованих ЛЗ.

Оптова і роздрібна реалізація ЛП. У цьому напрямі основними завданнями фармакоінформатики є:

- створення програмних ресурсів інформаційної системи підтримки діяльності національних ФП на основі єдиного довідника товарів, послуг, постачальників, продажів і цін з довідковою інформацією, яка щодня оновлюється;
- реалізація принципів функціонування інформаційно-програмних систем для аптечних підприємств, інтегруючих бухгалтерський облік товару;
- роботи з електронним контрольно-касовим апаратом і штрих-декодером;
- роботи у спеціалізованій інформаційній системі для зберігання й оновлення довідкової інформації, реєстрації, класифікації ЛП;
- робота з програмами для цінового аналізу і формування замовлення;
- ведення баз даних постійних клієнтів і т.д.;
- упровадження в аптечну практику комп'ютерних експертних систем фармацевтичної опіки і попередження використання несумісних ЛП;
- забезпечення інформаційної підтримки рекламної діяльності реалізації ЛП відповідно до вимог і рекомендацій ЄС;
- розвиток принципів і програмних ресурсів інтернет-реклами ЛП;
- розвиток принципів і технологій електронної комерції у фармацевтичній галузі.

Єдине інформаційне поле. Головним завданням фармакоінформатики для цього напряму є створення й підтримка інформаційних ресурсів

фармацевтичної галузі в межах єдиної національної комп'ютерної мережі МОЗ України з метою забезпечення виробників фармацевтичної продукції, оптово-посередницьких підприємств, аптечних закладів, медичних і фармацевтичних, науково-педагогічних працівників, споживачів об'єктивною, оперативною, повною, обґрунтованою, доказовою і доступною інформацією, спрямованою на якісне медикаментозне обслуговування населення. Інформаційні ресурси національної фармації повинні забезпечити створення і функціонування електронних бібліотек вищих навчальних закладів фармацевтичного і медичного профілів; створення централізованих спеціалізованих інформаційних баз даних; доступ і можливість використання електронних версій періодичних видань фармацевтичної галузі; створення й оновлення веб-сайтів обласних/міських державних адміністрацій в розділі «Охорона здоров'я».

Методи, за допомогою яких розв'язуються поставлені завдання фармакоінформатики, умовно можна розділити на такі групи: методи класичної інформатики, методи комп'ютерного моделювання, методи математичного програмування, методи програмування, статистичні методи і методи створення експертних систем.

Методи класичної інформатики. До методів класичної інформатики належать: методи класифікації і кодування інформації; методи активного накопичення (перетворення) інформації, включаючи методи її стиснення; методи розпізнавання образів; методи обробки інформації в реальному масштабі часу; методи регламентації доступу зовнішніх користувачів до інформаційних баз даних; методи захисту інформації при її передачі по відкритих каналах зв'язку. Застосування перерахованих методів у завданнях Ф. вимагає врахування специфіки фармацевтичної галузі: діючих стандартів, установлених правових вимог і т.д.

Методи комп'ютерного моделювання: комп'ютерна графіка; комп'ютерне конструювання із застосуванням молекулярного дизайну нових ліків із заданими властивостями; комп'ютерне проектування автоматизованих систем управління технологічними процесами підприємств; комп'ютерна реалізація експерименту.

Методи математичного програмування: теорія і методи знаходження оптимального рішення, в т.ч. й такі методи програмування: лінійний, нелінійний, дискретний, параметричний, стохастичний, динамічний і методи багатокритерійної оптимізації.

Статистичні методи: методи описової статистики, що використовуються для виявлення центральних тенденцій процесів; багатовимірні статистичні методи, що дозволяють проводити класифікацію об'єктів (дискримінантний аналіз), виявляти однорідні групи (кластерний), проводити прогнозування (регресійний), контролювати якість виробничих процесів (індустріальна статистика) і т.д.

Методи створення експертних систем, які оперують знаннями в певній галузі з метою вироблення рекомендацій або вирішення проблеми. Методи, які застосовуються для створення експертних систем, можна розділити таким

чином: методи отримання знань; методи представлення знань у системі; методи управління процесом пошуку рішення; методи обґрунтування (роз'яснення) ухваленого рішення. Цей набір методів повинен бути доповнений методами розробки інструментальних засобів для експертних систем створення оболонок експертних систем на основі мов програмування високого рівня. Одним із сучасних напрямів розвитку експертних систем є використання технологій штучного інтелекту, серед яких найбільше розповсюдження отримали технології нейромереж.

6. Систематичні огляди: визначення поняття, структура, принципи створення та використання при проведенні фармакоекономічних досліджень

Систематичний огляд – різновид наукового дослідження результатів декількох клінічних випробувань. Систематичний огляд містить ретельний пошук та відбір усіх проведених у світі випробувань з даної теми за набором певних критеріїв, статистичне оброблення та критичну оцінку отриманих результатів. Отже, на відміну від традиційного (несистематичного) огляду літератури з певного науково-практичного питання, систематичний огляд проводиться за стандартизованою методикою з використанням певних критеріїв оцінки якості проведених випробувань та їх результатів. Критична оцінка отриманих унаслідок пошуку даних і статистичне оброблення дозволяє отримати узагальнені результати на основі різних випробувань. Порівняння характерних ознак систематичних та несистематичних оглядів літератури наведено в таблиці.

Таблиця. Характерні ознаки систематичних та несистематичних оглядів літератури

| Характерні ознаки | Систематичний огляд | Несистематичний огляд |
|---|--|--|
| Питання, що розглядаються | Конкретне, чітко сформульоване «вузьке» питання, що вимагає відповіді | Досить широке коло питань |
| Принцип відбору первинних джерел інформації | Чіткі критерії відбору випробувань | Вільний відбір відповідно до суб'єктивної думки автора |
| Оцінювання даних первинних досліджень | Оцінювання кожного з досліджень зроблене більше ніж одним експертом; висновки різних експертів, що оцінювали дані, збігаються; узагальнення даних первинних досліджень якісне та кількісне | Методи оцінювання даних різноманітні, узагальнення даних наведено без статистичного оброблення |
| Висновки | Науково обґрунтовані; пропонуються | Не завжди науково |

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| | напрямки майбутніх досліджень | обґрунтовані, значною мірою суб'єктивні |
|--|-------------------------------|---|

Головна мета систематичного огляду – сприяти прийняттю медичних рішень, що базуються на використанні виключно достовірних фактів шляхом забезпечення фахівців достатньою інформацією для ухвалення відповідних рішень. Систематичний огляд має значно більший обсяг порівняно зі звичайним, оскільки узагальнює результати багатьох клінічних випробувань, містить їх кількісну й якісну оцінку та дозволяє зробити такі висновки: втручання (медична технологія, застосування ЛП) ефективне — його слід застосовувати; втручання неефективне — його не слід застосовувати; втручання завдає шкоди — його слід відмінити; корисність/шкода від втручання не доведені — необхідно проводити додаткові дослідження. Велике значення для медицини та фармації мають систематичні огляди Кокранівського товариства як такі, що відповідають методичним критеріям якості.

Систематичні огляди узагальнюють велику кількість наукових даних і пояснюють причини розходження результатів різних досліджень.

Оглядові статті – це різновид синтезу інформації. Клінічні рекомендації, економічні аналізи й аналізи алгоритмів прийняття клінічних рішень уключають результати систематичних оглядів. Науково обґрунтовані клінічні рекомендації базуються на систематичних оглядах, відповідним чином адаптованих до місцевих умов та особливостей. В економічних аналізах порівнюються вартість і ефективність різних лікувальних заходів; відомості про ефективність, розглянуті в таких аналізах, найчастіше отримують із систематичних оглядів оригінальних досліджень. В аналізах алгоритмів прийняття клінічних рішень кількісно оцінюють як вірогідність, так і значущість очікуваних клінічних ситуацій при прийнятті того чи іншого рішення.

Усі огляди відносять до ретроспективних досліджень, яким властиві систематичні та випадкові помилки. Традиційні огляди літератури відрізняються від систематичних якістю застосованих наукових методів.

Систематичний огляд проводять для отримання відповіді на доволі вузьке клінічне питання. Але при формулюванні клінічних питань мають бути обов'язково визначені чотири параметри:

- 1) популяція і клінічна база (наприклад, амбулаторні хворі літнього віку);
- 2) певне захворювання (приміром, артеріальна гіпертензія);
- 3) метод дослідження чи лікування (наприклад, медикаментозна терапія);
- 4) один чи більше клінічний наслідок (приміром, серцево-судинна і цереброваскулярна патологія або летальність).

Якщо результати огляду не можна визначити з назви роботи, резюме і вступу, не описані методи його проведення, то, швидше за все, йдеться про огляд літератури. Огляд літератури присвячений певній загальній проблемі,

без її глибокого аналізу. Вони необхідні для отримання широкого уявлення з теми, допускають аналогії, об'єднання дослідження в двох незалежних галузях. Зв'язок між клінічними рекомендаціями і фактами дуже слабкий, неповний і заснований на упередженому цитуванні оригінальних джерел. Ознайомлення з оглядовими статтями дозволяє лікарям залишатися на рівні сучасних знань. Високоякісні систематичні огляди допомагають визначити досягнення в певній галузі і довідуватися про всі науково доведені факти.

Систематичні огляди допомагають виявити протиріччя між результатами різних досліджень. Метааналіз дає більш точний, різнобічний і переконливий висновок. Прикладом цього слугує огляд, що підкреслив сприятливий вплив обмеження білків у раціоні харчування на прогресування нефропатії діабетичної та іншої етіології. Систематичний огляд кількох досліджень чітко демонструє, для яких підгруп хворих ця закономірність справджується.

Характеристика систематичних оглядів:

1. У систематичних оглядах збирають, критично оцінюють і узагальнюють результати первинних досліджень з визначеної теми чи проблеми.

2. У процесі підготовки систематичних оглядів використовують підходи, які зменшують можливість виникнення помилок при проведенні фармакотерапії.

3. Систематичні огляди є аналітико-синтетичними статтями; до них відносять також економічні аналізи, клінічні рекомендації, аналізи алгоритмів прийняття клінічних рішень.

4. Систематичні огляди допомагають лікарям постійно набувати знань щодо нових наукових розробок, сучасних інформаційних повідомлень з приводу фармакотерапії та напрямів лікування різних нозологічних одиниць, незважаючи на велику кількість медичних публікацій.

5. Систематичні огляди дають змогу обґрунтувати клінічні та фармакотерапевтичні рішення, хоча така література не дозволяє приймати рішення і не замінює клінічного досвіду.

Систематичний огляд дозволяє отримати відповідь:

- медична технологія не має доведених переваг (доказів) в ефективності (безпечності) лікування;

- не встановлено переваг медичної технології в ефективності (безпечності) лікування, тому необхідні подальші дослідження;

- медична технологія має доведені переваги (докази) в ефективності (безпечності) лікування за наявними дослідженнями;

- недостатня кількість досліджень (публікацій), щоб виявити переваги медичної технології, необхідні подальші дослідження.

Систематичні огляди застосовують у медицині як джерело інформації для прийняття клінічних рішень, планування майбутніх досліджень і розробки політики охорони здоров'я, тим самим підсилюючи зв'язок між найбільш обґрунтованими результатами досліджень і оптимальною медичною допомогою.

Розглянемо деякі систематичні огляди:

Оцінка ефективності антибіотиків азитроміцину у порівнянні з амоксициліном (амоксиклавом) при лікуванні гострих інфекцій бронхолегеневої системи. Щорічно від гострих інфекцій дихальних шляхів помирає 5 млн осіб у світі. Пневмонія -головна причина госпіталізацій і смертності. Пошук досліджень проведений у мережі Medline (1966-2004) та EMBASE (1988-2003). Експерти аналізували рандомізовані та подвійні рандомізовані дослідження ліків, в яких порівнювали ефективність азитроміцину з амоксициліном чи амоксициліном/клавулановою кислотою при лікуванні гострого бронхіту, пневмонії чи загостренні хронічного бронхіту, де були чіткі критерії розподілу хворих, схем лікування та результатів виздоровлення. Знайшли 14 досліджень, які включали 2521 хворих, для аналізу використано результати з 2416 хворих. Загалом 1350 хворих отримували азитроміцин та 1066-амоксицилін. Статистичний аналіз показав, що не було достовірної різниці у терапевтичній ефективності між цими групами на 10-14 день після лікування (відносний ризик (RR) становив 0,96; 95 % довірчого 0,58 до 1,57). Побічних реакцій було менше у групах з азитроміцином (RR = 0,75 (95% CI 0,56-1,00)). В 11 дослідженнях вивчали антимікробну дію і не було суттєво різниці.

Висновки. Немає чітких доказів, що азитроміцин переважає у результатах амоксицилін чи амоксицилін/клавуланова кислота при лікуванні гострих інфекцій дихальних шляхів. Тому необхідні подальші дослідження з високою методологічною базою.

Оцінка залежності між зменшенням ваги тіла та показниками артеріального тиску. Уже в 20-ті рр. ХХ століття вчені виявили залежність між зменшенням ваги та зниженням артеріального тиску. В огляд включали дослідження, які відповідали таким критеріям: рандомізовані контрольовані дослідження, в яких хворі однієї групи були на дієті для зменшення ваги, в іншій групі мали нормальну дієту або приймали антигіпертензивну терапію. Одержали 18 таких досліджень, в жодному з них не вивчали якість життя.

Висновки: Зниження ваги для осіб з гіпертензією в межах 3-9 % ваги пов'язано зі зменшенням показників артеріального тиску (систоличного і діастолічного) приблизно на 3 мм. Також дієта може зменшити дози антигіпертензивних засобів.

Багато журналів публікують матеріали, пов'язані з Кокранівськими оглядами, зокрема, повні огляди, резюме і коментарі. В Україні переклади окремих систематизованих оглядів публікуються у журналі "Український медичний часопис".

Використання інформації з бази Кокрана дозволяє обирати лікарські засоби при розробці стандартів лікування, переліків і формулярів в Україні.

7. Мета-аналіз: поняття, мета, завдання, сфера використання

Мета-аналіз є різновидом систематичного огляду, в якому для об'єднання та узагальнення результатів кількох оригінальних досліджень послуговуються статистичними методами.

Метод такого узагальнення був розроблений і одержав назву мета-аналізу. Що ж таке мета-аналіз? Уявимо, що маємо результати деякої кількості клінічних досліджень, присвячених вивченню дії одного препарату у порівнянні з аналогічним засобом при одній патології. У жодному з цих досліджень не було досягнуто статистично значимих результатів (наприклад, через недостатню кількість включених хворих у кожне з них), чи статистично значимі результати, отримані раніше - суперечливі: наприклад, в одних дослідженнях летальність вірогідно знижується, а в інших - вірогідно підвищується.

Мета-аналіз — науковий метод узагальнення (інтеграції) кількісних результатів однорідних досліджень, проведених у різний час різними авторами однієї й тієї ж медичної технології з метою одержання сумарних статистичних показників цих досліджень (напр. показників ефективності і/або безпечності ЛП). Це особлива форма статистичного аналізу, в процесі якого об'єднуються результати багатьох клінічних, фармакоепідеміологічних досліджень, що присвячені одному й тому ж питанню. Такий підхід забезпечує значно більшу статистичну потужність, ніж в окремому дослідженні, зменшення ймовірності випадкових і систематичних помилок і, як наслідок, — суттєво підвищує об'єктивність та достовірність отриманих результатів.

Завдання мета-аналізу: встановлення ефективності та/чи безпеки тієї чи іншої медичної технології; з'ясування причинно-наслідкових зв'язків між фактором ризику і розвитком захворювання; встановлення та пояснення відмінностей (унаслідок наявності статистичної неоднорідності або гетерогенності показників) у результатах досліджень. Наприклад, проведення мета-аналізу результатів багатоцентрових клінічних досліджень з приводу впливу куріння на здоров'я показав, що табакокуріння є важливим чинником ризику розвитку захворювань органів дихання та щорічно призводить до 85 тис. смертей від хронічної обструктивної хвороби легень і пневмонії.

Мета-аналіз може розглядатися як кількісний систематичний огляд. Підбір результатів досліджень для мета-аналізу, проведення мета-аналізу та складання на його основі систематичних оглядів розглядається на сьогодні як окремий різновид наукової діяльності в галузі клінічної медицини та фармації. Це викликано тим, що досить часто внаслідок обмеженої кількості пацієнтів у клінічних дослідженнях щодо ефективності й безпеки медичних технологій результати вивчення певної проблеми не мають статистичної достовірності, а в багатьох випадках не збігаються та можуть бути протилежними.

8. Критерії відбору клінічних досліджень для проведення мета-аналізу

При включенні в мета-аналіз результатів клінічних досліджень особливу увагу надають організації дослідження й представленню даних, а вже потім їх обробленню, оскільки саме це визначає якість і повноту отриманих даних. Найбільш обґрунтовані результати можуть бути отримані при проведенні рандомізованих контрольованих досліджень лікувальних і профілактичних медичних технологій, оскільки в таких випадках організація (тобто структура) і проведення дослідження найбільш близькі до експерименту в загальнонауковому розумінні цього терміна.

Клінічні дослідження для включення в мета-аналіз повинні відповідати певним вимогам, а саме:

- мати чітко визначені критерії залучення (або вилучення) пацієнтів у дослідження;
- дані про місце проведення дослідження (університетська клініка, стаціонар, поліклініка, загальна популяція);
- відомості про тривалість дослідження;
- відомості про хворих, залучених у дослідження, з обов'язковим деталізованим описом супутніх захворювань і додаткових методів лікування;
- діагностичні критерії захворювання, що є предметом дослідження в мета-аналіз;
- схеми проведеної фармакотерапії (тип, доза, частота призначення, шлях уведення, час початку, тривалість застосування ЛП);
- абсолютні (не відносні) величини всіх показників, що характеризують кількість хворих, які брали участь у дослідженні, та отримані клінічні результати.

9. Значення результатів мета-аналізу для фармакоеконіміки

Мета-аналіз - це статистичний аналіз об'єднаних результатів кількох клінічних досліджень однієї медичної технології (схеми лікування). Полягає в тому, що дані всіх цих досліджень обробляються так, начебто це було одне велике дослідження. Розмір вибірки збільшується, дисперсія зменшується, а довірчий інтервал наближається до середнього значення, тому одержуємо статистично достовірний результат, коли можна впевнено стверджувати, що певна медична технологія краща, ніж інша (або гірша). Використовується для узагальненого представлення результатів багатьох клінічних досліджень з метою посилення їх доказовості.

Проте, щоб отримані в такий спосіб результати були не тільки статистично достовірні ($p < 0,05$), але й клінічно достовірні, при проведенні мета-аналізу необхідно дотримуватись встановлених принципів і методів, мета яких - мінімізація вже не випадкових помилок вимірювання (таке завдання успішно вирішує звичайна статистика), а й систематичних помилок.

Систематична помилка - це не випадкове спрямоване відхилення результатів досліджень від істинних значень. Таке спотворення даних,

пов'язане з внесенням систематичної похибки, яке призводить до зміщення оцінки певних параметрів на постійну величину.

10. Поняття інформаційної бази даних. Міжнародні інформаційні бази даних про доведену ефективність та безпечність лікарської терапії, принципи їх функціонування

База даних – це джерело інформації, яке створене на основі суцільного тексту (повнотекстова база даних) або у формі певної структури, яка включає бібліографічну інформацію (бібліографічна база даних). Повнотекстова база даних - це компендіуми, книги, періодичні видання в електронній формі. Бібліографічні бази даних надають список інформації про публікації (автор, назва книги (статті), назва видавництва, журналу).

