

**Кошечкин Константин Александрович**

**Методология цифровой трансформации регистрационной экспертизы лекарственных средств как этапа жизненного цикла**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

14.04.03 – Организация фармацевтического дела

**Автореферат**

на соискание ученой степени  
доктора фармацевтических наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор **Свистунов Андрей Алексеевич**

**Официальные оппоненты:**

**Зарубина Татьяна Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра медицинской кибернетики и информатики, заведующая кафедрой

**Сереброва Светлана Юрьевна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, центр клинической фармакологии, отдел взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии, главный аналитик

**Лаврентьева Лариса Ивановна**, доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, фармацевтический факультет, кафедра управления и экономики фармации, декан, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» января 2022 г. в 14.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Дроздов Владимир Николаевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Непрерывная разработка новых, все более совершенных и рациональных принципов и безопасных методов лечения и профилактики заболеваний сопровождается неизбежным усложнением регуляторных требований к информации о лекарственных препаратах (далее ЛП) и лекарственных средствах (далее ЛС) в их основе на всех этапах их «жизненного цикла» – от фармакологической и фармацевтической разработки до их ухода с рынка и утилизации.

Все критически важные этапы этого «жизненного цикла» за последние годы стали сопровождаться во всех странах мира обязательным проведением научной экспертизы качества и отношения пользы и риска, определяющей возможность дальнейшего обращения ЛП.

Регламентация научной экспертизы в настоящее время заключается в разработке основ государственного управления обращением лекарственных средств в условиях рыночных отношений и основывается на непрерывной разработке новых информационных технологий. Это приводит к новым вызовам для всех участников сферы обращения ЛС, а также к изменениям требований по учету и прослеживаемости информации о ЛП на всех этапах их обращения. Одной из ключевых проблем, является сохраняющаяся до второго десятилетия 21-го века крайняя разнородность данных, описывающих ЛП, в информационных системах (далее ИС) субъектов их обращения.

Представление данных о ЛП в цифровой форме при проведении научной экспертизы позволяет трансформировать и интенсифицировать все последующие стадии их жизненного цикла. Внедрение электронных форматов регистрационных досье позволяет также проводить экспертизу ЛП в ускоренном режиме, что обеспечивает своевременность доступа пациентов к новым медицинским технологиям. Например, регистрация ЛП, предназначенных для применения в чрезвычайных обстоятельствах, может быть сокращена до 20 рабочих дней. Данный порядок успешно применен в России в 2020 г. при регистрации вакцин для профилактики и ЛП для лечения COVID-19.

Для эффективного продвижения ЛП по этапам его жизненного цикла актуальны целостные подходы к совершенствованию процессов вывода на фармацевтический рынок новой продукции. Эти процессы должны быть направлены на ускорение разработки, снижение расходов и рисков и повышение качества фармацевтической продукции, что обеспечит непрерывность жизненного цикла ЛС и лекарственную безопасность страны.

Поскольку потребители ЛС не всегда могут объективно и полностью оценить все их базовые свойства, эта оценка во всех странах мира является средой с высокой степенью государственной регуляции.

В связи с этим фундаментальную важность представляет разработка, совершенствование и соблюдение регуляторных требований и норм.

С учетом изложенного, ключевым из значимых и целостных подходов к совершенствованию организации регуляторных и бизнес-процессов в рамках жизненного цикла фармацевтической продукции в настоящее время является внедрение цифровых решений.

Данные преобразования представляют собой новый подход к трансформации отрасли в целом для управления продукцией и соответствующей информацией на предприятиях.

Цифровая трансформация позволит повысить доступность ЛП на фармацевтическом рынке, обеспечить более высокий уровень соответствия нормативным регуляторным требованиям и повысить медицинскую эффективность и социальную значимость инновационной разработки в сфере обращения ЛС при одновременном снижении финансовых и временных затрат.

Цифровая трансформация значительно упрощает и ускоряет процессы информационного обмена участников сферы обращения ЛС и повышает удобство работы.