Розглянемо основні міжнародні інформаційні джерела про фармакоеконімічні дослідження:

- **PharmacoEconomics** - міжнародний журнал фокусується на результатах фармакотерапії, співвідношенні між економічними витратами та терапевтичною ефективністю. Публікує оглядові статті та оригінальні фармакоеконімічні дослідження.

- **Value of Health** - офіційне періодичне видання МТФЕД (ISPOR), публікується з 1998 року. Зосереджується на практичному використанні фармакоеконіміки та результатів досліджень, а також публікує наукові дослідження, які представляються на Європейські Конгреси та Міжнародні зустрічі МТФЕД (ISPOR).

- **Journal of research in Pharmaceutical economics** - публікує дослідження економічного аналізу лікарських засобів, включаючи порівняння з немедикаментозним лікуванням.

- **Health Economics** - більш теоретичний журнал, акцентує увагу на оцінюванні медичної допомоги з економічним обґрунтуванням. Зосереджений не на фармакоеконімічних дослідженнях, а на споживанні й потребі, ефективності розподілу ресурсів у системі охорони здоров'я.

- **Evidence-Based Medicine Reviews** - містить найкращі докази медичних досліджень для охорони здоров'я. Evidence-Based Medicine Reviews - це всебічні бази даних, що поєднують такі джерела:

- 1) **База найкращих доказів (Best Evidence)**, яка містить дані з журналу „Медицина, що базується на доказах", та Медичного журналу. Тут наявні два види оглядів: систематичні огляди в конкретній галузі й оглядові статті;

- 2) **База даних Кокрана (Cochrane Database of Systematic Reviews)** - містить систематичні огляди з усіх галузей медицини і фармації;

Розглянемо детальніше структуру і напрями використання бази даних Кокрана.

11. База даних Кокрейна

Перша публікація результатів рандомізованого клінічного дослідження, присвяченого оцінці ефективності стрептоміцину при туберкульозі, з'явилася в Британському медичному журналі у 1948 році. Кількість публікацій про результати клінічних досліджень зростала, і на початку 60-х років практикуючі лікарі, фармацевти, дослідники й організатори охорони здоров'я були практично у полоні інформації про ефективність різних способів лікування захворювань. Такі дані часто були суперечливими, а методичний рівень досліджень коливався від бездоганного до низького. Ідея про необхідність узагальнення результатів кількох клінічних досліджень для прийняття науково обґрунтованих рішень у практичній охороні здоров'я висловлена англійським епідеміологом Арчі Кокраном у 1972 році.

Для розробки і оптимізації методології та принципів мета-аналізу, проведення систематичних оглядів у 1992 році у Великобританії зареєстроване Товариство Кокрана (Cochrane Collaboration) як міжнародна некомерційна організація.

Головним завданням Товариства Кокрана є складання систематизованих звітів, що регулярно публікуються в електронному вигляді і доступні у мережі Інтернет чи на компакт-дисках під назвою "Кокранівська база даних систематичних оглядів".

Робота зі створення систематичних оглядів ведеться дослідниками, об'єднаними в групи "за інтересами". На даний час існує 50 таких груп, що охоплюють усі найбільш важливі галузі медицини і фармації. Учасниками таких груп є лікарі, фармацевти, дослідники, пацієнти та інші, зацікавлені в створенні науковообґрунтованої медицини.

Діяльність Товариства Кокрана ґрунтується на таких принципах:

- 1) взаємодія учасників і дух співробітництва;
- 2) ентузіазм учасників;
- 3) відсутність дублювання в роботі;
- 4) мінімізація упередженості і систематичних помилок;
- 5) постійне відновлення даних;
- 6) актуальність;
- 7) доступність;
- 8) постійне підвищення якості роботи.

Робочими органами Товариства Кокрана є:

Групи Кокрана з опрацювання методів (Cochrane Methods Working Groups) займаються розробкою методології пошуку результатів клінічних досліджень у літературі, способів статистичної обробки їх результатів, створення програмного забезпечення для підготовки, аналізу і представлення систематичних оглядів.

Кокранівські групування (Cochrane Fields). Розподіл на групи й групування (Groups і Fields) є умовним. Якщо групи формуються за нозологічним принципом, то учасники групувань займаються складанням систематизованих звітів про певні умови надання медичного обслуговування (долікарняна допомога), чи у визначених групах пацієнтів (наприклад, дітей

чи осіб похилого віку), або для різних рівнів допомоги (стаціонарний, амбулаторний).

Кокранівський підрозділ із хворих і членів родин (Cochrane Networks). Очевидно, що погляд лікаря, провізора на ту чи іншу проблему зі здоров'ям - це погляд зовні, тому страждає на односторонність. Думка хворого - це погляд зсередини, і він істотно доповнює картину. Розуміння цього змусило учасників Товариства Кокрана залучити до своєї роботи безпосередньо хворих і членів їх родин, утворивши для цього спеціальний підрозділ.

Центри Кокрана (Cochrane Centres). Діяльність вказаних підрозділів на певній території координується й спрямовується Центром Кокрана. У завдання цих центрів входить: допомога у формуванні усіх груп; забезпеченні їх необхідним для ефективної роботи; координація діяльності учасників, що проводять пошук публікацій результатів клінічних випробувань; здійснення збору первинної інформації, необхідної для складання оглядів; забезпечення можливості доступу до систематичних оглядів для лікарів, провізорів, пацієнтів, організаторів охорони здоров'я.

Основні результати діяльності Товариства Кокрана - це Кокранівська Бібліотека (The Cochrane Library). До неї входять такі електронні видання:

- **База даних, що містить Кокранівські систематичні огляди** (The Cochrane Database of Systematic Reviews). Ці огляди узагальнюють, в основному, результати рандомізованих контрольованих досліджень. Дані, що включаються в огляди, одержують з досліджень, кожне з яких проходить експертизу на достовірність із використанням строгих критеріїв. Це дозволяє знизити ймовірність систематичних помилок. Кількісні результати досліджень поєднують із використанням статистичних методів - мета-аналізу. Це дозволяє більш точно і надійно оцінити ступінь ефективності лікувальних утручань.

- **Бібліографічна база даних про рандомізовані клінічні дослідження** (The Cochrane Controlled Trials Register). Кокранівський реєстр контрольованих досліджень представляє бібліографічну базу даних публікацій контрольованих випробувань лікарських засобів, узагальнених працівниками Товариства Кокрана. Процес створення бази відображає зусилля у міжнародному масштабі з системного вивчення електронних бібліографічних баз даних (таких як Medline, Embase, HealthStar); ручного пошуку у великій кількості журналів, інших медичних, фармацевтичних видань в усьому світі для створення універсального й неупередженого джерела даних для систематичних оглядів. Останній випуск Кокранівської бібліотеки містить бібліографічні описи й реферати 250 798 контрольованих досліджень ліків.

- **База даних, що містить структуровані реферати систематичних оглядів** (The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)). Ця база даних є також у вільному доступі в Інтернеті на сервері Центру з підготовки і поширення систематичних оглядів Йоркського університету

(www.hscrd.york.ac.uk) (Великобританія). Працівники Центру відшуковують публікації систематизованих оглядів і мета-аналізів із різних джерел, критично оцінюють ці публікації на предмет методологічної якості і представляють у вигляді розширених структурованих рефератів.

- бібліографія статей, присвячених методам синтезу й аналізу даних клінічних випробувань (The Cochrane Review Methodology Databases).

- навчальний посібник з пошуку і збору результатів клінічних випробувань у літературі (Cochrane Handbook).

Отже, дані повинні збиратися з усіх можливих джерел інформації про результати клінічних досліджень: електронних баз даних (електронний пошук), загальномедичних і спеціальних журналів на всіх мовах (ручний пошук), звітів фармацевтичних компаній (особисті контакти). Проведення пошуку даних повинне здійснюватися за спеціальними правилами, що викладені в навчальному посібнику (Cochrane Handbook).

Реферати систематичних оглядів наявні в Інтернеті у відкритому доступі на сторінці www.Cochrane.org. Основна сторінка в Інтернеті у Данії (Nordic Cochrane Center, www.cochrane.dk) і в Канаді (hiru.mcmaster.ca/cochrane). Електронний формат Бібліотеки Кокрана має очевидні переваги, як з погляду пошуку і поширення інформації, так і її поповнення, відновлення й виправлення помилок. Саме тому систематичні огляди Кокрана - найбільш надійне джерело нової, ретельно відібраної і критично обробленої інформації про лікарські засоби.

12. База даних доказової медицини

База даних доказової медицини — містить систематизовану первинну та/чи вторинну інформацію з певного клінічного питання: ефективності, безпеки різних медичних технологій або ЛП, причини та прогнозу захворювання тощо. Використання спеціальних критеріїв відбору інформації (фільтрів) забезпечує включення до бази даних доказової медицини лише досліджень найвищої методичної якості. Вона добре структурована, що значно полегшує пошук інформації, регулярно оновлюється (з інтервалом від кількох місяців до 2 років) за рахунок включення доброякісних та клінічно значущих результатів досліджень. До баз даних, що містять результати клінічних випробувань ЛП, належать бази даних доказової медицини, що створюються громадськими зусиллями 12 Центрів доказової медицини, та *База даних Кокранівського товариства*. Центри доказової медицини формують інформаційні повідомлення у вигляді рекомендацій, систематичних оглядів і реферативних аналітичних видань.

Процес створення інформаційних повідомлень у бази даних доказової медицини складається з таких етапів:

- 1) формулювання клінічного питання;
- 2) визначення одиниць виміру клінічних результатів, ступеня їх порівняння з іншими;

3) вибір доступних баз клінічних даних та визначення методології пошуку інформації;

4) «фільтрація» відібраних за формальними ознаками публікацій для подальшого аналізу;

5) узагальнення відібраної інформації у вигляді структурованих рефератів після проведення мета-аналізу.

Кокранівське товариство займається пошуком та узагальненням результатів усіх будь-коли проведених рандомізованих клінічних випробувань з метою надання практичним лікарям достовірної інформації для допомоги у прийнятті рішень.

База даних Кокранівського товариства складається з 6 окремих електронних баз даних:

1) Кокранівська база систематичних оглядів (містить закінчені систематичні огляди і протоколи оглядів, що готуються); Кокранівські систематичні огляди узагальнюють переважно результати рандомізованих контрольованих випробувань;

2) Кокранівський реєстр контрольованих випробувань — бібліографічна база даних публікацій контрольованих досліджень;

3) реферативна база даних оглядів за ефективністю медичних технологій або ЛП (містить структуровані реферати і критичну оцінку систематичних оглядів і метааналізів, опублікованих у різних джерелах);

4) Кокранівський методологічний реєстр (бібліографічна база публікацій з методології узагальнення й аналізу результатів клінічних досліджень);

5) реферативна база даних з економічної оцінки медичних технологій;

6) Кокранівська база даних оглядів з методології.

13. Бібліографічні бази даних. Використання баз даних при проведенні фармакоеконічних досліджень, при організації лікарського забезпечення населення

Бібліографічні бази даних можуть бути карткові та електронні. Крім того у Кіровоградській обласній університетській науковій бібліотеці доступні бібліографічні бази даних в Інтернеті:

- База даних UnCover
- Бази даних ІНІОН (Росія)
- База даних періодичних видань "Гарант-Парк"
- Бібліографічна база даних MEDLINE
- Бази даних Інтегрум-Техно

Електронна фармацевтична бібліотека, яка доступна в Інтернеті, містить такі бази даних:

• *Медлайн (MEDLINE)* - найбільша міжнародна база даних із біомедичних досліджень, містить 7 млн. цитат і рефератів статей 3600 журналів з 1966 року. Також містить повні тексти підручників з клінічної

фармакології, діагностики і лікування в кардіології, гастроентерології та інші.

- *CINAHL* - включає покажчик літератури для медсестер та інших медичних працівників, охоплює 500 журналів з 1982 року. Також наявні публікації таких організацій, як Американської асоціації медсестер і Національний союз з опіки пацієнтів.

- *HealthSTAR* - містить більш як 2,5 млн цитат, рефератів статей з 1975 року, які концентруються на клінічних і неклінічних аспектах медичної допомоги, включаючи її управління, фінансування, оцінку результатів для хворих та медичного страхування.

- *International Pharmaceutical Abstracts (IPA)* - містить близько 250 тис. статей зі світової фармацевтичної літератури з 1970 року, включаючи фармакотерапію, виробництво ліків, управління фармацевтичною службою, фармакокінетику, законодавство й вимоги в галузі лікарських засобів.

- *Journals@Ovid* - база даних з 200 журналів із клінічної медицини, соціальних наук, медсестринства, причому з 55 журналів доступні повні тексти.

14. Інформаційні центри про лікарські засоби

Перш ніж давати будь-які поради чи рекомендації, фармацевт має впевнитись у достовірності отриманої інформації.

Основні теоретичні й практичні напрями доказової фармації реалізують центри інформації про лікарські засоби.

За даними літератури у світі функціонують Центри інформації про лікарські засоби (drug information centre), який є підрозділом державних установ, суспільних організацій, академічні (навчальних) закладів або діє самостійно. Діяльність Центру інформації про лікарські засоби (ЦІЗ) спрямована на вивчення, збір, зберігання, оцінювання та надання доказової фармакотерапевтичної інформації певним групам: професіоналам - лікарям, фармацевтам, та споживачам-хворим. Відповідно основні функції такого центру полягають в ідентифікації лікарського засобу, наявності реєстрації препарату в ринку, терапевтичні покази, дозування та його ефективність. Така інформаційна служба ЦІЗ діє методом "запитання-відповідь" (question-answer service).

Ще одна функція ЦІЗ полягає у раціоналізації фармакотерапевтичних заходів, використовуючи дані про доведену ефективність лікарських засобів, для вибору найбільш ефективного препарату для конкретного хворого. Створюються Фармацевтично-терапевтичні комісії у закладах охорони здоров'я (Pharmacy & Therapeutics committees). Така комісія діє найчастіше при Міністерстві охорони здоров'я. ЦІЗ надає комісії матеріали щодо клінічної чи фармакоепідеміологічної чи фармакоеконімічної оцінки ліків. Це є основою для затвердження Комісією "позитивного переліку лікарських засобів" або Формуляру, витрати на які відшкодовуються. Фармакоепідеміологічні функції ЦІЗ полягають в аналізі споживання ліків,

оцінювання терапевтичної ефективності препарату на основі літературних даних та за даними мультицентрових (у різних державах) чи на рівні країни-епідеміологічних досліджень препарату після впровадження в ринок.

Отримані результати фармакоепідеміологічних досліджень є базою для фармакоекономічних досліджень, бо поряд з терапевтичною ефективністю альтернативних лікарських засобів, оцінюють фінансові витрати на хворого при їх використанні. Фармакоекономічні дані можна використати для інформаційних служб, Фармацевтично-терапевтичних комісій, при створенні публікацій (аналітичних матеріалів) для раціонального розподілу коштів хворого, держави, суспільства на ефективну фармакотерапію.

Також ЦЛЗ створює інформаційні джерела про лікарські засоби чи бази даних. Вони містять систематичні дані про застосування лікарських засобів для лікування певного захворювання. ЦЛЗ також виконують спеціальні функції:

- надання інформації іншим центрам, що спеціалізуються на зборі інформації у певній галузі лікування;
- токсикологічна інформація;
- участь у клінічних випробуваннях лікарських засобів;
- інформування пацієнта, наприклад, хворого на діабет епілепсію про найбільш раціональні схеми фармакотерапії.

Таким чином, можна виділити такі інформаційні джерела та бази даних про лікарські засоби, що створені та функціонують у доказовій фармації (рис. 2):

Рис. 2. Система інформаційних джерел про лікарські засоби з позиції доказової фармації

В ідеальній моделі інформація, яка надійшла та опрацьована в ЦЛЗ, повинна бути адекватною, об'єктивною і релевантною, щоб надати можливість споживачам оптимально вирішити проблеми фармакотерапії.

За даними літератури в Європі на початку 90-х років діяло 88 ЦЛЗ в 11 державах. При цьому 50% центрів займалось публікацією бюлетенів про лікарські засоби, 79% брало участь у роботі фармако-терапевтичних комісій, а 53% проводило оцінку споживання лікарських засобів. На даний час у Великобританії налічується близько 200 ЦЛЗ, частина з них діє на регіональному рівні, окремі спеціалізуються на поданні специфічної інформації, зокрема, про лікарські засоби для СНІДу, раку, в стоматології, токсикології тощо. Найчастіше користувачами центрів є лікарі та фармацевти. У Франції працює 16 ЦЛЗ, у Швеції створено 6 регіональних ЦЛЗ, з яких провідний діє у Гуддінгу.

Основним інформаційним джерелом роботи таких центрів є публікації в журналах *The Lancet* та *New England Journal of Medicine*, а також електронні бази даних, що найчастіше використовуються, це Medline та IDIS.

У багатьох країнах працюють інформаційні центри з лікарських засобів, які нерідко інформують і про отруйні речовини. Наприклад, «The UK

Medicines Information Pharmacists Group» надає інформацію стосовно ліків на своєму сайті www.druginfozone.org. «Pharmaceutical Clearing House» та «The Pan-American Pharmaceutical Forum», започатковані Панамериканською організацією охорони здоров'я (Pan American Health Organization) (ПАНО) та ВООЗ, також є важливими інформаційними ресурсами для отримання свіжих даних про ліки. Серед корисних сайтів також слід назвати бібліотеку ОЛЗ ВООЗ (WHO Essential Medicines Library: <http://www.who.int/en/>); безкоштовні медичні журнали (Free Medical Journals: www.freemedicaljournals.com), призначену сприяти забезпеченню вільного мережевого доступу до медичних видань; каталог медичних інтернет-ресурсів (Catalogue of Internet health resources: www.bubl.ac.uk) з посиланнями на відповідні сайти.

TRIP було створено з метою зібрати до купи усі доступні в інтернеті медичні ресурси, що ґрунтуються на доказовій інформації; основну версію бази даних TRIP можна використовувати без підписки: www.tripdatabase.com. Micromedex — це, навпаки, підписний програмно-інформаційний пакет з надання інформації щодо ліків (DrugDex), захворювань (DiseaseDex) та кінетики (KinetiDex): www.micromedex.com.

У вашій країні нещодавно зареєстровано новий препарат під назвою «Найліпшин» (торгова назва на ринку країни-постачальника — SoGood). Пацієнт просить вас детальніше поінформувати його про новий продукт. Складіть перелік можливих джерел інформації про лікарські засоби, що вам доступні. Яким з них ви швидше за все скористаєтеся, щоб задовольнити запит пацієнта?

В Україні також діють **державні інформаційні центри** про лікарські засоби:

- Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення – здійснює контроль за якістю, безпечністю і виробництвом лікарських засобів та виробів медичного призначення;
- Державний фармакологічний центр МОЗ, відділ фармакологічного нагляду, який проводить нагляд за побічними реакціями лікарських засобів;
- вищі навчальні заклади системи МОЗ України (Національний фармацевтичний університет (м. Харків), фармацевтичні факультети вищих медичних навчальних закладів (міста Вінниця, Запоріжжя, Івано-Франківськ, Київ, Луганськ, Львів, Тернопіль, Ужгород).

Етичні аспекти. Робота з інформацією одночасно несе проблеми, пов'язані з етичними принципами. Опрацювання, аналіз, зберігання і передавання інформації повинно проходити на основі достовірності і збереження даних від зловживанням іншою стороною. Необхідно законодавчо регулювати доступ та подання інформації, яка може бути використана у деяких випадках не на користь хворого або нелегальним чином, наприклад, запити в галузі одурманюючих засобів чи шкідливих звичок, або запити щодо оцінки призначень лікаря й діяльності фармацевта при лікуванні хворого.

При поданні інформації хворому необхідно брати до уваги такі правила:

- інформація повинна бути використана для раціональної фармакотерапії;
- не дозволяється подавати інформацію, яка може зашкодити довірі хворого до лікуючого лікаря;
- інформація повинна бути адекватною інтелекту хворого та його знанням про власний стан здоров'я;
- інформація повинна бути сформульована зрозумілою мовою.

Фармацевт надає системну інформацію і полегшує лікарю вибір лікування, а для хворого є кінцевим працівником охорони здоров'я в галузі фармакотерапії. Прикладами можуть бути:

- система DRUGLINE створена в мережі лікарських інформаційних центрів Швеції, яка виникла на основі задокументованих запитів на потреби лікарів;
- база даних IDIS (Iowa Drug Information System) у США, яка вміщує записані статті про лікарські засоби 180 періодичних видань з 1965 року;
- інформаційний центр про лікарські засоби Theraque в Парижі, в якому знаходяться статті про лікарські засоби з їх ефективними дозами.

Опрацювання - аналіз даних (інформації) є однією з важливих частин фармакоінформатики. Інформаційні системи про хворих або про діяльність окремих аптек дають можливість аналізувати медичну документацію хворого, автоматично проводити видачу ліків, причому обчислюється індивідуальне дозування, передбачаються випадки взаємодії з прописаними раніше препаратами, проводиться аналіз споживання та планування потреби в лікарських засобах.

15. Класифікація фармакоєкономічних витрат

Основним об'єктом дослідження у фармакоєкономіці є витрати у фінансових показниках на ефективну фармакотерапію при різних медичних технологіях.

Витрати - зменшення економічних вигод у вигляді вибуття активів або збільшення зобов'язань, які призводять до зменшення власного капіталу (за винятком зменшення капіталу за рахунок його вилучення або розподілення власниками).

Витрати — зменшення обсягу матеріальних цінностей, коштів тощо, які відбуваються в процесі свідомої людської діяльності; зменшення певних ресурсів у фізичних процесах.

Витрати в економіці — зменшення економічних вигод в результаті вибуття грошових коштів або іншого майна.

У фармакоєкономіці існує чітка специфічна класифікація економічних витрат на фармакотерапію й діагностику, що дає можливість враховувати їх для функціонування охорони здоров'я, у тому числі для страхової медицини.

За вимогами МТФЕД (ISPOR) усі витрати поділяються на релевантні й нерелевантні. До релевантних витрат належать витрати, які є важливими для особи, із позиції якої проводиться аналіз чи задається мета дослідження. Ці витрати самостійно оплачує замовник або такі витрати впливають на споживання ліків (що важливо для виробника), або відповідні служби страхової медицини (що важливо для лікаря і медичних страхових служб). Релевантні витрати є значимі для виробника лікарських засобів. Підвищення витрат на лікування для споживача спричиняє падіння збуту ліків на ринку, тому виробник повинен обґрунтувати, що вищі витрати будуть компенсовані внаслідок економії повного курсу лікування новим препаратом. Для хворого релевантність витрат означає, чи буде хворий мати можливість обрати форму страхування здоров'я, і як воно буде оплачуватись.

Витрати класифікують на:

- 1) прямі медичні (direct medical costs);
- 2) прямі немедичні (direct non-medical costs);
- 3) непрямі (indirect costs).

Прямі витрати — витрати, що можуть бути безпосередньо пов'язані з визначеною діяльністю чи видом продукції. **Прямі витрати** – це витрати безпосередньо зв'язані з наданням медичної допомоги. Класифікація прямих фармакоеконічних витрат

16. Види, призначення та характеристика прямих медичних витрат (фіксовані, середні, варіабельні, маргінальні, необчислювальні)

Прямі медичні витрати - це характерні витрати, що безпосередньо стосуються лікування захворювання і відшкодовуються з джерел, які виділяє держава чи страхові фонди. Прямі медичні витрати несе система охорони здоров'я при лікуванні захворювання. У розвинених країнах вони відшкодовуються з джерел, які держава виділяє на страхову медицину, в Україні – безкоштовна медична допомога з боку держави. Прямі медичні витрати є релевантними для страхової медицини, суспільства і хворого.

Серед них класифікують витрати, що пов'язані з фармакотерапією, та решта витрат на діагностичні та інші заходи. Вони включають:

- витрати на діагностику захворювання (лабораторні та інструментальні дослідження),
- вартість лікарських засобів на курс лікування,
- вартість терапевтичного моніторингу, а саме тестів, аналізів ефективності та безпечності прийнятих препаратів,
- витрати на усунення побічної дії ліків,
- вартість ліжко-дня при стаціонарному лікуванні чи витрат, що надаються вдома, у тому числі й медичними сестрами,
- вартість професійних медичних послуг (заробітна плата медичних працівників, платня за лікарські консультації),

- вартість медичних процедур (хірургічні операції, реабілітаційні маніпуляції).

Детальна класифікація прямих медичних витрат, їх призначення та диференційовані приклади наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Класифікація прямих медичних витрат

| Вид витрат | Статті | Призначення | Приклади |
|-------------------|--|--|--|
| Лікувальні | курс лікування | ціна лікарського засобу | вартість лікарського засобу на курс лікування |
| | допоміжні матеріали | ціна системи, катетера | шприц, система, розчинник, вата, спирт |
| | аналіз ефективності, безпечності ліків | кінетичні-терапевтичний моніторинг ліків | визначення рівня аміноглікозидного антибіотика у плазмі |
| | побічні ефекти ліків | біохімічні, фізичні, гематологічні | визначення активності амінотрансфераз, визначення кількості нейтрофілів при цитостатичному лікуванні |
| Інші | госпіталізація | | вартість ліжко-дня |
| | діагностика | біохімічні, фізичні, мікробіологічні | рівень креатиніну, ЕКГ, рівень тиску, бактеріурія |
| | медичні працівники | | заробітна плата медперсоналу |

Більш детальну класифікацію мають прямі медичні витрати, залежно від їх характеру вони поділяються:

- 1) фіксовані (fix costs);
- 2) варіабельні (variable costs);
- 3) середні (average costs);
- 4) максимальні (marginal costs);
- 5) приріст витрат (incremental costs);
- 6) можливі (opportunity costs);
- 7) необчислювальні витрати (intangible costs). Розглянемо вказані види прямих медичних витрат.

1. *Фіксовані витрати* є незмінні і не залежать від результатів лікування, вони пов'язані з конкретною медичною технологією. Серед них виділяють:

а) стабільні витрати (інституціонарні) - це витрати закладу, які будуть навіть, якщо не застосовуватиметься конкретна технологія, наприклад, опалення, водопостачання, освітлення для лікувального закладу, ремонт приладів, періодична література;

б) стандартні витрати - це встановлені (стандартизовані) витрати на конкретну медичну технологію, яка мінімально залежить від індивідуальних реакцій хворого. Ці стандартні витрати включають вартість лікарських засобів, які призначаються за встановленою схемою лікування: середньотерапевтична доза у даній популяції хворих, тести ефективності та безпечності відповідних препаратів, які належать до стандартних заходів даної фармакотерапії. Наприклад, вартість антибіотика для профілактичного прийому при операції міокарда; вартість базової дози кортикостероїдів при імуносупресивному лікуванні; вартість визначення рівня ліпідів при лікуванні гіполіпідемії та витрати на прилад для їх вимірювання ліпідів.

2. *Варіабельні витрати* - це витрати, які зумовлені біологічною різноманітністю хворих у даній популяції, їх індивідуальною реакцією на прийнятий препарат. Найчастіше варіабельні витрати пов'язані з необхідністю змінити дозу лікарського засобу (залежно від віку, маси тощо) або витрати на усунення побічних реакцій на препарат.

3. *Середні витрати* – це комплексна стаття витрат на лікування та діагностику при певній медичній технології чи для популяції хворих, яка виражена як середня вартість, коли домінуючими є варіабельні витрати, тобто вартість лікування певної нозології за схемами суттєво відрізняється. Наприклад, витратина антибіотикотерапію пневмонії для хворих похилого віку становлять при лікуванні ампіциліном 2,5 долара на 7 днів, а при застосуванні антибіотика меропінем – 255 доларів на 7 днів. Ці крайні вартості оцінки фармакотерапії надалі вивчають за допомогою методу аналізу чутливості. Проте вираження витрат за допомогою середніх оцінок дає можливість визначити витрати на різні популяції.

4. *Максимальні витрати* – характеризують максимальну вартість схеми лікування, враховуючи максимальну ціну препарату на ринку на момент дослідження.

5. *Приріст витрат* – відображають зміну у витратах при використанні різних технологій лікування і характеризують, наскільки зростає вартість фармакотерапії при застосуванні сучасного препарату. Прикладом таких витрат є вартість лікування інфекційних захворювань у популяції пацієнтів, що приймають цитостатичне лікування. Цитостатики найчастіше призначають при гострій лімфатичній лейкемії, вони можуть викликати фебрильну нейропенію, яка потребує протиінфекційного лікування. Для цієї нозологічної форми ускладнюючим фактором є така реальність, що при фебрильній нейропенії можуть парадоксально знижуватись витрати на цитостатичне лікування, проте при великому ураженні кісткового мозку неможливо закінчити цикл прийому цитостатика або необхідно знизити його дозу. При дослідженні ефективності препаратів факторів росту, зокрема молграмостина або філграстина, передбачається, що при зниженні

нейтропенії зменшується споживання антибіотика, але падає оксално, що застосування вказаних препаратів може знизити споживання цитостатика. Тому необхідно вивчати приріст витрат при такій медичній технології, зокрема, витрати на госпіталізацію і на протиінфекційні препарати. Витрати на цитостатик беруться до уваги, бо вони підвищуються. Але це не є негативним явищем, оскільки означає вибір оптимального цитостатичного лікування, коли одночасно очікується висока користь для хворого і раціональне використання цитостатиків.

6. *Можливі витрати* – це витрати, що підлягають оптимізації завдяки функціонуванню ринку. Наприклад, при фармакоеконімічних дослідженнях прийнято, що ціна лікарського засобу визначається на основі максимальної ціни, встановленої відповідним міністерством. Проте на фармацевтичному ринку є достатня конкуренція, тому лікар може вибрати такий лікарський засіб, що має значно нижчу вартість (за рахунок чисельної скидки, гнучкої взаємодії дистриб'ютора й лікарні), або препарат має еквіпотенціальну дію, але нижчі оптові витрати (вибір генеричного препарату). Такі витрати ще називають *варіабельними*, бо можуть значно відрізнитись за ціною закупівлі.

Різні обставини регулюють політику в галузі лікарського забезпечення. Наприклад, у багатьох країнах ведеться регулювання цін і категоризація лікарських засобів. **Категоризація ліків** – включення ліків у перелік, що проводиться комісією, яка встановлює для конкретного препарату розмір відшкодування за його одиницю, тобто за встановлену добову дозу. Для ліків із великими доплатами пацієнтом реальне споживання цих препаратів є незначним, тому виробники змушені знижувати ціну на них. Так, на ринку з'являються ліки за ціною, що відрізняються від їх початкової максимальної вартості. Наприклад, зниження розмірів відшкодування зі страхових організацій змусило виробників знизити оптові ціни на ліки.

7. *Необчислювальні витрати* – це витрати, які неможливо проілюструвати у фінансових показниках. Це є витрати, пов'язані зі зниженням активності в суспільстві, які описуються вербально.

17. Характеристика прямих немедичних витрат

Прямі немедичні витрати - це витрати, пов'язані з лікуванням даного хворого, які відшкодовуються безпосередньо хворим або, як виключення, із джерел соціального страхування чи інших джерел, наприклад, за рахунок спонсора.

Серед прямих немедичних виділяють витрати, які залежать від участі хворого у відшкодуванні вартості лікування:

- витрати на індивідуальну доставку хворого до медичного закладу особистим або суспільним (несанітарним) транспортом, окрім швидкої медичної допомоги;

- вартість безрецептурних лікарських засобів;

- витрати на додаткові медичні послуги, матеріали, що не включені у Стандарти;

- витрати на дієту;
- витрати на медичне взуття, одяг
- витрати на допомогу по непрацездатності.

Ці прямі немедичні витрати є нерелевантними для страхових фондів. Класифікація немедичних витрат подана у табл. 2:

Таблиця 2. Класифікація прямих немедичних витрат

| Вид витрат | Призначення | Приклади | Фінансування |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| Доставка до лікаря | для обстеження | витрати на проїзд | хворий |
| Доплати | лікарські засоби; послуги | вид страховки; надстандартні послуги | хворий |
| Ліки без рецепта | загальнозміцнююча терапія | вітаміни | хворий |
| Медичні допоміжні матеріали | | бандаж інвалідний візок | хворий або соцстрах |
| Непрацездатність | матеріальна допомога | оплата днів непрацездатності | соцстрах |
| Взуття, одяг | | взуття, одяг для діабетика | хворий або соцстрах |
| Дієта | специфіка харчування | страви без глюкози | хворий або соцстрах |

18. Непрямі витрати. Релевантність витрат стосовно хворого і держави. Принципи відшкодування витрат на лікарські засоби в Україні та в інших країнах світу

Непрямі витрати - це витрати, що виникають у зв'язку з неможливістю громадянина при хворобі бути корисним суспільству, виробничому процесу. Непрямі витрати пов'язані з втратою працездатності пацієнта під час лікування захворювання або смерті, або виробничі витрати, які несуть відвідувачі пацієнта, члени його сім'ї чи друзі. Ці витрати несе в результаті захворювання сам пацієнт і суспільство в цілому, вони не входять у витрати охорони здоров'я. Обчислюються у фінансових величинах на рівні держави, регіону. Непрямі витрати релевантні по відношенню до хворого, бо відбувається зменшення зарплати й зниження рівня життя; для держави -

зниження валового національного доходу і відповідно зменшення виплат з соціального й медичного страхування. Частка непрямих витрат складатиме найбільшу частину загальних витрат при зазворюваннях, які виникають у відносно молодій віковій групі населення, що складається в основному з активних працездатних осіб (бронхіальна астма, депресія, шизфренія, епілепсія). У випадках із захворюваннями, характерними переважно для осіб немолодого віку, частка непрямих витрат буде значно меншою.

До непрямих витрат частіше відносять:

- витрати, викликані відсутністю пацієнта на робочому місці;
- витрати, викликані відсутністю на робочому місці родичів пацієнта;
- витрати на виробництві (зниження продуктивності праці на підприємстві або витрати на тимчасове заміщення хворого працівника);
- витрати від інвалідності або передчасної смерті в працездатному віці.

Найбільш повне поняття «непрямі витрати» включає витрати суспільства (втрати виробництва) і соціальні витрати (виплати пенсій по інвалідності, виплати по лікарняних листах, несплата податків по хворобі). Соціальні витрати, за винятком несплати податків, розглядаються як платежі, які закладені до бюджету. Їх наявність або відсутність не робить впливу на суспільство, оскільки виплати вже вкладені у відповідні витратні статті. Для розгляду втрат продуктивності праці застосовують два методи:

1. Метод «людського капіталу», який ґрунтується на підрахунку потенційних втрат виробництва. При цьому використовується середня нарахована зарплата (мається на увазі, що рівень середньої заробітної плати еквівалентний граничному доходу). У разі повної непрацездатності за витрати виробництва приймається загальний об'єм доходів від віку настання повної непрацездатності до виходу на пенсію. Недолік методу: у разі довгострокової відсутності працівника або настання повної непрацездатності витрати можуть бути компенсовані прийомом іншого працівника, а при недовготривалих пропусках робота може бути виконана іншими співробітниками або хворим після його виходу на роботу.
2. Метод «фрикційної вартості». При використанні цього методу витрати продуктивності праці як результат захворювання залежить від тимчасового періоду, необхідного організації для відновлення відновлення початкової продуктивності. Такий часовий період називають фрикційним. Для використання даного методу необхідно знати частоту фракційних періодів, їх тривалість, зв'язок пропусків роботи по хворобі з продуктивністю (еластичність робочого часу від продуктивності), втрати (придбання) продуктивності праці і середньостроковий вплив на економіку. Недолік методу: складність визначення фрикційних періодів і пов'язаних з ними витратами.

Основними труднощами для застосування цих двох методів є складність визначення витрат виробництва для інвалідів, безробітних і пенсіонерів. Економічна оцінка передчасної смерті внаслідок захворювання проводиться за допомогою моделювання на основі звітних статистичних даних по летальних випадках.

19. Етапи розрахунку витрат при проведенні фармакоекономічних досліджень

Методика визначення витрат:

1. Визначення витрат на фармацевтичну категорію (профілактика, діагностика, лікування, госпіталізація, амбулаторне лікування, медикаментозне забезпечення);
2. Визначення одиниці кожного показника (щоденна доза, кількість відвідувань лікаря, кількість днів перебування у лікарні);
3. Розрахунок вартості кожної одиниці;
4. Підсумок загальної вартості та витрат по категоріях.

Етапи розрахунку витрат:

1. Ідентифікація і опис всіх ресурсів, які супроводжували лікування захворювання (складання переліку методів діагностики і лікування, лікарських засобів, визначення часу, що витрачено медичним, адміністративним і допоміжним персоналом і т.д.).
2. Кількісна оцінка встановлених ресурсів у фізичних одиницях (кількість ліжко-днів, число медичних маніпуляцій, використаних предметів медичного догляду, обстежень хворого лікарем і т.д.).
3. Оцінка кожного з використаних ресурсів у грошовому виразі (вартості одного ліжко-дня, одного обстеження лікаря, одного діагностичного обстеження і т.д.).
4. Внесення поправок на невизначеність і час (дисконтування).
5. Підрахунок суми витрат.

При розрахунку вартості курсу лікування приймають до уваги всі витрати за визначений період часу, який може бути набагато більший безпосереднього лікування (наприклад, тривалість прийому лікарського препарату). Так при проведенні курсу поліхіміотерапії при онкологічних захворюваннях ефект терапії оцінюється протягом декількох років після припинення введення препаратів. Часто використання лікарського засобу може збільшувати витрати безпосередньо на лікарські препарати, але через визначений час – дати економію по інших статтях (зменшення частоти і важкості «вартісних» ускладнень, наприклад, сепсису, зменшення ліжко-днів зі зниженням витрат на утримання хворих у стаціонарі). Тому такий підхід до оцінки витрат при проведенні фармакоекономічних досліджень необхідний, оскільки дозволяє виявити можливості компенсації підвищення витрат на лікарські препарати, і навіть економію фінансів.