Таким образом, создание и развитие методологии цифрового сопровождения жизненного цикла ЛС представляет собой актуальную научную задачу, решение которой имеет важное значение как для фармацевтической отрасли, так и для системы здравоохранения страны в целом.

### **Степень разработанности темы исследования**

Можно констатировать наличие интереса ученых и специалистов к исследованию возможностей применения цифровых решений для оптимизации отдельных бизнес-процессов в рамках жизненного цикла ЛС.

При этом работы, формирующие целостную методологию и направленные на интеграцию цифровых данных, практически отсутствуют.

Разработкой отдельных направлений по цифровому обеспечению в сфере обращения ЛС занимались такие отечественные ученые как: Кобзарь Л.В., Стародубов В.И., Зарубина Т.В., Лебедев Г.С., Яворский А.Н., Вышковский Г.Л., Глембоцкая Г.Т., Преферанский Н.Г., Ягудина Р.И. и другие специалисты в области фармакологии, фармации и компьютерных технологий. Возможность применения информационных технологий для широкого спектра задач в фармакологии показаны в работах Поройкова В.В.

За последние 10–15 лет зарубежными учеными показана возможность применения цифровых технологий как способа обеспечить безопасное управление базами данных (далее БД) участников сферы обращения ЛС.

Например, Maskey Т.К. показано, что технология «блокчейн»<sup>1</sup>, основанная на криптографических алгоритмах, может позволить исключить попадание контрафактной продукции на рынок. Tseng J.H. описана возможность управления циклом поставок ЛП с использованием блокчейн системы.

На смену дорогостоящим клиническим исследованиям рассматривается возможность использования в определенных случаях сведений из реальной медицинской практики, собранных при помощи электронных медицинских записей.

Внедрение цифровых систем в сфере обращения ЛС может рассматриваться как переход к CALS/PLM–технологиям (CALS сокр. от англ. Continuous Acquisition and Life Cycle Support, в пер. с англ. непрерывная информационная поддержка поставок и жизненного цикла, PLM сокр. от англ. Product Lifecycle Management, в пер. с англ. управлении жизненным циклом).

Также показано, что для объединения цифровых данных от всех участников сферы обращения ЛС необходимо формирование единого цифрового информационного пространства на основе использования современных информационных технологий (далее ИТ).

Работы по созданию такой системы в России как на федеральном уровне, так и в отдельных регионах велись еще в конце 20 века. Единый городской классификатор ЛС, Единая информационно-поисковая система Госинспекции Минздрава России, Всесоюзная система научно-технической информации Советского Союза описаны в работах Попович Л.Д., Панюшина Р.Ю., Короткевича Л.С.

На уровне государственных органов управления попытки построения системы единого цифрового информационного пространства в сфере обращения ЛС предпринимались, например, в г. Москва. Так, комитетом фармации при правительстве Москвы в 1996 году был принят ряд постановлений по созданию Единой сети фармацевтической информации Москвы (Тельнова Е.А., Лактионов А.В.).

Также описаны работы, проводившиеся позднее в 2002 году в Санкт-Петербурге, где изучалась возможность создания и функционирования единого цифрового информационного пространства в сфере обращения ЛС (Сидоренко Д.Н., Мироненкова Ж.В.).

Однако в настоящий момент цифровой системы, объединяющей все основные этапы жизненного цикла ЛС, в нашей стране концептуально не разработано и не реализовано. Работ по формированию методологии цифрового сопровождения начальных этапов жизненного цикла ЛС (в том числе регистрационной экспертизы) не проводилось.

---

<sup>1</sup> Блокчейн - частный случай распределенного реестра, он может существовать без центрального управления или управляющего сервера, а качество данных в блокчейне обеспечивается репликацией базы данных и доверием, основанном на вычислениях.

## Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования заключалась в разработке и внедрении на различных уровнях сферы обращения ЛС научно-методологических и целевых практических положений и методик (технологий) цифровой трансформации информационного сопровождения на примере регистрационной экспертизы ЛС как этапа их жизненного цикла.