20. Особливості розрахунку витрат. Дисконтування витрат

У фармакоеконومیці проводиться ідентифікація та обчислення витрат за наступною формулою, враховуючи прямі і непрямі витрати:

$$C = (D_1C_1 + I_1C_1) (D_2C_2 + I_2C_2),$$

де C – сумарні витрати;

D_1C_1 – прямі медичні витрати на 1-у медичну технологію;

I_1C_1 - непрямі медичні витрати на 1-у медичну технологію;

D_2C_2 та I_2C_2 – відповідно прямі та непрямі медичні витрати на 2-у медичну технологію.

Ідентифікація витрат проведена порівнянням медичних технологій на достатній сукупності хворих дає можливість одержати інформацію про всі можливі витрати, які існують при певній медичній технології на період дослідження.

Ідентифікація та обчислення витрат проводиться відповідно до вимог, які затверджені міністерством охорони здоров'я у кожній країні.

Прямі медичні витрати можуть визначатися за допомогою галузевого класифікатора «Медичні послуги» (при його наявності в країні) або за допомогою тарифів на медичні послуги. За наявності затверджених тарифів використовуються значення вартості медичних послуг, що входять в цей документ, в інших випадках – тарифи конкретних медичних установ. Вартість лікарських засобів визначається за закупівельними цінами по тендеру або за цінами одного постачальника, або за середніми цінами постачальників декількох аптечних установ.

Для визначення прямих витрат можуть використовуватися:

- Ідивідуально-орієнтований метод
- Метод орієнтації на заклади охорони здоров'я

Найбільш інформативним серед них є ідивідуально-орієнтований метод. Він заснований на оцінці окремих обсягів послуг лікуючого лікаря з розрахунку на одного пацієнта. Залежно від якості діагностики, можливостей лікувальної установи, важкості захворювання визначаються і вибираються ті або інші види послуг, що надаються хворому, з відповідною оцінкою їхньої вартості (консультація фахівців, обстеження, надання екстренної допомоги, госпіталізація, лікування в стаціонарі та ін.). Фактична вартість послуг розраховується за медико-економічними стандартами. Вони є достатньо наближеними величинами і значно відрізняються між собою в різних областях країни. Для визначення витрат на використання лікарських засобів ураховується загальний їх об'єм і структура при фактичній ситуації. Виходячи з динаміки призначень, розраховуються середні витрати на одного хворого, а потім по статистичній поширеності захворювання проводиться загальний підрахунок з використанням інформації по ринках лікарських засобів. При цьому не ураховуються витрати на медикаментозне лікування в стаціонарі, оскільки вони входять у вартість госпіталізації, і витрати на лікування супутніх захворювань, включаючи самолікування.

Метод орієнтації на заклади охорони здоров'я являє собою розрахунок більшої частини витрат емпіричним шляхом, маючи дані по загальних

асигнуваннях (система обов'язкового медичного страхування і бюджетні засоби) і ураховуючи відносну частоту того чи іншого діагнозу.

При цьому можна розрахувати:

1) орієнтовний обсяг витрат на амбулаторну допомогу:

Об'єм асигнування ($V_{ад}$) = частота досліджуваної хвороби в розрахунку на всі захворювання / орієнтовану вартість невідкладної допомоги ($V_{нд}$)

2) обсяг витрат на невідкладну допомогу:

Об'єм витрат на надання невідкладної допомоги по всіх захворюваннях ($V_{нд}$) = частота надання допомоги при тій або іншій патології / орієнтовану вартість госпіталізації ($V_{г}$)

3) Обсяг асигнувань лікувальним установам:

$V_{г}$ = об'єм асигнування лікувального закладу на стаціонарне лікування / частота того або іншого діагнозу при всіх випадках госпіталізації

Проте економічна оцінка при використанні представлених методів здійснюється за повторними інформаційними джерелами. при цьому успіх ретроспективного аналізу наявних даних обмежений недостатніми точністю, обґрунтованістю і повнотою.

Особливості розрахунку витрат:

➤ Дисконтування

➤ Принцип альтернативності витрат

Дисконтування – облік при розрахунку витрат невизначеності та фактору часу у вигляді коефіцієнту (дисконту).

При проведенні економічного аналізу рекомендується враховувати той факт, що витрати, понесені зараз, суб'єктивно приймають як більш речові, ніж ті, які очікується понести у майбутньому, в основному за рахунок інфляції, невизначеності майбутнього і деякого «знецінення» грошей в міру росту забезпеченості суспільства. У випадках, коли лікування продовжується рік і більше, витрати розраховують за формулою:

, де

P – значення вартості на теперішній час з врахуванням дисконтування;

C – вартість в перший рік, другий, третій ... n -й;

r – рівень дисконтування (в середньому від 3 до 5 %).

Чим пізніше, відраховуючи від сьогоденного моменту, повинні бути витрати, тим нижча їх вартість сьогодні.

Приклад.

Необхідно розрахувати витрати на лікування одного хворого цукровим діабетом за 5 років, враховуючи, що загальна вартість захворювання в рік складає 6000 грн. Рівень дисконтування становить 3 %.

Розрахунок проводиться за формулою:

Таким чином, витрати на лікування одного хворого цукровим діабетом за 5 років з врахуванням дисконтування складають 27478,24 грн.

Без врахування дисконтування вартість лікування цукрового діабету вища і становить 30000 грн.

Принцип альтернативності витрат – оцінка вартості ресурсів у варіанті їх найкращого можливого альтернативного застосування. Для визначення розміру альтернативних витрат можна застосовувати ринкові ціни (в умовах конкуренції). Певні ресурси, такі як догляд членами родини за пацієнтом, можуть мати свою власну альтернативну вартість навіть тоді, коли ринкова ціна на них відсутня.

21. Джерела інформації для ідентифікації та розрахунку витрат при проведенні фармакоеконімічних досліджень

Джерелами одержання інформації для підрахунку витрат можуть бути:

- реєстраційна картка хворого (кількість лікарських оглядів, аналізів, маніпуляцій, прийом лікарського препарату і ін.);
- історії хвороби;
- бази даних, що використовуються в стаціонарі;
- результати опитування пацієнтів;
- тарифи на медичні послуги, які використовуються для взаєморозрахунків між медичними закладами;
- тарифи страхових компаній;
- прайс-листи про вартість лікарських препаратів;
- бухгалтерські розрахунки ЛПУ;
- дані про заробітну плату пацієнта та інших грошово-фінансових документів.

22. Фактори, що сприяють зростанню витрат з боку держави на охорону здоров'я населення

Для зростання валового національного прибутку в державі та зниження витрат на охорону здоров'я можливе за умови турботи про охорону здоров'я населення з боку держави. Це породило поняття "*розширене відтворення робочої сили*", що є похідним від сутності робочої сили. Остання, як зазначалось, є сукупністю фізичних, розумових і організаторських здібностей людини, набутих знань і досвіду, які вона застосовує у процесі виробництва споживних властивостей. Крім того, вартість робочої сили включає моральний, історичний, соціальний і результативний елементи.

Водночас робоча сила є складовою людини у цілому, її біосоціальної сутності. Проте у багатьох розвинених країнах світу внаслідок соціалізації економічної системи відбувається поступова трансформація людини економічної в людину соціальну у процесі діалектичного заперечення останньою першої. З урахуванням цього розширене відтворення робочої сили як економічна категорія означає процес відтворення на ширшій основі основних рис та властивостей людини економічної (людини-працівника і людини-власника), біологічної та соціальної сторін сутності людини, а отже,

не лише фізичних, але й розумових, творчих, організаторських, духовних здібностей людини, розширене відтворення сукупного працівника.

Розширене відтворення рис і властивостей людини-працівника передбачає функціонування та розвиток на ширшій основі її загальноосвітнього і кваліфікаційного рівнів, професійних навичок, творчих здібностей, постійне вдосконалення економічного мислення, підвищення рівня підготовки до організаційної й управлінської діяльності, покращення умов праці, поступове подолання техніко-економічного відчуження найманих працівників від засобів виробництва та ін.

Розширене відтворення людини-власника означає постійне збільшення реальної заробітної плати залежно від зростання вартості робочої сили, отримання все більшої частки дивідендів на акції або відсотків на заощадження, розширення участі найманих працівників в управлінні власністю на підприємстві, збільшення обсягів сімейної власності, поступове подолання соціально-економічного відчуження від засобів виробництва.

З урахуванням вартості робочої сили її розширене відтворення передбачає покращення фізичних, розумових і організаторських здібностей у взаємозв'язку з моральним, історичним і соціальним елементами. Так, урахування морального елемента у даному процесі вимагає визначення зростаючої гідності людини, впливу морально-етичних чинників.

Основними чинниками розширеного відтворення робочої сили у розвинених країнах світу є:

- 1) посилення ролі особистого чинника за умов НТР, особливо на другому етапі — етапі інформаційної революції;
- 2) зростання вартості робочої сили, а отже, низки чинників, які детермінують таке зростання;
- 3) наростання та поглиблення процесів соціалізації економічної системи капіталізму;
- 4) посилення ролі особистого чинника у конкурентоспроможності національної економіки та ін.

23. Місце лікарського забезпечення в структурі витрат на охорону здоров'я. Напрями оптимізації бюджетних (та позабюджетних) витрат на охорону здоров'я

Оскільки стабільність економічної системи, як зазначалося, забезпечується нині високою питомою вагою держави у ВНП (до 50 %), а основною формою національного багатства стає людина, це зумовлює посилення ролі держави у розширеному відтворенні робочої сили.

Так, роль держави у розширеному відтворенні людини-працівника виявляється у сприянні розвитку системи професійної підготовки і професійної орієнтації, організації навчання та перенавчання безробітних, розвитку освіти, передусім, вищої (у США та Японії ставиться завдання запровадження обов'язкової вищої освіти). Про вирішальну роль держави в цій сфері свідчить, зокрема, той факт, що у США понад 80 % всіх витрат на

розвиток сивіти у 1998 р. здійснювала держава, а її витрати на вищу освіту становили майже 150 млрд дол.

Оскільки важливою складовою людини-працівника є його здоров'я, то держава бере вагому участь у фінансуванні охорони здоров'я. Такі витрати США в цей період становили понад 1 трлн дол. (понад 46 % всіх витрат). Здоров'я нації, тривалість життя дозволяє уряду планувати зростання пенсійного віку з 65 до 67 років у 2020 р., а також збільшення трудового стажу з 35 до 37 років для нарахування повної пенсії. У Канаді загальні витрати на охорону здоров'я у середині 90-х рр. становили майже 2500 дол. на душу населення, але лише близько третини цієї суми оплачується приватними особами (загалом на недержавні витрати припадало понад 2 млрд дол.). У цілому на охорону здоров'я витрачається майже 10 % ВВП. Покращенню охорони здоров'я сприяє у цій країні система ощадних рахунків медичного страхування.

Для розширеного відтворення людини-власника держава в деяких країнах бере активну участь у формуванні власності найманих працівників. Так, у ФРН з 1984 р. набув чинності закон про стимулювання утворення власності. Згідно з ним розміри щорічного формування власності (участь у продуктивному капіталі або позиках) кожним працівником збільшилася з 624 до 936 марок. Держава гарантує при цьому надання “надбавок за заощадження” в сумі, що становить 23 %, а для трудових сімей (які мають двох і більше дітей) — 33 % від величини щорічного формування власності. По-друге, шляхом поступового зниження податкових ставок для основної маси платників податків (а отже, податків на заробітну плату), хоча основний вигравш від таких знижок отримує клас капіталістів. По-третє, шляхом законодавчого забезпечення прав інвесторів у різних видах фондів та вкладів в ощадні банки. Так, у США держава гарантує на випадок банкрутства банків вклади в сумі 100 тис. дол.

Особливості відтворення робочої сили в Україні. У протилежному напрямі розвивались процеси, пов'язані з відтворенням робочої сили в Україні у 90-х рр. ХХ ст. — на початку ХХІ ст.: якщо у розвинених країнах світу відбувалось розширене відтворення людини-працівника і людини-власника, то в Україні — звужене. Це виявляється, по-перше, у погіршенні системи професійної освіти, по-друге, у декваліфікації значної частини населення внаслідок масового безробіття; по-третє, у значному погіршенні здоров'я населення (майже 70 % працівників мають різні хронічні захворювання та функціональні порушення нервової системи і внутрішніх органів; наша країна посідає перше місце за рівнем смертності в Європі; смертність удвічі перевищує народжуваність, внаслідок чого за 1991—2001 рр. чисельність населення скоротилась більше, ніж на 3 млн осіб; середня тривалість життя скоротилась на 6—7 років і становить у чоловіків 61 рік; істотно зменшилася середня калорійність харчування тощо). Хоча за офіційними даними загальні витрати на освіту зросли з 3,4 % ВВП у 1990 р. до 4,4 % у 1999 р., їхні абсолютні розміри значно скоротились. Зокрема обсяг витрат на розвиток професійної освіти скоротився у 12 разів. Незважаючи на

незначне скорочення чисельності осіб, що навчалися у навчальних закладах (з 9430 у 1990—1991 рр. до 9174 у 2000 р.), значна частина випускників не може працевлаштуватись, займається перепродажем товарів (так звані “човники”), емігрує за кордон та ін.

Звуження відтворення людини-власника знаходить своє вираження у втраті трудових заощаджень у сумі понад 130 млрд крб під час розпаду СРСР та при проведенні грошової реформи, у пограбуванні різними трастами частини заощаджень (держава після цього гарантувала вклади в сумі лише 100 грн, відтак 500 грн), у значному скороченні реальної заробітної плати, яка не дозволяє робити заощадження переважній більшості працездатного населення, у подальшому поглибленні соціально-економічного відчуження найманих працівників від засобів виробництва та управління власністю. Водночас певною протидією цій тенденції стало отримання земельних ділянок у власність, зростання чисельності фермерів, підприємців. Проте домінуючою була тенденція до деградації людини-власника, основою якої є, передусім, звужене відтворення людини-працівника.

24. Фармакоекономічний аналіз як один із можливих шляхів оптимізації коштів держави на охорону здоров'я

Економічний розвиток країни відноситься до найважливіших понять макроекономічної науки. У навчальній літературі нерідко використовують термін “соціально-економічний розвиток”, підкреслюючи тим самим тісний зв'язок між рівнем економічного розвитку і вирішенням соціальних проблем країни.

Соціально-економічний розвиток – це процес безупинної зміни матеріального базису виробництва а також усієї сукупності різноманітних відносин між економічними суб'єктами, соціальними групами населення.

Соціально-економічний розвиток – складний суперечливий процес, у якому взаємодіють позитивні і негативні фактори, а періоди прогресу змінюються періодами регресу. Політичні і військові потрясіння, соціальні конфлікти, екологічні катастрофи можуть призупинити розвиток економіки будь-якої країни, відкинути її на кілька десятиліть назад, а іноді привести і до остаточної загибелі, як це було з древніми цивілізаціями.

Однак у планетарному масштабі відбувається безупинний позитивний розвиток економіки. У його основі – досягнення науки, технічного прогресу, розширення їхнього технологічного застосування, що дозволяє оновлювати асортимент продукції і послуг, частково заміщати гостродефіцитні ресурси, знижувати загальну ресурсоємність виробництва, витримувати екологічні вимоги й обмеження, які диктує суспільство. Усе це впливає на обсяги і структуру ВВП, а отже, на рівень сукупної пропозиції.

З іншого боку, змінюються соціальні стандарти рівня життя, освіти, культури, охорони здоров'я, інформаційного забезпечення населення і бізнесу. Формуються нові і розвиваються традиційні потреби суспільства. Зростає роль міжнародного наукового співробітництва, наприклад, в освоєнні

космічного простору, в області генетики й енергетики майбутнього. Це породжує принципово нові суспільні потреби. У результаті сукупний попит стає більш динамічним, а його імпульси виробництву – усе більш відчутними. Отже, соціально-економічний розвиток на тривалих тимчасових інтервалах і в масштабах, що перевершують одну країну, є прогресивним, поступальним процесом.

Економічне зростання розглядається макроекономічною наукою як складова частина й одна з найважливіших характеристик економічного розвитку країни. Це поняття пов'язане з кількісною зміною обсягів виробництва і споживання ВВП. Економічне зростання буває позитивним, якщо реальні (порівнянні) обсяги ВВП в аналізованому періоді перевищують його рівень у базисному році. В іншому випадку приходится характеризувати “зростання” як негативне.

Поняття “розвиток” і “зростання” знаходяться між собою, як правило, у співвідношенні: зростання валового продукту супроводжується змінами в технології виробництва, пов'язане з появою нових видів продукції і цілих галузей. Іншими словами, зростання викликає якісні зміни в економіці, сприяє її загальному розвитку. Зі своєї сторони позитивні якісні зміни у відносинах власності, розподілу і перерозподілу доходів, фінансової стабілізації активно впливають на економічний ріст.

Бувають однак і нестандартні ситуації. При великих структурних трансформаціях, коли відбувається скорочення неефективних виробництв, обсяг ВВП може знизитися на якийсь час. Так було в США в 70-і роки під час енергетичної кризи, коли відбувалося масове заміщення енергоємних виробництв. Проте економічний розвиток не припинявся, оскільки створювалися умови для підвищення загальної ефективності використання обмежених виробничих ресурсів.

Аналогічні ситуації характерні для першого періоду ринкового реформування країн з перехідною економікою. Приватизація державної власності, лібералізація цін, демілітаризація економіки, заміщення бюджетного фінансування банківським кредитуванням – усе це, безсумнівно, є позитивною якісною зміною, що знаменує собою факт економічного розвитку. Однак воно супроводжується спадом виробництва, іноді дуже значним. Це відбувається тому, що існує об'єктивний часовий лаг, що потрібен для пристосування товаровиробників до нових умов господарювання. На жаль, цей природний період подовжується в результаті непослідовної політики реформування чи інших помилкових рішень уряду.

Економічне зростання є однією з головних макроекономічних цілей будь-якої країни, досягнення якої зумовлене необхідністю випереджаючого зростання національного доходу в порівнянні із зростанням чисельності населення для підвищення рівня життя в країні.

Основна проблема теорії економічного зростання полягає в тому, яким чином можна збільшити обсяг виробничих потужностей або досягти збільшення потенційного рівня ВВП. У відповідності з цим, економічне зростання графічно можна передати двома способами:

- зміщенням праворуч лінії довгострокової сукупної пропозиції $LRAS$ від $LRAS_1$ до $LRAS_2$;
- зміщенням праворуч кривої виробничих можливостей із положення AB до положення CD .

Рисунок 12.1 – Графіки економічного зростання

Таким чином, процес економічного зростання відображає довгострокове зростання сукупної пропозиції, і саме цим воно відрізняється від короткострокових коливань випуску під впливом змін сукупного попиту.

Економічне зростання означає:

- збільшення реального ВВП (ЧВП або НД) в абсолютних вимірниках за певний проміжок часу;
- збільшення реального ВВП (ЧВП або НД) в розрахунку на душу населення;
- збільшення реального ВВП (ЧВП або НД) в розрахунку на одного зайнятого.

Незалежно від того, яке із наведених визначень обране для аналізу, економічне зростання завжди вимірюється річними **темпами зростання** за формулою:

$$T =$$

де Y_t та Y_{t-1} – відповідно, реальний ВВП (ЧВП або НД) у поточному та базисному роках.

Існує дві складові економічного зростання: **екстенсивна** (коли збільшується кількість залучених у процес виробництва ресурсів) та **інтенсивна** (коли зростає їхня віддача або ефективність використання).

Соціально-економічний розвиток країни і ріст обсягів ВВП відбувається завдяки використанню ресурсів, тобто факторів виробництва. Усі виробничі ресурси кожної країни у певний період часу обмежені, вони мають кількісну і якісну визначеність.

Це відноситься до **трудових факторів**: чисельності економічно активного населення, рівня його загальної і професійної освіти, ділової кваліфікації, до співвідношення зайнятих і безробітних, можливостей зміни галузевої і територіальної структури зайнятості, до наявності систем підготовки і перепідготовки фахівців.

Запаси корисних копалин, їхнє місце розташування, інфраструктурна облаштованість регіонів видобутку і переробки, технологія видобутку корисних компонентів також виступають важливим фактором розвитку країни. Кількісні обмеження розвіданих запасів можуть бути частково компенсовані удосконалюванням технології видобутку і переробки.

Виробничі фонди складають основу будь-якого підприємства, будучи найбільш активним фактором виробництва. Вони мають цілком визначені якісні і кількісні характеристики. Це – техніко-технологічний рівень основних фондів, вартість, вік і зношеність, відповідність екологічним вимогам і інші характеристики.

Спеціальним фактором виробництва виступають *інноваційні ресурси*, прямо зв'язані з науково-технічним прогресом, що поєднує усі ланки і стадії: від фундаментальних досліджень через дослідно-конструкторські розробки до їхнього виробничого застосування.

Нарешті, варто назвати ще один специфічний фактор – *ресурси управління (менеджменту)*. Це – кількість управлінських кадрів, їхній професійний рівень, досвід роботи, здатність до адаптації в нових умовах господарювання.

У відповідності з цим, вирізняють дві групи факторів економічного зростання:

екстенсивні фактори –

- збільшення чисельності зайнятих;
- збільшення фізичного обсягу капіталу;

інтенсивні фактори –

- технологічний прогрес;
- рівень освіти та професійної підготовки кадрів;
- економія за рахунок зростання масштабу виробництва;
- покращання розподілу ресурсів;
- законодавчі, інституційні та інші фактори.

Врахувавши, що реальний ВВП можна визначити як добуток затрат праці (чисельність зайнятих) і рівеня продуктивності праці, можна стверджувати, що всі фактори, які впливають на рівень продуктивності праці, найсуттєвіші з точки зору реального економічного зростання. У макроекономічному аналізі використовуються поняття “інтенсивних” і “екстенсивних” факторів розвитку і росту. Перша група – це, насамперед, інноваційні ресурси. Інші фактори можуть бути віднесені до інтенсивного в тій мірі, у якій це пов'язано з підвищенням їхнього якісного рівня.

Якщо ріст ВВП відбувається головним чином завдяки збільшенню кількості застосовуваних ресурсів без суттєвої зміни їхнього якісного рівня, то такий тип відтворення називають *переважно екстенсивним*. Якщо ж кількість ресурсів незмінна, або навіть скорочується, коли відбувається заміна менш продуктивних факторів на більш продуктивні, такий тип відтворення називається *переважно інтенсивним*.

Мета економічних реформ перехідних економік полягає саме в зміні типу відтворення, у переході від екстенсивного до інтенсивного відтворення насамперед за рахунок активізації інноваційних факторів і підвищення рівня управління. В Україні, на жаль, ця мета не була реалізована. Інноваційні ресурси не були включені як пусковий механізм економічного росту, а накопичений раніше науковий потенціал був частково втрачений.

Існують *стримуючі фактори* економічного зростання. До них належать обмеження з боку сукупного попиту, соціально-політична атмосфера в країні, ресурсні та екологічні обмеження, державне втручання у справи приватного бізнесу (законодавча діяльність щодо регулювання безпеки праці, охорони здоров'я працюючих та охорони довкілля тощо), злочини в царині

господарської діяльності, недобросовісне ставлення до праці, припинення роботи під час трудових конфліктів, несприятливі погодні умови (насамперед для сільськогосподарського виробництва), тобто все те, що стримує зростання продуктивності праці і, відповідно, економічне зростання в цілому.

Джерела економічного зростання – приріст обсягу виробництва (DY) може бути досягнутий за рахунок трьох окремих джерел: приросту праці (DL); приросту капіталу (DK); технічних нововведень.

Відповідно приріст обсягу виробництва за рік визначається внеском кожного фактора виробництва в економічне зростання. Приріст обсягу виробництва може бути досягнутий за допомогою залучення більшого обсягу ресурсів та продуктивнішого їх використання.

Розглянемо, наприклад, як впливає на реальний ВВП зростання витрат праці. Реальний ВВП у будь-який час визначається як витрати праці (в люд.-год), зменшені на продуктивність праці (реальний годинний виробіток в розрахунку на одного робітника).

$ВВП = \text{Кількість відпрацьованих люд.-год} \cdot \text{Продуктивність праці}$.

Затрати праці залежать від:

- кількості зайнятих (а вона, в свою чергу, залежить від кількості населення і відсотка працездатних);
- тривалості робочого тижня (правові фактори, колективні договори).

Продуктивність праці залежить від:

- технічного прогресу (або сукупної продуктивності факторів виробництва, обсягу капіталовкладень, освіти, розміщення трудових ресурсів та ін.).

Таким чином, реальний обсяг виробництва залежить від:

- кількості зайнятих;
- середньої кількості відроблених годин;
- продуктивності праці.

В економічно розвинутих країнах зростання продуктивності праці забезпечується на 70-80% за рахунок технічного прогресу.

Економічний розвиток залежить від економічного зростання (характеру використання продуктивних сил суспільства) і суспільного способу виробництва (еволюції економічної системи).

Якщо розглядати увесь світ як одну-єдину економіку, припускаючи, що капітал абсолютно мобільний і може бути інвестований найбільш прибутковим чином, то у країнах з розвинутими і високоінтегрованими економіками це недалеко від істини. Країни ж з низьким рівнем заощаджень повинні імпортувати їх з-за кордону, щоб фінансувати нагромадження капіталу, поки їх МРК (гранична продуктивність капіталу) не знизиться до світового рівня. Країни з високим рівнем заощадження, навпаки, повинні експортувати їх у країни з малим запасом капіталу і з високим МРК. Дефіцити чи надлишки по рахунку поточних операцій просто згладжують розбіжності між заощадженнями цієї країни і рівнем інвестицій, необхідним для доведення вітчизняного запасу капіталу до рівня, при якому граничний продукт досягне рівня інших країн. У принципі, цей процес не залежить від

національного споживання, що визначається багатством (дійсними і майбутніми ресурсами).

Проте, у наявності факт, що рівень національних заощаджень і інвестицій близькі як у часі, так і по різних країнах; країни з більш високим рівнем заощаджень звичайно більше інвестують. Цей факт, що суперечить думці про відсутність взаємозв'язку між інвестиціями і заощадженнями, називається *парадоксом Фельдштейна-Хоріокі*. Дана ідея стає ще більш парадоксальною через те, що заощадження і інвестиції були менш корельовані на початку ХХ в. серед промислово розвинутих країн і, що кореляція в країнах, що розвиваються, менша, ніж у розвинутих². Висока кореляція між внутрішніми заощадженнями й інвестиціями в різних країнах має кілька пояснень. Одне з них полягає в тому, що міжнародна мобільність капіталу насправді мала, тому кожній країні потрібно самостійно фінансувати процес нагромадження капіталу. Крім того, переміщення ресурсів між країнами може бути пов'язане з витратами. Відповідно до наступного пояснення, інвестиційні можливості в різних країнах корелюють одна з одною: якщо інвестиційний бум відбувся в одній країні, він виникає й в інших країнах. Ще одне пояснення припускає, що уряд кожної країни регулює сальдо рахунку поточних операцій, пристосовуючи рівні державних заощаджень і інвестицій до величини заощаджень і інвестицій приватного сектора. Це дозволяє тією чи іншою мірою підтримувати в рівновазі сукупні заощадження й інвестиції. Протилежна даній інтерпретації версія полягає в тому, що приватний сектор, можливо, сам намагається пристосовувати власні обсяги заощаджень і інвестицій до урядових, щоб уникнути нагромадження чистих зовнішніх активів.

Хоча пояснення і суперечливе, парадокс Фельдштейна – Хоріокі залишається незаперечним фактом. Він свідчить, що хоча країна може використовувати рахунок поточних операцій для згладжування споживання, запозичення за рубежом у кінцевому рахунку не може бути довгостроковим джерелом ресурсів для збільшення національного запасу капіталу.

Найважливішими проблемами теорії економічного зростання є:

- відшукання джерел зростання;
- забезпечення довготривалої сталості;
- темпи оновлення та структура національного господарства;
- економічні наслідки технічного прогресу;
- підходи до вимірів факторів та результатів.

25. Математичне моделювання: поняття, основні принципи. Об'єкти та види моделювання. Об'єктивні передумови щодо використання моделювання в фармакоеконومیці

У ХХ сторіччі метод моделювання знайшов використання у різних сферах, має ключову роль в економічній оцінці програм з охорони здоров'я,

бо дозволяє інтегрувати дані клінічних досліджень з економічними показниками, які використовуються при прийнятті рішень у медичній галузі.

Залежно від способу аналізу результатів лікування виділяють:

- довгострокові когортні моделі,
- перспективні популяційні моделі.

Також моделі можна поділити:

- детерміновані, в яких використовують середній показник результатів лікування в популяції;
- стохастичні, в яких застосовують показник розподілу чи ймовірності результатів лікування, які можуть бути отримані.

При моделюванні використовується інформація з джерел літератури і може доповнюватись даними з експерименту чи спостереження. Така інформація є базовою конструкцією моделі, на основі якої можливо оцінити ефективність досліджуваних медичних технологій. Метод спостереження чи чисто експериментальний спосіб фармакоекономічних досліджень пов'язані з фінансовими, часовими, Інколи навіть з етичними проблемами доступності інформації, зокрема, останнє стосується ефективності лікарських засобів при і захворюванні на СНІД. У такому випадку за основу використовують сучасні дані літератури, що виникли при інших обставинах, потім їх і доповнюють наступними даними з допомогою спостереження чи експерименту. Часто такі дані доповнюють економічними даними.

Моделювання - це аналітична методологія, яка складається з розвитку подій за певний час у популяції (населенні) і базується на даних, одержаних з первинних і вторинних джерел, головна мета при цьому оцінити ефективність фармакотерапії для здоров'я і відповідних витратах. Методологія моделювання включає такі етапи:

1. Розробка алгоритму перебігу захворювання;
2. Визначення ймовірності окремих напрямів (явищ, подій тощо);
3. Доповнення кожного напрямку економічними даними.

Моделі повинні бути представлені як інструменти для прийняття рішень, а не як підтвердження наукового факту. Відповідно до "Принципів належної практики при моделюванні аналітичних рішень для оцінки в охороні здоров'я", затверджених МТФЕД (ISPOR), математичні моделі оцінки лікарських засобів використовуються, щоб синтезувати дані з різних джерел та надавати інформацію про витрати та ефективність препаратів з метою прийняття рішень для фінансування в охороні здоров'я.

Моделі повинні використовуватись лише після обережного дослідження, щоб гарантувати, що математичні обчислення є відповідні до специфіки моделі (внутрішня валідність). При цьому моделі мають зміст, їх можна пояснити на інтуїтивному рівні (зовнішня валідність). Хороша модель не повинна передбачати точні майбутні події але повинна бути сприйнятливою до змін при проведенні обчислень. / У фармакоекономічному аналізі використовують такі види моделей: аналіз рушень (дерево рішень); модель Маркова; інші динамічні моделі.

Аналіз „дерево рішень” - це спосіб математичного моделювання ситуації при наявності неповної чи недостатньо достовірної клінічної, соціальної, фармацевтичної інформації, яку доповнюють шляхом експертної оцінки. При цьому досліджуваний складний процес поділяють на окремі блоки, щоб більш детально проаналізувати кожен блок. Цей процес моделювання ілюструють графічно у вигляді "дерева рішень". "Гілки дерева" зумовлені наявністю альтернативних схем діагностики, лікування, споживання лікарських засобів з різних фармакотерапевтичних груп, на які накладається ймовірність початкових подій та кінцевих результатів фармакотерапії.

Для побудови "дерева рішень" проводять наступні етапи: й³ вибір критерію оцінки результатів дослідження (безпосередні ефекти чи віддалені результати);

- альтернативні підходи до діагностики, фармакотерапії, визначення їх ефективності;
- оцінка ймовірності.

У фармакоеконімічній моделі проводиться аналіз із використанням "дерева рішень", як представлено на рис. 6.4:

Рис. 6.4. "Дерево рішень" моделі фармакотерапії захворювання

На рис. 6.4 показано, як приклад, що $P_1 - P_{16}$ - це ймовірність окремих напрямків фармакотерапії та її результатів - "гілок", їх, звичайно, одержують за даними літератури. Так, на представленій схемі: P_1 - не проводиться жодного лікування захворювання; P_2 - прийом лікарських засобів; P_3 - P_4 - альтернативні схеми фармакотерапії; P_5 - P_7 - різні схеми дозування лікарських засобів; P_8, P_{11}, P_{14} - хворі не вижили; P_9, P_{12}, P_{15} - хворі вилікувались, але процес фармакотерапії супроводжувався ускладненнями; P_{10}, P_{13}, P_{16} - хворі вилікувались без ускладнень. Відповідно оцінюється ймовірність виникнення гілок від P_1 до P_{16} , а також аналізуються одержані результати фармакотерапії.

Розглянемо моделювання методом „дерево рішень” для гіпотетичних альтернативних схем лікування. Лікарський засіб А коштує 100 грн і має вищу ефективність лікування 70%, а лікарський засіб В має ефективність 35%, проте коштує 10 грн. Для 50% хворих, в яких лікування було неефективне, необхідним є додаткове стаціонарне лікування 2 дні, що становить 1000 грн, причому 90% хворих вилікуються. „Дерево рішень” представлено на рис. 6.5:

Рис. 6.5. „Дерево рішень” для альтернативних схем лікування

За наведеним „деревом рішень” проведемо моделювання очікуваних витрат та очікуваної ефективності лікування. Обчислення витрат на лікарські засоби А і В подано у табл. 6.4:

Таблиця 6.4 Моделювання витрат на альтернативні схеми лікування
Обчислення показників ефективності наведено у табл. 6.5:

Таблиця 6.5 Моделювання ефективності при альтернативних схемах

Таким чином, результати моделювання показників витрат ефективності у розрахунку на 1000 пацієнтів показали, що використання більш вартісного лікарського засобу, що має вищу ефективність, забезпечує очікувану економію коштів.

Розглянемо, як проводиться моделювання в аналізі "вартість-ефективність" для довготривалого прийому препарату з групи статинів.

Проблематика згоди чи незгоди хворого дотримуватись призначення лікарських засобів необхідно брати до уваги, перш за все, при моделюванні. Під час аналізу профілактичних заходів необхідно знати ставлення хворого до досліджуваного препарату. Наприклад, при аналізі ефективності гіпо-Лпідемічного засобу, звичайно, визначають витрати на збережений рік життя, але необхідно враховувати, що гіполіпідемічні засоби, відповідно до своїх властивостей, мають різне дозування. Наприклад, дані про згоду хворого, одержані під час прийому гіполіпідемічних засобів при рандомізованих клінічних дослідженнях свідчать, що 15% хворих приймають правастатин протягом першого року призначення і лише 2-30 % хворих протягом наступних п'яти років, при цьому впливає дозування препарату. Згода хворого на прийом правастатину вища при вторинній профілактиці (після перенесеного Інфаркту). Нижчою є згода хворого приймати препарати ацетилсаліцилової кислоти.

Хворі, які не погоджуються приймати препарат, належать до групи хворих без лікування. Некомплаєнтність хворого підвищує витрати на фармакотерапію та подальші витрати внаслідок непроведеної профілактики інфаркту міокарда. У групі, яка профілактично приймає препарат, витрати тим вищі, чим нижча комплаєнтність хворого. Клінічні дослідження хворих (рівень холестерину вище 6,2 ммоль/л) свідчать, що ймовірність гострого інфаркту міокарда при використанні статинів становить 0,07 %, а для хворих без лікування - 0,19 %. Результати моделювання у табл. 6.6. Середні витрати на лікування гострого інфаркту міокарда становлять 1250 у.о., середня вартість однієї встановленої добової дози препарату з групи статинів є 0,9 у.о., середня вартість обстеження амбулаторно становить 2,0 у.о і частота обстежень - 3 рази в рік.

Таблиця 6.6 Модель розрахунків при аналізі "вартість-ефективність"

| Характеристика когорти хворих, що лікуються | Кількість хворих | Витрати на лікування інфаркта міокарда (у.о.) |
|--|-------------------------|--|
| Схема лікування без прийому статинів - вихідна когорта | 1000 осіб | |
| Без прийому статинів - ймовірність хворих з інфарктом міокарда / 5 років | 190 осіб | X 1250.= 237500 |
| Загалом | | 237500 |

| | | |
|---|------------------------|---|
| Вихідна когорта, що приймає статини, але не досліджено дотримання вимог прийому | 1000 осіб | |
| Кількість осіб з інфарктом міокарда / 5 років | 70 осіб | X1250 = 87500 |
| Витрати на лікування стати-нами/5 років - препарат Обстеження | 1000 осіб 1000 осіб | X 365 x 5 x 0,8 = 1460000 X 3 x 2 = 6000 |
| Загалом | | 1553500 |
| Вихідна когорта, що приймає статини і досліджено дотримання вимог прийому препарату | 1000 осіб | |
| Частка когорти хворих, які дотримуються вимог прийому | 900 | |
| Кількість випадків інфаркту міокарда/5 років | 70 осіб | X1250 = 87500 |
| Витрати на лікування інфаркту міокарда/5 років - статини - обстеження | 1000 осіб 1000 осіб | X 365 x 5 x 0.8 = 1460000 X 3 x 2 = 6 000 |
| Незгода - поп-сопдрііапсе: | 100 | |
| + витрати на лікування інфаркту і недотримання вимог | 19 | X 1250 = 23750 |
| Загалом: на статини + незгоду | | 1577250 |

Як бачимо з табл. 6.6, профілактичне використання препаратів із групи статинів протягом 5 років вимагає понад 1,5 млн у.о. Якщо ж не приймати препарати, то вартість лікування хворих з інфарктом міокарда без профілактики становитиме близько 240 тис.у.о.

Таким чином, впровадження використання статинів для профілактики інфаркту міокарда вимагає інвестувати в охорону здоров'я значну суму коштів.

Отже, результати дуже залежать від способу вимірювання біологічних параметрів. При їх інтерпретації необхідно зважувати, МИ йдеться про характеристику ефекту, ефективності чи терапевтичної ефективності статинів, бо інформація про терапевтичну ефективність незавжди доступна. Тому необхідно враховувати це При інтерпретації результатів дослідження "вартість-ефективність". На терапевтичну ефективність безпосередньо

впливає хворий, який відповідно до свого самопочуття змінює конкретну Схему фармакотерапії залежно від свого ставлення до лікарського Засобу, дотримання вимог його прийому.

Розглянемо модель аналізу лікарських засобів для лікування ревматоїдного артриту з використанням показника безпечності. В Україні на ревматоїдний артрит щорічно діагностується майже 9000 нових хворих, з них 68% у працездатному віці. Для лікування ревматоїдного артриту застосовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): диклофенак натрію, ібупрофен, напроксен. Проте НПЗЗ знижують синтез простагландину шляхом пригнічення двох Ізомерів циклооксигенази, які є важливим для синтезу та збереження мукозу на оболонці шлунка, а інші системно підтримують запальний процес.