Для реализации поставленной цели были сформулированы и запланированы к последовательному поэтапному решению следующие задачи:

1. Провести контент-анализ данных научной литературы о структуре жизненного цикла ЛС, а также информационных систем, которые могут быть применены для его сопровождения.

2. Выполнить логико-семантический анализ и декомпозицию понятий «цифровая трансформация» и «информационное сопровождение» применительно к жизненному циклу ЛС.

3. Сформировать и апробировать актуальную методологию цифровой трансформации жизненного цикла ЛС и формирования единого цифрового информационного пространства в сфере обращения ЛС на этапе регистрационной экспертизы.

4. Разработать и внедрить структуру интегрированной системы формирования и экспертизы сведений досье ЛС на основе цифровых технологий.

5. Предложить модель и разработать программу применения цифровых технологий для обеспечения работы Единого реестра ЛС в странах ЕАЭС.

6. Разработать и апробировать методику функционально-экономического ранжирования цифровых систем, применяемых для цифрового сопровождения жизненного цикла ЛС.

7. Провести математико-статистический анализ показателей экспертизы и регистрации ЛП и подтвердить эффективность внедрения цифровых технологий.

8. Выполнить моделирование цифровой трансформации процесса формирования досье ЛС на стадиях его жизненного цикла и апробировать в практическом применении.

9. Сформулировать методический подход и разработать программу применения систем на основе технологии машинного обучения и искусственных нейронных сетей (далее ИНС) для целей совершенствования лекарственного обеспечения (далее ЛО) с учетом специфики, связанной с регистрационной экспертизой ЛП.

10. Сформулировать методический подход и подтвердить его эффективность на основе анализа данных и применения CALS/PLM-технологий<sup>2</sup> на примере экспертного учреждения в сфере обращения лекарственных средств.

---

<sup>2</sup> CALS – Continuous Acquisition and Life cycle Support, в пер. с англ. непрерывная информационная поддержка поставок и жизненного цикла. PLM – Product Lifecycle Management, в пер. с англ. управлении жизненным циклом

11. Сформулировать методический подход и апробировать применение систем управления лабораторной информацией (далее ЛИМС) и управления хроматографическим оборудованием для совершенствования процесса регистрационной экспертизы ЛС.

12. Подготовить и внедрить пакет учебно-методических материалов для студентов медицинских и фармацевтических вузов, а также для слушателей курсов постдипломного образования по информационному сопровождению жизненного цикла ЛС, внедрению систем автоматизации, созданию систем электронного документооборота (далее СЭД).

### **Научная новизна исследования**

В рамках выполнения данной работы впервые разработан и внедрен комплекс организационных технологий цифрового характера (электронные программы и ресурсы) для оптимизации и совершенствования процессов регистрационной экспертизы ЛС в России и странах Евразийского экономического союза (далее ЕАЭС).

По результатам проведенного метаанализа и систематического анализа впервые разработана холистическая, целостная методология информационного сопровождения субъектов сферы обращения лекарственных средств на основе цифровых данных (разработка программного обеспечения и методология его интеграции).

Создана высокоуровневая структура интегрированной системы на основе технологии распределенного реестра<sup>3</sup> в рамках функциональной парадигмы формирования сведений досье ЛС с учетом государственной экспертизы и последующего совершенствования формулярной системы лекарственных средств.

Проанализированы возможности и технологическая реализация систем на базе искусственного интеллекта (далее – ИИ) в рамках цифровой трансформации подходов к обработке фармацевтической информации и предложены пути внедрения для участников сферы обращения ЛС.

Проведено моделирование работы Единого реестра лекарственных средств ЕАЭС как элемента формулярной системы лекарственных средств с учетом возможности применения технологии блокчейн в качестве основы технологической реализации системы.

Описаны и систематизированы характерные особенности цифрового сопровождения стадий жизненного цикла ЛС, значимые для формирования единого цифрового информационного пространства в сфере обращения ЛС.

---

<sup>3</sup> Распределенный реестр – это база данных, которая распределена между несколькими сетевыми узлами или вычислительными устройствами. Каждый узел получает данные из других узлов и хранит полную копию реестра. Обновления узлов происходят независимо друг от друга.

Сформирован методический подход применения ЛИМС для совершенствования процессов экспертизы ЛС путем цифровой трансформации бизнес-процессов участников сферы обращения ЛС.

Впервые обоснован прогностический алгоритм оценки эффективности внедрения цифровых ИС в субъектах сферы обращения ЛС, позволяющий гностически управлять (на основе достоверных знаний) процессом цифровой трансформации.

Предложен и обоснован методический подход к повышению эффективности субъектов сферы обращения ЛС на основе анализа данных и применения CALS/PLM-технологий за счет пересмотра бизнес-процессов на примере внедрения программного обеспечения в работу экспертного учреждения в сфере обращения лекарственных средств.

Впервые построена и апробирована когнитивная структурно-логическая модель цифровой трансформации процесса формирования досье ЛП на стадиях его жизненного цикла.

В рамках проведения анализа рынка лекарственных средств проведен математико-статистический анализ показателей экспертизы и регистрации ЛП и подтверждена эффективность внедрения цифровых технологий. Проведен анализ доступности генотерапевтических лекарственных препаратов на основе данных цифровых информационных систем как пример мониторинга доступности лекарственного обеспечения для населения.

Проведено исследование возможности использования машинного обучения и искусственных нейронных сетей для мониторинга ассортимента лекарственных препаратов. Впервые построена когнитивная структурно-логическая модель цифровой трансформации процесса формирования досье лекарственного средства на стадиях его жизненного цикла.

Формализован понятийный аппарат для описания процессов цифровой трансформации и информационного сопровождения жизненного цикла ЛС в соответствии с терминологией, принятой в настоящее время в мировой практике.

Разработаны, зарегистрированы, запатентованы, апробированы и внедрены оригинальные цифровые компьютерные программы по основным направлениям разрабатываемой тематики.

Подготовлен учебник «Фармацевтическое информирование» и курс лекций по цифровому сопровождению жизненного цикла ЛС для студентов фармацевтических и медицинских факультетов высших учебных заведений.

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

Теоретическая значимость работы заключается в создании научно-обоснованных методик принятия решений по оценке доступных цифровых технологий для автоматизации деятельности участников сферы обращения ЛС в разработке и формулировании предложений по оптимизации принципов информационного обмена цифровыми данными в сфере обращения ЛС.



Практическая значимость работы заключается в разработке, апробации и внедрении новых ИТ в деятельность субъектов сферы обращения ЛС, в том числе на уровне проведения государственной экспертизы ЛС.

Результаты работы по созданию и внедрению новых ИТ отражены и зафиксированы в качестве объектов интеллектуальной собственности в виде 13 авторских свидетельств на программы, программные комплексы, информационные системы и базы данных.

Материалы работы внедрены в учебный процесс кафедры Информационных и интернет технологий Института цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и используются в материалах лекций, семинаров и практических занятий курса «ИТ-технологии и e-health: планирование, реализация и менеджмент» в рамках дисциплины «Медицина будущего» (Утвержден в рабочей программе дисциплины). Разработан образовательный курс «Цифровая фармацевтика».

### **Методология и методы исследования**

В процессе исследования использовались системный, концептуальный, процессный и ситуационный подходы, методы исторического, маркетингового, структурно-функционального, логического, сравнительного, графоаналитического анализа, математико-статистические методы, контент-анализ, прямое наблюдение, социологические методы (анкетирование и интервьюирование). Результаты исследования обработаны с помощью современных информационно-технических средств на персональном компьютере в среде Microsoft Windows 10 (Microsoft Excel 2013; ПО для статистической обработки данных STATISTICA 12.0), Microsoft SQL Server Management Studio, а также с помощью высокоуровневого языка программирования общего назначения Python в оболочке для вычислений Jupyter Notebook.