НПЗЗ характеризуються високим показником розвитку ускладнень шлунково-кишкового каналу - в 30 % хворих виникають шлунково-кишкові розлади, з яких у 2-4% розвивається виразка, що супроводжується перфорацією, кровотечею. Для усунення побічної дії НПЗЗ при лікуванні застосовуються противиразкові препарати -H₂-блокатори, інгібітори протонного насоса. За результатами 8-ми рандомізованих клінічних досліджень нового препарату целебрекс в порівнянні з НПЗЗ та їх комбінацією з противиразковими засобами були визначені статистично достовірні показники частоти шлунково-кишкових ускладнень (p<0,01), які подані у табл. 6.7. Отже, використання сучасного препарату дозволяє в 2,5-3 рази зменшити ризик серйозних ускладнень, які виникають при прийомі НПЗЗ.

Розглянемо модель фармакоекономічного аналізу методом „дерево рішень" лікування ревматоїдного артриту, вона включає аналіз схем лікування та їх результатів - "гілки", коли враховують показник побічних реакцій на альтернативні лікарські засоби, що наведені у табл. 6.7:

Таблиця 6.7

Частота ускладнень при прийомі НПЗЗ

| Лікарський засіб | Розлади | Серйозні ускладнення | Виразка | Анемія |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------|
| НПЗЗ | 16,98 | 0,56 | 5,89 | 1,02 |
| Целебрекс | 9,90 | 0,21 | 1,64 | 0,29 |
| НПЗЗ + H ₂ -блокатори | 12,05 | 0,55 | 3,83 | 0,67 |
| НПЗЗ + інгібітор протонного насоса | 10,87 | 0,28 | 1,94 | 0,34 |

Перша "гілка" - це прийом НПЗЗ, при якому у 30 % хворих розвиваються симптоми поразень шлунково-кишкового тракту, зокрема,

пептична виразка, яка вимагає стаціонарного лікування, якщо є перфорація, або амбулаторного. Друга "гілка"- це прийом препарату целебрекс (рис. 6.6).

Рис. 6.6. «Дерево рішень» лікування ревматоїдного артриту

При обчисленні витрат на лікування 100 хворих препаратом целебрекс у порівнянні з НПЗЗ та їх комбінаціями з проти-виразковими засобами, враховуємо лише вартість на 6-ти місячний курс лікування (2002 рік). У схеми включали препарати імпортного виробництва, що наявні на ринку України, щоб було можливо застосувати дані про їх ефективність.

На першому етапі обчислимо прямі медичні витрати за 4-ма схемами:

- 1) НПЗЗ - диклофенак натрію (вольтарен);
- 2) целебрекс;
- 3) НПЗЗ + інгібітор протонного насоса (ульток);
- 4) НПЗЗ + H₂-блокатор (ранітидин).

Обчислимо інкрементальний коефіцієнт приросту ефективності витрат: $ІКПЕВ = (C_1 - C_2) / (E_1 - E_2)$. Він відображає, яку кількість коштів необхідно вкласти, щоб зменшити частоту шлунково-кишкових розладів на 35 %. При використанні целебрексу для поліпшення безпечності лікування на 1 % це становить майже 2 грн., для решти комбінацій препаратів - 62-88 грн. відповідно.

У фармакоеконічному аналізі використовується **модель Маркова**.

Властивість, яка характеризує процес як марковський, називають марковською або властивістю Маркова. Вперше цю властивість було сформульовано російським математиком Марковим А. А., який 1907 року поклав початок вивченню послідовностей залежних випробувань і пов'язаних із ними сум випадкових величин. Цей напрямок досліджень відомий зараз під назвою теорії ланцюгів Маркова.

Проте вже в роботі Л. Башельє можна углядіти спробу трактувати броунівський рух як марковський процес, яка отримала обґрунтування після досліджень Вінера 1923 року.

Основи загальної теорії марковських процесів із неперервним часом було закладено у працях А. Колмогорова.

Усі події з ТОЧКИ зору моделі Маркова - це перехід з одного стану в інший, при цьому проводять припущення, що всі люди здорові (повне здоров'я - 1), а в момент виявлення захворювання вони переходять в інший стан. Частина хворих має більш ранні стадії і переходить у більш пізні стадії захворювання, а частина, навпаки, із більш пізніх стадій до більш ранніх за рахунок активного лікування.

Хворий завжди перебуває у певному стані, так звані Марковські стани (табл. 6.8):

Таблиця 6.8

Марковські моделі оцінюються матричними методами, тобто методом моделювання за контингентами чи методом Монте-Карло. Часовий інтервал дослідження розбивають на однакові часові одиниці, які називають марковськими циклами. Тривалість циклу обирають так, щоб проміжок часу

мав певне значення (наприклад, стадія захворювання). Протягом кожного циклу хворий переходить з одного стану в інший, тобто визначають відсоток хворих на кожній стадії захворювання, які виліковуються, мають ускладнення і/або помирають.

Марковський процес — це випадковий процес, конкретні значення якого для будь-якого заданого часового параметру $t+1$ залежать від значення у момент часу t , але не залежать від його значень у моменти часу $t-1$, $t-2$ і т. д. (дискретний випадок марковського процесу). Іншими словами «майбутнє» процесу залежить лише від «поточного» стану, але не залежить від «минулого» (за умови, коли «поточний» стан процесу відомий). Марковський процес визначається розподілом імовірності між початковими станами та ступенем ймовірності переходу для окремих груп хворих, що наведено у табл. 6.9:

Таблиця 6.9 Перехід між станами здоров'я у марковській моделі

π_N - ймовірність переходу зі стану здоров'я до стану розвитку захворювання;

π_{δ_P} - ймовірність смерті з природніх причин;

π_{S_2} - ймовірність смерті з причини захворювання.

При побудові імітаційної моделі Маркова інтегруються дані з різних джерел і встановлюється приріст коефіцієнтів "витрати-ефективність".

Методологія фармакоекономічного аналізу "вартість-ефективність" та використання моделювання дозволяє **вирішити наступні завдання:**

- аналіз ефективності, безпечності використання лікарських засобів на усіх етапах медичної допомоги;
- обґрунтування вибору лікарських засобів для розробки протоколів ведення хворих, переліків основних лікарських засобів, формулярів при страховому забезпеченні;
- формування клінічних та економічних вимог на державному рівні до ефективності, безпечності, взаємозаміни лікарських засобів;
- розвиток і покращення методів фармацевтичної опіки хворих при стаціонарному й амбулаторному лікуванні;
- фармакоекономічне обґрунтування нормативних документів системи стандартизації медичних технологій з врахуванням територіальних особливостей України;
- формування основ системи медичного страхування.

Марківський процес, важливий спеціальний вигляд *випадкових процесів*, що мають велике значення в додатках теорії вірогідності до різних розділів природознавства і техніки. Прикладом М. п. може служити розпад радіоактивної речовини. Відомо, що вірогідність розпаду даного атома за малий проміжок часу dt рівна $a dt$, де a — постійна, характеризуюча інтенсивність розпаду даної радіоактивної речовини; ця вірогідність не залежить від долі всіх інших атомів і від віку даного атома. Хай N позначає число атомів радіоактивної речовини в деякий початковий момент часу $t =$

0 і $P_n(t)$ — вірогідність того, що до моменту часу t розпалося n атомів. Вірогідність $P_n(t)$ задовольняють системі диференціальних рівнянь.

Вирішуючи цю систему рівнянь при початкових даних

$$P_0(0) = 1, P_n(0) = 0, 1 \leq n \leq N,$$

отримуємо.

В даному прикладі в кожен момент часу є або 0 , або 1 , або $2 \dots$, або N атомів, що розпалися, причому число їх характеризує стан явища, що вивчається.

Розглянутий приклад укладається в наступну загальнішу схему. Хай всілякими станами системи, що вивчається, є $w_1, w_2 \dots, w_n \dots$ у кінцевому або безконечному числі. У кожен момент часу система може знаходитися в одному з цих станів, і з часом відбуваються випадкові переходи з одного стану в інше. Процес називають марківським, якщо стан системи w_i в деякий момент часу визначає лише вірогідність $p_{ij}(t)$ того, що через проміжок часу t система знаходитиметься в змозі w_j , причому ця вірогідність не залежить від перебігу процесу в попередній період. Вірогідність $p_{ij}(t)$ називають перехідною вірогідністю. За дуже широких умов перехідна вірогідність М. п. задовольняє кінцевій або безконечній системі лінійних однорідних звичайних диференціальних рівнянь.

Теорія М. п. виникла на основі досліджень А. А. *Марков* (старшого), який в роботах 1907 поклав початок вивченню послідовностей залежних випробувань і пов'язаних з ними сум випадкових величин. Це напрям досліджень відомий під назвою теорії ланцюгів Марков. У теорії ланцюгів Марков розглядаються такі системи, які можуть переходити з одного стану в інше лише в сповна певні моменти часу $t_1, t_2 \dots, t_{\infty} \dots$. Хай p_{ij} позначає вірогідність того, що система у момент часу t_{k+1} знаходиться в змозі w_j , якщо відомо, що у момент часу t_{∞} вона знаходилася в змозі w_i . Дослідження ланцюгів Марков можна звести до вивчення *матриць* перехідної вірогідності. В той же час ряд фізиків і техніків в своїх дослідженнях показали важливість процесів, в яких дана система зазнає випадкові зміни залежно від деякого числа безперервно змінних параметрів (часу, координат і т. п.). Дослідження цього напрямку не мали міцної логічної основи. Загальна теорія М. п. і їх класифікація були дані радянським математиком А. Н. Колмогоровим в 1930. Його дослідження дали логічно бездоганну математичну основу загальної теорії М. п., що охоплює, поряд з процесами описаного вище вигляду, також процеси типу *дифузії*, в яких стан системи характеризується координатою дифундууючої частки, що безперервно змінюється.

В цьому випадку замість перехідної вірогідності природно розглядати відповідну щільність вірогідності $f(t, x, v)$. Тоді $f(t, x, v)$ є вірогідність

того, що частка, що знаходилася в точці x , через проміжок часу t матиме координату, увязнену між v і $y+dy$. Колмогоров показав (за деяких загальних умов), що щільність $f(t, x, v)$ задовольняє наступному диференціальному рівнянню з приватними похідними, яке раніше було введено для важливого у фізиці спеціального випадку процесу дифузії німецькими фізиками А. Фоккером і М. Планком. У цьому рівнянні коефіцієнтом $A(v)$ є середню швидкість зміни координати v , а коефіцієнт $B(v)$ — інтенсивність випадкових коливань біля цієї середньої. Вказане рівняння з'явилося джерелом для багатьох досліджень по теорії М. п. в СРСР і за кордоном.

Прикладом марківського процесу може бути відома дитяча гра, у якій фішки учасників повинні переміститися з початкового пункту A_0 ("старт") у кінцевий A_k ("фініш"). Потрапивши в той або інший проміжний пункт A_j , фішка може або наблизитися до фінішу (за рахунок "пільги", передбаченої умовами гри), або видалитися від нього (за рахунок "штрафу").

Число кроків, на яке фішка переміщається із займаного нею пункту A_i у пункт A_j , визначається числом очків, що випали на кинутій гральній кості. Тому імовірність того, що фішка з пункту A_i переміститься в A_j , не залежить від того, яким шляхом фішка виявилася в позиції A_i , а визначається лише ймовірністю P_{ij} випадання відповідного числа очків на грані кості. Виникає ситуація, у точності характерна для марковського процесу з кінцевою безліччю станів $A_0, A_1, \dots, A_i, \dots, A_j, \dots, A_k$ і дискретним часом. Рахунок моментів переходів з одного стану в інше замінюється рахунком числа самих переходів. Позиції $A_i (i=0, \dots, k)$ асоціюються зі станами системи S гри. Тоді карту гри з зображеними на ній позиціями й ймовірностями переходів з кожної позиції у наступні можна вважати графом відповідного ланцюга.

Важливу роль у багатьох задачах відіграють так звані марківські випадкові процеси. У таких процесах "майбутнє залежить від минулого тільки через сьогодні". Або інакше: випадковий процес називають марківським, якщо при будь-якому його стані S_0 вірогідні характеристики процесу в наступному залежать тільки від дійсного стану S_0 і не залежать від того, коли і яким чином система прийшла в цей стан.

Уточнимо дане визначення. Розглянемо якусь систему S , що у будь-який момент часу може знаходитися тільки в одному з n несумісних станів S_1, \dots, S_n . Нехай стан системи міняється в залежності від деякого параметра t , причому перехід зі стану в стан залежить від утручання випадку. Параметр t можна умовно назвати часом і вважати, що він змінюється або безупинно, або приймає деяку послідовність t_1, t_2, \dots, t_n значень.

Процес, що описує поведінку такої системи, називають кінцевим ланцюгом Маркова при виконанні наступної умови: якщо в даний момент часу q система знаходиться в стані S_i , то в наступний момент $t > q$ система буде знаходитися в стані S_j з деякою імовірністю $P_{ij}(q, t)$, яка не залежить від поведінки системи до моменту q .

Таким чином, кінцевий ланцюг Маркова - це випадковий процес, що протікає на кінцевій множині станів деякої системи, для якої ймовірність

системи потрапити в той або інший стан залежить тільки від стану, попередньому даному. Імовірності $P_{ij}(q,t)$ називаються перехідними ймовірностями. Марковський ланцюг називається однорідним, якщо перехідні ймовірності залежать тільки від різниці $t-q$, тобто якщо $P_{ij}(q,t)=P_{ij}(t-q)$.

Якщо прийняти $q=0$ і в процесах з дискретним часом моменти t_1, \dots, t_n, \dots ототожнити з індексами $1, 2, \dots, n, \dots$, то можна спростити позначення: $P_{ij}(q,tk)=P_{ij}(0,k)=P_{ij}(k)$ і $P_{ij}(t_1,tk)=P_{ij}(k-1)$. Зокрема, для будь-яких сусідніх моментів часу l і $l+1$ маємо $P_{ij}(t_l, t_{l+1})=P_{ij}(1)$. Ці величини і є імовірності переходу з будь-якого стану S_1 в інше S_j (включаючи імовірність $P_{ij}(1)$ затримки в стані S_i) за один крок. Перехідні ймовірності $P_{ij}(1)=P_{ij}$ утворять матрицю переходів кінцевого марківського ланцюга:

У кожному i -ому рядку матриці знаходяться імовірності переходів з того самого стану S_i у будь-яке можливе S_j . Сума перехідних імовірностей у кожному рядку дорівнює одиниці:

$$\sum_{j=1}^n P_{ij} = 1 \quad (i=1, 2, \dots, n)$$

Широке використання марківські процеси знайшли в теорії масового обслуговування - одного з розділів теорії дослідження операцій.

Марківський алгоритм – це впорядкована група продукцій, які застосовуються згідно пріоритетів до вхідного символічного рядка. Якщо правило з найвищим пріоритетом є непридатним, то використовується наступне правило з нижчим пріоритетом і т.д. Марківський алгоритм завершує свою роботу після виявлення однієї з наступних умов: по-перше, остання продукція не була застосовна до рядка або, по-друге, була застосована продукція, яка закінчується крапкою.

Марківські алгоритми можуть також застосовуватися до сегментів символічних рядків, починаючи зліва. Наприклад, продукційна система складається з одного правила:

$ZA \rightarrow VI$

Після її застосування, до вхідного рядка «ЗАЛУЧИТИ» утворюється новий рядок «ВИЛУЧИТИ». Оскільки тепер продукція застосовується до нового рядка, остаточним результатом стає рядок «ВИЛУЧИТИ».

Марківські алгоритми застосовують спеціальні символи. Зокрема, спеціальний символ \wedge позначає порожній рядок, що не містить символів. Наступна продукція видаляє всі входження символу A у вхідному рядку:

$A \rightarrow \wedge$

Інші спеціальні символи Марківського алгоритму можуть представляти інші набори символів та позначаються буквами a, b, c, \dots, y, z . Ці символи є односимвольними змінними і представляють собою важливу частину сучасних мов експертних систем. Наприклад, наступне правило змінює місцями символи A та B рядку, якщо між ними знаходиться будь-який одиничний символ:

$$AxB \rightarrow BxA$$

В якості спеціальних знаків пунктуації в Марківському алгоритмі використовуються грецькі букви β, β і т.д. Грецькі букви застосовуються тому, що їх можна легко відрізнити від звичайних букв алфавіту.

Марківський алгоритм може застосовуватися, як основа експертної системи, але він не є достатньо ефективним способом створення систем із великою кількістю правил.

Теорії ймовірності

Марківські моделі

У традиційному дереві рішень галузі та вузлів, як показано на малюнку 2.1, термінальних вузлів все одно результатів. Наприклад, значення результату може бути виміряна як середня тривалість життя і якість життя з поправкою на тривалість або вартість.

Тим не менш, для будь-якої моделі, результати, які очікуються після кожного вибору насправді досить складні комбінації подій, які відбуваються в житті людей, виходячи з цього шляху. Багато разів, втручання модельованих на рішення вузла впливає на ризики щодо майбутніх подій, таких як інфаркти та інсульти у випадку з холестерином зміни терапії, або може вплинути на швидкість повторення тієї чи іншої події, такі як астма епізодів Аналіз застосування кортикостероїдів у пацієнтів з реактивними захворюваннями дихальних шляхів. Коли модель повинна розглянути події, які відбуваються з плином часу або події, які можуть повторюватися в часі, традиційна структура галузі і вузол є неефективним методом для представлення цих подій. Стандартні рішення аналітичних методів звичайно використовують марківського процесу представляють події, які відбуваються з плином часу. Як показано на малюнку 2.4, просте дерево рішень буде припинено в одному цінності, такі як очікувана тривалість життя показано у верхній частині мал 2.4. Однак, що очікувана тривалість життя фактично визначається середня історії життя багатьох людей, які триватимуть до такий вибір. Це може бути представлено як показано у нижній частині рис 2,4 на заміну одного значення очікуваної тривалості життя з марківського процесу, який представляє події модельєр хоче, щоб виявити, що відбувається після того, як рішення буде прийнято, і певні результати статися. Марківського

процесу є просто математичним представленням стану здоров'я, в якому пацієнт може знайти самого себе і вірогідність переходу між цими станами. Марківського процесу собі, коли вона оцінюється, обчислюється середня тривалість життя когорти, що йдуть через марківського процесу.

Малюнок 2.4 Використання марковських процесів. Термінал вузла стандартне дерево рішень зазвичай представляє тривалості життя, яка являє собою комплекс резюме з багатьох можливих шляхів та заходів. Вони можуть часто бути представлені марківського процесу, в якому реальні події, які відбуваються з плином часу спеціально змодельовані. Точками в нижній моделі являють собою ті ж стану здоров'я і переходів, а результат 1 за результати 2 і 3.

2.2.4 імітаційних моделей

За останні 10 до 15 років, рішення аналітичних і фармакоекономічних слідчі почали більше покладатися на моделювання методології для створення все більш складних і клінічно реалістичних моделей процесів хвороби і лікування. Хоча докладний виклад цих методів виходить за рамки цієї глави ми коротко опишемо три найбільш поширених методологій моделювання, використовувани в поточній фармакоекономічного аналізу. Вони відрізняються за їх здатності моделювати все більш і більш складних клінічних ситуаціях, а також взаємодія між окремими пацієнтами в моделі.

2.2.4.1 Мікросімуляційний

Термін мікромоделювання стало представляти ті моделі, в яких окремі пацієнти моделюється, по одному за раз, так як вони проходять через модель. Перевага мікромоделювання в тому, що він усуває проблему з моделями стандартного марківського процесу в тому, що він звільняє припущення шлях незалежної ймовірності переходу. Хоча це питання обговорюється більш докладно в розділі 4, основна проблема в тому, що в стандартній моделі Маркова рішення, ймовірності переходів залежать тільки від стану пацієнта в; інформацію про те, де пацієнт був у попередній період часу втрачено. Тому що тільки в одного пацієнта в моделі в будь-який момент часу в мікромоделювання, конкретні історії хвороби пацієнта можуть бути записані і ймовірності переходу може бути зроблено, залежить від цих змінних, що дозволяє чудові клінічні складності у розвитку моделі. Є декілька прикладів використання мікромоделювання в поточній літературі: Freedberg використовував мікромоделювання для оцінки економічної ефективності різних лікувально-профілактичних стратегій при ВІЛ-інфекції.

2.2.4.2 дискретного моделювання подій

Одна з проблем, з багатьма з системи моделювання раніше обговорювалися в тому, що вони не можуть легко моделювати конкуренції за ресурси. Тому, хоча аналіз рішень або аналіз ефективності витрат може бути в змозі визначити, що конкретний діагностичних або терапевтичних

стратегій повинні бути прийняті, ці аналізи не може сказати, чи є ресурсів, засобів її доставки, географічні обмеження, або інші проблеми дозволяють оптимальну стратегію насправді бути реалізовані. Дискретного моделювання подій, яка спочатку була розроблена більше 50 років тому промислового будівництва в процесах моделі виробництва на заводах, забезпечує модельєра з набором інструментів, які можуть представляти черзі, обмеженість ресурсів, географічне поширення, і багато інших фізичні структури або обмежень, які стримують реалізації тієї чи іншої стратегії або терапії.

У сфері охорони здоров'я дискретного моделювання подій був використаний протягом багатьох років, щоб забезпечити розуміння потоків і вузькі місця в операційній кімнаті планування, розподілу аварійно-рятувальний автомобіль та час відгуку, пропускну здатність в екстрених номерів, і багато інших проблем обмеження ресурсів. Зовсім недавно, як здатність змішуватися дуже докладні клінічні дані з дискретних моделей моделювання подій покращилася, дискретного моделювання подій були використані для вирішення і оцінювати клінічно більш цікаві завдання. Наприклад, ми використовували дискретного моделювання подій для моделювання розподілу США органної процес і оцінити вплив різних змін розподілу органної політики до їх implementation.^{1, 6} Перевага дискретного моделювання подій, в даному випадку, є те, що воно має специфічний структур, щоб забезпечити формування черги, черги, і прихід як пацієнтів, так і донорських органів.

2.2.4.3 Агент основі моделювання

Одна з цілей створення більш складних моделей є подання більш реалістичним фізіологічних або біологічних систем. Багато компонентів біологічних систем діяти абсолютно самостійно і просто відповідати на їх середовищ на основі внутрішнього набору процесів, які керують їх поведінкою. Клітини реагують на цитокінів, гормонів та інших біологічних сигналів; органів (підшлункова залоза) реагують на рівні гормонів (інсулін) і безліч інших факторів і сигналів. Агент-орієнтовані моделі, в якій кожен «агент» або компонент моделі незалежно містить всі відомості, необхідні для взаємодії з і реагувати на дії інших агентів в моделі, все частіше використовуються для розуміння і моделювання складних біологічних систем, від окремих клітин і органів для населення. Одним з основних концепції агент-орієнтованих моделей є те, що агреговані поведінку декількох окремих автономних агентів може повторити і передбачити дуже складній соціальній та групи поведінки. В області медицини і охорони здоров'я, агент-орієнтованих моделей були використані останнім часом в моделюванні епідемій і населення реакції на епідемію.

2.2.5 Детерміновані (механістичний) моделі

Детерміновані моделі прагнуть захопити і охарактеризувати специфічні біологічні відносини і причини і наслідки безпосередньо через ряд рівнянь. Деякі з перших медичних проблем, які будуть оцінюватися з використанням

детермінованих моделей було те, що називають "купе моделі", яка представляла поширенню інфекційних захворювань серед населення. Також називається "сприйнятливим, заражені, одужав» (SIR) моделей, вони широко використовувалися протягом останніх 50 років, щоб змоделювати наслідки втручань, таких як карантин і вакцини, на епідемії і пандемії інфекції. В принципі, відповідне населення ділиться на відсіки, і потоки між тими відділеннями представлена у вигляді ряду диференціальних рівнянь, які пов'язані з рівнем і темпами потоку кожного з відсіків.

Останнім часом такого роду моделі були використані для моделювання фізіологічних процесів. На найвищому рівні абстракції, ці моделі представляють фізіологію і хвороби як можна було б побачити в підручнику фізіології, діаграми, які показують, як один гормон або цитокінів, або рівень електроліту або деякі інші речовини, негативно впливає на виробництво і рівень інший. Вони зазвичай утворюють петлі зворотного зв'язку; прикладів може бути, що тиреотропного гормону (ТТГ) проводиться у відповідь на низький рівень тиреоїдних гормонів і ТТГ діє на щитовидну залозу виробляти більше гормонів щитовидної залози. Недавні приклади застосування детермінованих моделей до медичної допомоги були розробка комплексних моделей систем сепсис і травми. Фізіологічно більш складний, і більш безпосередньо застосовна до проблем фармакоeкономіки, модель Архімед захворювання використовує дуже складну систему математичного та диференціальних рівнянь в концепції агент-орієнтована модель для представлення декількох обмінних процесів і захворювань, які включають діабет, хвороби серця, а також деяких видів раку. Він був нещодавно використаний для порівняння та оцінки економічної ефективності різних стратегій з профілактики цукрового діабету.

2.2.6 Резюме моделювання типів

Широкий вибір математичного моделювання типів доступних для моделювання представляють хвороби, лікування і витрати. Існує компроміс між складністю модельованого процесу та тип моделі, які повинні бути використані для представлення проблеми. Загалом, найпростіший метод моделювання, точно відповідний компонент завдання відповідно до клінічних експертів достатньо. Наш досвід показує, що більшість проблем можна вирішити за допомогою або простий гілки дерев або вузол рішення або стандартні марківського процесу на основі моделі перехідного стану. У наступному розділі ми покажемо, розробка та аналіз простий гілки і вузли дерева рішень моделі для оцінки клінічної проблемою лікування.

2.3 Приклад

Для ілюстрації сім кроків використані для проведення аналізу рішень, ми будемо використовувати аналіз, проведений Aujesky і співавт. розглядається можливість використання низькомолекулярного гепарину в якості вторинної профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів з раком.

2.3.1 Крок 1: постановка питання

Венозної тромбоемболії часто зустрічається у пацієнтів з раком і несе несприятливий прогноз. Крім того, хворі на рак, які мали епізод венозної тромбоемболії схильні до повторюваним епізодам. У зв'язку з цим ризик рецидиву, тривале застосування антикоагулянтів якості вторинної профілактики була виступають, як правило, протягом 6 місяців або довше. Останні дані показують, що низькомолекулярний гепарин (НМГ) є більш ефективним, ніж варфарин для цієї групи пацієнтів, що призводить до рекомендації для НМГ якості першої лінії терапії в даній клінічній ситуації. Тим не менш, витрати на НМГ та потенційну потребу в будинок престарілих, щоб управляти щоденної підшкірної ін'єкції викликає питання про те, ефективності, накопичений в ході використання НМГ варто його значно збільшилася вартість.

Таким чином, питання це аналіз прагне відповісти: які витрати і вигоди від використання НМГ у порівнянні з варфарином для вторинної профілактики венозної тромбоемболії в онкологічних хворих. У разі аналізу бази, пацієнт когорти був 65 років, на основі Середній вік пацієнтів у дослідженнях, пов'язаних з раком венозної тромбоемболії. Тому що венозна тромбоемболія може повторитися всього життя онкологічних хворих, горизонт життя час було вибрано для аналізу. Тим не менш, тривалість життя онкологічних хворих з венозною тромбоемболією в середньому тільки 1-2 роки, у зв'язку з венозної тромбоемболії собі, висока поширеність раку у пацієнтів з тромбоемболією і вік пацієнта групи.

Цей аналіз прагне інформувати лікарів та політиків про додаткові значення, в широкому сенсі, використання НМГ у порівнянні з використанням варфарину. Для вирішення оформлена в цій моді, вартість і ефективність метрики повинно бути всеосяжним та узагальненню наскільки це можливо. Маючи це на увазі, аналіз взяли зору суспільства, де витрати включають в себе як прямі медичні витрати і витрати на пошук і отримання допомоги, і використовували тривалість життя і якість життя з поправкою на тривалість ефективності заходів.

Рисунок 2.5 Основна схема прийняття рішень для низькомолекулярного гепарину в якості вторинної профілактики раку викликаного тромбоемболією. Відтворюється з дозволу.

2.3.2 Крок 2: Структурування Клінічні проблеми

Модель дерева рішень була обрана, щоб зобразити цю проблему, заснований на відносно короткий часовий горизонт моделі і концентрація на результатах, пов'язаних з венозною тромбоемболією і його лікуванні. Якщо більш тривалий період часу або більш результати були зобов'язані адекватно моделювати проблеми, інша модель структури, такі, як марківського процесу, можна було б використовувати. Модель дерева рішень показаний на малюнку 2.5. Ця модель передбачає, що всі події, які не пов'язані з венозної тромбоемболії або її лікування не впливає на вибір між НМГ та варфарином.

У дереві рішень, квадратний вузол на лівому зображує рішення використовувати або НМГ або варфарин. Циркуляр вузлах зображують шанс вузли, де відбуваються події, в залежності від їх ймовірності. Всі пацієнти знаходяться в небезпеці для ранніх ускладнень, ймовірності яких різняться в залежності від вибору лікування. Пацієнти, які пережили перші 6 місяців після епізоду венозного тромбозу схильні до ризику подальших ускладнень. Трикутних вузлів на право представляти витрат і показників ефективності, пов'язаних з цим особливий шлях через модель. Крім того, модель припускає, що пацієнти, які страждають геморагічного інсульту була антикоагулянти постійно припинена, і лише перехідним переривання антикоагулянтів з noncerebral кровотеча, і що другий епізод венозної тромбоемболії в результаті постійного нижньої порожнистої вени розміщення фільтра.

2.3.3 Крок 3: Оцінка ймовірності

Ймовірності для моделі були отримані з різних джерел. Великих клінічних випробувань онкологічних хворих з венозної тромбоемболії представили дані про смертність, рецидивуючі тромбоемболії та кровотеч, пов'язаних з НМГ або варфарином використання. Антикоагулянтна пов'язаних внутрішньочерепна кровотеча ціни, яка не може бути надійно оцінена з одного випробування, були отримані з мета-аналіз терапії венозної тромбоемболії в самих різних груп пацієнтів, його базовий варіант значення (9%) змінювалася в широкому діапазоні (5-30%) в аналіз чутливості для врахування можливості більший ризик у хворих на рак. Внутрішньочерепний ризик кровотечі передбачається таким же, або з антикоагулянтної терапії. У моделі, за оцінками, 20% пацієнтів, які отримували НМГ вимагає щоденного догляду додому, а у 50% пацієнтів з тромбозом глибоких вен отримали амбулаторне лікування.

2.3.4 Крок 4: оцінити значення результатів

Модель результати були вартість та ефективність. Дані по США Medicare відшкодування були використані для оцінки витрат на госпіталізацію, відділення швидкої допомоги, лікаря і відвідини будинку пристарілих, лабораторних аналізів і медичних процедур. Антикоагулянтна витрати наркотиків були 2002 середні оптові ціни; базовому варіанті щоденні витрати аптеку за НМГ та варфарину в середньому \$ 48 і \$ 1, відповідно. Витрати, пов'язані з внутрічерепним кровотечею і пізніх ускладнень були отримані з медичних джерел літератури. Оскільки аналіз взяли соціальної точки зору, пацієнт витрат на пошук і отримання допомоги, були включені в аналіз, включаючи пацієнтів транспортні витрати по догляду за візити і антикоагулянтів моніторингу та пацієнта час витрати, пов'язані з триваючою потреби в догляді.

Ефективність вимірювалася як тривалість життя і з поправкою на якість життя. Очікувана тривалість життя оцінювалося за допомогою 6 - і 12-місячних даних про смертність від рандомізованих досліджень вторинної профілактики венозної тромбоемболії в онкологічних хворих і

довгостроковій виживаності дані з когорти дослідження онкологічних хворих з венозної тромбоемболії. Якість поправкою на тривалість життя розраховується шляхом множення значення якості життя утиліти (Patient-фіналів) при хронічних станах здоров'я, тривалості перебування в цих державах. Ці утиліти були отримані з медичної літератури. Крім того, зменшується в корисності від гострих ускладнень були враховані шляхом вирахування днів хвороби, заснований на американському середньому лікарні тривалість перебування даними, з урахуванням якості підсумки тривалість життя.

2.3.5 Крок 5: Проаналізуйте дерева

Усереднення і спинка заднього дерево результати в таблиці 2.2, стратегії НМГ був більш ефективний, ніж варфарин, будь то в плані тривалості життя з поправкою на якість і тривалість життя, також будучи майже в два рази вартість стратегії варфарину. Ефективність відмінності між стратегіями переведені до 24 днів в нескорректированной аналіз тривалості життя або близько 19 з поправкою на якість днів в qualityadjusted тривалість життя. Два додаткових витрат коефіцієнти ефективності привели, тому що дві метрики ефективності були використані, обидва з яких були більш ніж \$ 100.000 в ефективності блоку досвіду.

2.3.6 Крок 6: Перевірка припущення (аналіз чутливості)

Малюнок 2.6 Tornado схема дещо односторонній аналіз чутливості з важливих змінних в низькій молекулярній наприклад гепарин. Відтворюється з дозволу.

У серію односторонніх аналізу чутливості, змінюючи значення параметрів за клінічними правдоподібно діапазонів, індивідуальні варіації з 11 параметрів були знайдені змінити базу результатів випадку на 10% і більше. Ці параметри і додаткові співвідношення економічної ефективності в результаті їх зміни наведені на рисунку 2.6, як торнадо схема, в якій діапазон додаткових витрат і ефективності результатів, які відбуваються при зміні цього параметра відображаються у вигляді горизонтальних смуг розташовані від великого діапазону мірою. Результати були найбільш чутливі до зміни параметрів у верхній частині малюнка, низькі значення для ранньої смертності з варфарином або високі значення для ранньої смертності НМГ викликало НМГ стратегії будуть домінувати, тобто коштують дорожче і менш ефективні, ніж варфарин стратегії. Зміни окремих параметрів не викликає вартості QALY отримав за НМГ стратегії впасти нижче \$ 50.000. Однак, коли одночасно варіюючи і ранньої смертності в зв'язку з НМГ та варфарину в двосторонній аналіз чутливості вартості QALY отримав була <\$ 50.000, якщо смертність відмінності між двома агентами були > 8%. НМГ вартості стратегія <\$ 100,000 / QALY отримав, якщо утиліта для варфарину

був <0,93, добова вартість аптеку за НМГ була <41 \$, або якщо рано різниця смертності між агентами було > 3%.

Імовірнісний аналіз чутливості також була проведена, де всі чутливі параметри змінювалися одночасно за відділами 1000 разів. У цьому аналізі, варфарин був схвалений в 97% моделей ітерацій, якщо соціальні готовність населення платити за поріг був \$ 50,000 / QALY, або в 72%, коли поріг був \$ 100,000 / QALY отримав.

2.3.7 Крок 7: інтерпретувати результати

Результати цього аналізу показали, що лікування НМГ в онкологічних пацієнтів з історією розвитку венозної тромбоемболії є відносно дорогим, у порівнянні з терапією варфарином, при цьому прибутку в ефективності і зниження витрат, пов'язаних з меншим ранніх ускладнень з НМГ компенсується його набагато більш високі витрати аптеки. Ці результати були відносно стійкими в аналіз чутливості, коли параметри були різні індивідуально і колективно над клінічним розумних межах. Ключовим виключення було, коли вартість НМГ змінювалася; цей агент став більш економічно доцільним, коли його добова вартість була в межах від \$ 40 або менше. Цікаво, що в багатьох інших країнах, крім США, НМГ витрати значно нижче цього діапазону (\$ 10-13 в день в Європі та Канаді).

Таким чином, ми можемо укласти, що НМГ для вторинної профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів раку США коштує дорого, ставлячи під питання, чи є документально поліпшення результатів варто на додану вартість. Тим не менше, додав рахунок нових втручання в чому ґрунтується на вартості самого агента, що робить НМГ набагато більш економічно обґрунтовані стратегії, коли (і де) він коштує дешевше.

4.1 Маркова моделювання в процесі прийняття аналіз

Фармакоеконічних проблема атакували, використовуючи формальний процес, який починається з побудови математичної моделі. У цій книзі ряд фармакоеконічних конструкцій представлені, починаючи від електронних таблиць для складних чисельних наближень до безперервним моделям відсіку. За більш ніж 40 років дерево рішень були найбільш поширений і простий формалізм, включаючи вибори, швидше за все, і результати. Модельер ремесла дерево, яке представляє найближчі події в рамках популяції або когорти, як структури, і спроби збалансувати реалізм і супутні труднощі з простотою. У завданнях, які призводять до довгострокових відмінності в результатах, рішення моделі повинні мати певний часовий горизонт, до якого подій характеризується явним. На горизонті майбутнього здоров'я когорти повинні бути підведені і в середньому в "подальших прогноз.« Для проблем, пов'язаних з кількістю і якістю життя, де майбутнє природної історії добре характеризується, методи, такі як зниження Експоненційне наближення тривалість життя або диференціальних рівнянь може бути використаний для створення результаті заходів. Життя таблиці можуть бути використані безпосередньо, або результати клінічних

випробувань можуть бути прийняті для отримання відповідних значень. Витрати у вирішенні дерев, як правило, об'єднуються, валиться істотні внутрішні зміни в єдиній грошовій оцінці.

Більшість фармакоекономічних проблеми менш піддаються ці загалення методів. Зокрема, клінічні сценарії, які пов'язані з ризиком, що триває протягом довгого часу, конкуруючих ризиків, які відбуваються з різною швидкістю, або витрати, які повинні бути оцінені поступово привести або швидко розгалуження рішень дерев або обрізка нереально можливих результатів для простоти. У цих випадках більш складна математична модель використовується для опису природної історії проблеми та її лікування. Dasbach, ElBasha, і Insinga відгуки типи моделей, які в папіломи людини (ВПЛ) вакцинації проблеми, і визначені когорти, динаміки чисельності населення, а також гібридні підходи. У цій главі розглядаються фармакоекономічного моделювання когорти використанням відносно простої ймовірнісної характеристикою природної історії, який може замінити за результат вузлі дерева рішень. Бек і Паукер ввів марківського процесу в якості рішення для природної задачі моделювання історію в 1983 році, спираючись на свою і чужу роботу з стохастичних моделей за останні 6 лет4 В ході подальших 25 років, понад 1000 статей цитується безпосередньо або цей папір або підручник, опублікованій десять років потому, і більш ніж 1700 записів у PubMed можна отримати за допомогою (Марков рішення моделі) або (Марков економічної ефективності) як критерій пошуку. У цій главі буде визначити модель марківського процесу за своїми властивостями і проілюструвати його використання в фармакоекономіки, досліджуючи спрощену вакцинації проти ВПЛ приклад.

4.2 Процес Markov і ймовірності переходів

4.2.1 випадкових процесів

Марківського процесу являє собою особливий тип стохастичної моделі. Стохастичний процес є математична система, яка розвивається в часі з деяким елементом невизначеності. Це контрастує з детермінованої системи, в якій модель і її параметри визначають результати повністю. Найпростіший приклад стохастичного процесу монети гортати. Якщо справедлива монета перекинувся кілька разів, і запис результату зберігаються (H = "голови", T = "хвості"), послідовність таких як HTHHTTTHTHTHTHTHTHTHTHTTTT можуть виникнути. На кожен кидок (або суду), або T або H приведе з однаковою ймовірністю одній половині. Dice прокатки є ще одним прикладом цього типу стохастичної системи, відомої як незалежний експеримент суду. Кожна панель або крену не залежить від усіх, що прийшли раніше, тому що кістки і монети не мають пам'яті до результату. Незалежні дослідження були вивчені і описані протягом майже 3 століття.

4.2.2 марківські процеси

Марківського процесу розслабляє це припущення небагато. У моделі Маркова ймовірність того, що судовий розгляд результат варіюється залежно

від поточного результату (як правило, відомі як «держава»). Андрій Андрійович Марков, російський математик, спочатку характеризується такими процесами в першому десятилітті 20-го століття. Це легко побачити, як ця модель працює через простий приклад. Розглянемо клерка, який присвоює реєстраційні форми до трьох рецензентів: Ларрі, Морін, і Нелл. Секретар призначається графіки для цих читачів, що використовують своєрідним методом. Якщо остання схема була дана Ларрі, чиновник присвоює поточний Ларрі, Морін, або Нелл з однаковою ймовірністю. Морін ніколи не отримує дві карти підряд, після Морін, секретар призначається наступна схема Ларрі з ймовірністю $1/4$ і Нелл три чверті. Після Нелл отримує графік, наступній діаграмі йде до Ларрі з ймовірністю половина, і Нелл і Морін один квартал. Таким чином, з моменту останнього призначення (Larry, Морін, або Nell) повинні бути відомі для визначення ймовірності поточного завдання.

4.2.2.1 перехідних ймовірностей

Таблиця 4.1 показує, що це поведінка як матрицю ймовірностей переходу. Кожна комірка таблиці 4.1 показує ймовірність графіка призначаються на рецензент названий в голові колони, якщо останній графік був призначений рецензент названий в голові рядки. Пхп матриці ймовірностей матриці, якщо кожний рядок елемента неотрицательна, і кожен рядок підводить до 1. Оскільки заголовки рядків і стовпців відносяться до станів процесу, Таблиця 4.1 являє собою особливу форму матриці ймовірностей-матриці ймовірності переходу.

Це стохастичної моделі відрізняється від незалежних випробувань, тому що марківського властивості: розподіл ймовірностей майбутніх станів випадкового процесу залежить від поточного стану (і тільки на поточний стан, а не до природної історії). Тобто, не потрібно знати, що сталося з плануванням і в минулому, тільки той, хто зовсім недавно був призначений на діаграмі. Наприклад, якщо Ларрі отримав останній відгук, наступний буде призначений на будь-який з трьох читачів з однаковою ймовірністю.

4.2.2.2 Робота з матрицею ймовірностей переходу

Марківського властивості приводить до деяких цікавих результатів. Яка ймовірність того, що, якщо Морін призначається пацієнту, що Морін отримає пацієнт після наступного? Це може бути розрахована наступним чином:

Після Морін, ймовірність Ларрі є одним кварталом і Нелл три чверті. Після Ларрі ймовірність Морін на третину, а після Нелл це один квартал. Таким чином, вірогідність того, Морін-(будь-який)-Морін дорівнює одній чверті $\times 1/3 + 3/4 \times 1/4$, або 0,271. Повна таблиця ймовірностей в двох завдань після того, як один відомий показано в Таблиці 4.2. Ця таблиця отриманих за допомогою множення матриць, розглядаючи таблицю 4.1 як матрицю 3×3 і помноживши його на себе (Множення матриць може бути переглянутий у будь-який елементарний підручник з ймовірності або кінцевої

математики, або, по крайній http://en.wikipedia.org/wiki/Matrix_multiplication). Відзначимо, що ймовірність Морін збирається Морін в двох кроках знаходиться у відповідній комірці таблиці 4.2.

Цей процес може бути продовжений, оскільки Таблиця 4.2 також ймовірність матриця, в тому, що вся сума рядків 1. У самому справі, після ще двох множень таблиці 4.1, матриця представлена в таблиці 4.3.

Ймовірності в кожному рядку сходяться, і на сьомий циклу, після відомого призначення матриці ймовірностей показано в таблиці 4.4. Це також матриці ймовірностей, з усіма рядки ідентичні, і вона має простий інтерпретації. Сім або більше діаграм після відомого призначення, ймовірність того, що наступний перегляд графіка піде Ларрі 0,380 до 0,225 Морін і Нелл 0,394. Або, якщо хтось спостерігає клерком в будь-яке випадкове час, ймовірність того, що наступна діаграма збирається Ларрі 0,380, і т.д. Це граничний Маркова матриця, або стаціонарного стану процесу. Даний планувальник, незважаючи на своєрідний поведінки, дає трохи менше 40% від графіків кожного Ларрі і Нелл з плином часу, і присвоює Морін тільки 22,5%.

4.2.3 Поглинаючі марковські моделі

Приклад діаграми огляду відомий як регулярної ланцюга Маркова. Ймовірності переходу є постійними, а залежать тільки від стану процесу. Будь-яка держава може бути досягнуто з будь-якого іншого держави, хоча і не обов'язково в один крок (наприклад, Морін не може бути відразу ж за Морін, але може в двох або більше циклів). Регулярні ланцюга сходяться до граничного набір ймовірностей. Інші основні категорії марковських моделей поглинає. У цих системах процес має стан, який можна ввести в кінцеве безліч ходів, з будь-якого іншого держави, але від якого не можливо рух. Як тільки процес входить в поглинальний стан, він завершує (тобто залишається в цьому стані назавжди). Аналогія з клінічної моделі прийняття рішень очевидна, що поглинають Марковська модель має стан рівносильно смерті в клінічній проблемою.

4.2.3.1 Поведінка поглинаючих моделі

Це показано на малюнку 4.1, спрощена три стани поглинаючих клінічної моделі Маркова. У клінічній моделлю поняття часу виникає природним чином. Припустимо, що клінічний процес моделюється, де остаточне прогресування захворювання можливо, і смерть часто настає від прогресуючого захворювання. У будь-який даний місяць пацієнт може перебувати в стані Здоров'я, показаний у верхньому лівому малюнку 4.1, Хворобливий стан в правому верхньому куті, або Смерть в нижній центру. Якщо в стані Здоров'я, найбільш імовірним результатом для пацієнта в тому, що він або вона залишиться і на наступний місяць, а поруч знаходиться ще в

стані Здоров'я. Крім того, пацієнт може стати хворим і увійти в Хворобливий стан, або померти і перейти до стану Смерть. Якщо пацієнт в Хворобливому стані, швидше за все, залишатися в цьому стані, але також може померти від хвороби, імовірно на більшою ймовірністю, ніж стати Здоровим. Існує також дуже невелика ймовірність повернення до стану Здоров'я.

Малюнок 4.1 Проста три стани поглинаючою марківської моделі.

Можливо матриці ймовірності переходу для даної моделі представлена в таблиці 4.5. У верхньому рядку Здоров'я пацієнт залишається таким з ймовірністю 80%, має 15% шансів мати прогресуюче захворювання за один цикл, і 5% шансів померти в циклі. Хворий з прогресуючою хворобою показаний з 2% шанс на повернення до стану Здоров'я, 28% шансів померти протягом 1 місяця, а решта (70%), проживаючих в стані Хвороба. Звичайно, мертвий стан є абсолютним і не може змінюватися, відбивається 100% шанс залишитися Мертвим.

Таблиця 4.5 представляє собою матрицю ймовірностей, тому він може бути помножена, як і в попередньому прикладі. Після двох циклів матриці представлений в таблиці 4.6.

Таким чином, після двох циклів марківського процесу, той, хто почав у стані Здоров'я має трохи менше, ніж дві третини шансів перебування здоровим, і 22,5% шансів мати прогресуюче захворювання.

| Здоров'я | Хвороба | Смерть |
|----------|---------|--------|
| 0.124 | 0.126 | 0.750 |

Значить, хтось, починаючи також має 75% шансів бути мертвий протягом 10 циклів, а з решти 25%, приблизно рівні шанси бути добре або мають прогресуюче захворювання. Ця матриця сходиться повільно, тому що про помірної ймовірності смерті протягом одного циклу, але в підсумку ця матриця буде в кінцевому підсумку у вигляді набору рядків:

| | | |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 1 |
|---|---|---|

Кожен в цьому процесі кінці кінців помирає.

Клінічні марковських моделей пропонують цікаві ідеї в природну історію процесу. Якщо у верхньому рядку матриці переходу приймається в кожному циклі і графіку, малюнку 4.2 результати.

Малюнок 4.2 поглинаючих ланцюгів Маркова природної історії.

Цей графік може бути інтерпретовано як доля когорти пацієнтів починають з Здоров'я. Склад Здоров'я може швидко зменшується, так як попереду переходів в прогресивної і Мертве придушити назад перехід від прогресивного до добре. Прогресивний хворобливий стан росте на перший, так як він збирає пацієнти переходять від Здоров'я, але незабаром переходить

в Смерть, які, звичайно, є постійними, тому стан втрачає членів. Піки стану Хвороба в циклі 4, з 25,6% когорти. Мертвий стан насправді сигмовидної (S-подібна) крива, зростання помірно протягом декількох циклів, тому що більшість людей Здорові, але як тільки 28% смертності від прогресивного хворобливого стану вступає в силу, крива стає крутіше. Нарешті, вирівнюється, як кілька людей залишаються живими. Цей графік є типовим поглинати моделі марківського процесу.

4.2.3.2 Використання поглинаючою марківської моделі в Клінічний аналіз рішень

Формалізм Маркова може замінити результат у типовому дерева рішень. Найпростіший результат структурі тривалості життя. Це природне вираження в моделі когорти Марков: Середня тривалість життя складає сумарний досвід когорти з плином часу. Якщо задати кредит на що знаходиться в стані в кінці циклу, значення кожної державної функції на малюнку 4.2 являє собою ймовірність бути живим в тому, що держава в цьому циклі. На початку процесу, всіх членів когорти знаходяться в Ну стані. У циклі Один (табл. 4,5), 80% як і раніше добре, а 15% мають прогресуюче захворювання, тому когорти випробували б 0,8 середній цикл Ну, і 0,15 циклів в прогресуючим захворюванням. У циклі два (табл. 4,6), 64,3% є Ну а 22,5% мають прогресуюче захворювання. Таким чином, після двох циклів, в когорти досвіду становить 0,8 0,643, або 1,443 циклів Ну і 0,15 0,225, або 0,375 циклів в прогресуючим захворюванням. Підводячи процес над 45 циклів, поки всі знаходяться в мертвому стані, результат 4,262 циклів Ну і 2,630 циклів в Progressive. Таким чином, тривалість життя цієї когорти, переходячи відповідно до матриці ймовірностей у таблиці 4.5, є 6,892 циклів, приблизно 2:1 на Ну порівнянні з прогресуючим захворюванням. Уточнення до цього підхід, що включає корекцію на початкове членство держави, можна знайти в Sonnenberg і Бек.

У той час як традиційний вузол результат присвоюється значення, або в главах 9 і 11 утиліти, Марковська модель використовується для розрахунку вартості шляхом підсумовування скоригованих членів когорти. Для цього на роботу, кожна держава Маркова призначено додатковий утиліта для знаходяться в цьому стані протягом однієї моделі циклу. У наведеному вище прикладі, ну стан може бути присвоєно значення 1, прогресивна держава значення 0,8. Тобто, утиліта для знаходяться в стані прогресивного становить 80% від вартості Ну стану для кожного циклу в ньому. У більшості моделей Мертвого стоїть 0. Додаткові витрати можуть бути застосовані для марковських економічної ефективності або корисності витрат аналізу. Для цього уроку, наприклад, бере на себе витрати, щоб бути в змозі Ну становить \$ 5000 за цикл, а в прогресивній стан \$ 8000 за цикл. Підводячи когорти більше 45 циклів призводить до результатів в таблиці 4.7. Таким чином, в цьому підручнику, наприклад, в когорти може розраховувати на виживання 6,892 циклів, або 6,366 з урахуванням якості циклу, на загальну суму більше \$ 42.000. Ці значення будуть замінювати результатів на термінал вузла

моделі дерева прийняття рішень, і можуть бути використані для вирішення або корисності витрат аналізу.

Альтернативний спосіб використання моделі Маркова для моделювання поведінки когорти пацієнтів, по одному за раз. Цей підхід відомий як аналіз Монте-Карло. Кожен пацієнт починає в початковий стан (ну, в даному прикладі), і в кінці кожного циклу пацієнта рандомізовані в новий стан на основі матриці ймовірностей переходу. Очікувана тривалість життя і якість коректування обробляються як в когорті рішення. Коли пацієнт поступає в мертвому стані, моделювання завершується і новий пацієнт перебуває в черзі. Цей процес повторюється багато разів, і розподіл виживання, з поправкою на якість виживання, а витрати результатів. Сучасні підходи до аналізу Монте-Карло включати розподілу ймовірностей на ймовірності переходу, з тим щоб статистичні показники, такі як середнє і дисперсія не визначена.

Два удосконалення моделі Маркова надавати формалізм більш реалістичним для клінічних досліджень, обидва пов'язані з додаванням елемента часу. По-перше, хоча марківського властивості не вимагається пам'ять до стану, можна накласти функцією часу на ймовірність переходу. Найбільш очевидним прикладом цього є ризик смерті, яка піднімається з плином часу незалежно від інших клінічних умовах. Це можуть бути оброблені в моделі Маркова, змінюючи ймовірність переходу до страти за допомогою функції: під час прикладі підручника можуть бути включені в $p(\text{ж} \rightarrow \text{Dead}) = 0,05 + G(\text{вік})$, де G являє Гомперц смертності function⁹ або інший добре характеризується актуарної моделі.

По-друге, стандартна практика у вирішенні моделювання знижки майбутніх витрат і вигод включити неприйняття ризику і зниження вартості активів і подій в майбутньому. Дисконтування (див. главу 10) можуть бути включені в моделі Маркова просто як ще одну функцію, яка може змінити (наприклад, зменшення) залежать від стану додаткових утиліт.

Спроценf модель прогресування від легкого CIN 1 в інвазивний рак шийки матки або відновлення до нормального життя. Ця модель і її супутніх даних взяті з Goldie та співавт. вивчення витрат і прогнозованих переваг вакцини проти ВПЛ (2004), до якої ми відсилаємо читача за повну модель і аналіз ефективності витрат. У цій главі моделі і даних спрощується на користь дидактичної цінності.

Стійкі ВПЛ-інфекції, CIN 1, CIN 2,3, інвазивний рак шийки СА, і смерть. Для ясності, стрілки від держави самі не був складений, і кілька рідкісних переходів і не смертей від раку, також опускаються. На малюнку зображені таким чином, головні переходи в моделі. Найбільший державно-перехідний стан від CIN 1 ВПЛ. Основним 1-річного циклу ймовірність переходу матриці для 35-річної жінки представлені в таблиці 4.8. У цій таблиці базового або сприятливого оцінками, від Goldie та співавт. використовуються.

Зауважимо, що з CIN 1, швидше за все, перехід до ВПЛ, хоча залишилися в CIN 1, також часті. Рак шийки матки (CVX CA) досягається

тільки з CIN 2,3 і має річний ризик смерті в 3,5%. Якщо ця таблиця була використана як зображено, як добре і мертві будуть поглинати Маркова держави. Таким чином, залежних від часу загальний ризик смерті населення повинні бути додані. У 35, щорічний ризик смерті становить 0,17%, піднявшись щорічно відповідно до Гомперц експоненційної функцією. На 84, ризик смерті на 10%. Таблиця 4.9 показує досвід, накопичений за 10 років 10000 жінок у віці від 35 до CIN 1, в залежності від моделі Маркова із зростанням загальної смертності. В 1 рік багато жінок також мають постійний або ВПЛ; ніхто не має рак шийки матки, так як модель змушує перехід до CIN 2,3 заздалегідь. CVX SA починає з'являтися при 37 і піднімається повільно.

За розрахунковий термін служби, моделі Маркова дає ймовірність знаходження в кожному стані, як показано на малюнку 4.4. Ну когорти швидко піднімається і падає повільно, як природна смертність зростає з плином часу. Ну і мертвих когорти показує типову сигмовидної функції. CIN 2,3 піку у віці 40 років, в той час як CVX піки Каліфорнія у віці 60 років (149 поширених випадків). Це пов'язано з відносно невеликою надлишковою смертності CVX SA, та структурні допущення в моделі Маркова на малюнку 4.3, який має пацієнт залишається в стані CVX SA до смерті. Нових випадків раку шийки пік раку у віці 41 року. Можна було б розширити модель, включивши відображає стан довгострокового виживання від раку шийки матки, але це вимагало б відслідковувати, як довго кожен член когорти мали діагноз раку. Моделювання програмного забезпечення може справитися з такими проблемами, але стохастичний процес стає напівмарковських модель з супутніми складності.

У середньому по когорті пацієнтів з CIN 1 в цій моделі може прожити 1,63 років в такому стані, 33 років добре, 3,56 років з постійним ВПЛ, 3 роки з CIN 2,3 і 0,55 років з CVX SA. Звичайно, жоден пацієнт має саме цей досвід. Моделювання методом Монте-Карло 10000 пацієнтів показує, що середнє число випадків захворювання на рак в цій когорті 356, з 95% моделювання в діапазоні між 335 і 378.

Аналіз чутливості може бути проведений на ймовірності марковської перехідною економікою, і сучасне програмне забезпечення легко підтримує цю ідею. Пов'язаний аналіз чутливості, рухаючись оцінки ймовірності до верхнього кінця (в гіршому випадку) їх діапазонів, породжує результати наведені в таблиці 4.11. У цьому формулюванні переходу від CIN CIN 1 до 2,3 набагато вище, 5-річна виживаність від CVX SA становить 63% в порівнянні з базовим рівнем 84%, і перехід від CIN раком в два рази. Монте-Карло аналіз показує середнє 1147 інвазивного раку (95% діапазону 1126 до 1161).

Голді із співавт. З більш повним Маркова формулювання містить у собі коректування на якість, ефект екранізування, і основний акцент на ролі вакцинації для запобігання стійкі ВПЛ і в результаті CIN і вниз за течією наслідків. Вона також має обширний вартість моделі. У наступних розділах у цьому тексті буде показано, як витрати і структурних заходів може змінити

Маркова та інших моделей стохастичних для створення складних аналізів фармакоеконімічних проблем.