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

- 1) Результаты применения методологии цифровой трансформации жизненного цикла ЛС и формирования единого цифрового информационного пространства в сфере обращения ЛС на этапе регистрационной экспертизы.
- 2) Модель внедрения интегрированной системы формирования и экспертизы сведений досье ЛП на основе цифровых технологий.
- 3) Модель и программа применения цифровых технологий для обеспечения работы Единого реестра ЛС Евразийского экономического союза.
- 4) Методика функционально-экономического ранжирования цифровых систем, применяемых для цифрового сопровождения жизненного цикла ЛС.

- 5) Результаты математико-статистического анализа показателей экспертизы и регистрации ЛП и подтверждение эффективности внедрения цифровых технологий.
- 6) Модель цифровой трансформации процесса формирования досье ЛС на стадиях его жизненного цикла и результаты его апробации в практическом применении.
- 7) Методический подход и программа применения систем на основе технологии искусственных нейронных сетей для целей совершенствования лекарственного обеспечения с учетом специфики, связанной с регистрационной экспертизой ЛС.
- 8) Методический подход и результаты оценки эффективности управления фармацевтической организацией на основе анализа данных и применения CALS/PLM-технологий на примере экспертного учреждения в сфере экспертизы лекарственных средств.
- 9) Методический подход и результаты применение ЛИМС и управления хроматографическим оборудованием для совершенствования процесса регистрационной экспертизы ЛС.

### **Степень достоверности и апробация полученных результатов**

Достоверность полученных материалов данной работы базируется на результатах анализа публикаций отечественных и зарубежных авторов в рецензируемых рейтинговых научных изданиях, официальных нормативно-правовых документов. В процессе исследования использовались системный, концептуальный, процессный и ситуационный подходы, методы исторического, маркетингового, структурно-функционального, логического, сравнительного, графоаналитического анализа, математико-статистические методы, контент-анализ, прямое наблюдение, социологические методы (анкетирование и интервьюирование). Достоверность полученных результатов достигнута за счет выбранной методологии проводимых исследований.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на межкафедральном заседании Кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Кафедры информационных и интернет-технологий Института цифровой медицины, Секции №1 Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). Материалы диссертационной работы представлены на более чем 20 специализированных научно-практических конференциях как в России, так и за рубежом.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выбрана тема исследования, сформулированы цель и задачи данной работы; сформирован и реализован план проведения экспериментальных исследований;

проведены работы по проектированию и разработке информационных систем, сформулированы общие выводы; осуществлено внедрение результатов исследований.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Получены 13 авторских свидетельств на программное обеспечение (ПО).

Разработан Программный комплекс для работы с базой данных, содержащей полученные в рамках клинических исследований сведения о безопасности лекарственных средств для медицинского применения (авторское свидетельство №2014662556 от 22.07.2014). Информационная система «Согласования произвольных документов» на интранет-портале (авторское свидетельство №2016617534 от 16.05.2016). Информационная система «Документооборот сертификации медицинских иммунобиологических препаратов» на интранет-портале (авторское свидетельство №2016617834 от 16.05.2016). Информационная система «Оценка взаимозаменяемости на интернет-портале» (авторское свидетельство №2016662206 от 14.09.2016). Автоматизированная информационная система «Документооборот поставок научно-технической продукции» (авторское свидетельство №2017618164 от 05.06.2017). Программа для информационного сопровождения и согласование характеристик стандартных образцов. (авторское свидетельство №2017663187 от 05.10.2017). «Информационно-аналитическая система спектральных данных стандартных образцов лекарственных средств» (авторское свидетельство №2018610460 от 05.10.2017). Программа «Метролог» (авторское свидетельство №2018610461 от 05.10.2017). База данных «Научная библиотека» (авторское свидетельство №2018620497 от 30.11.2017). «Модуль «Сигналы» программы «СНЯ» экспертной организации на интранет-портале» (авторское свидетельство № 2020666767 от 16.12.2020). Программа «Стандартизованные клеточные линии» на интранет-портале» (авторское свидетельство №2020667281 от 22.12.2020). «Программа «Статины» на интранет-портале» (авторское свидетельство №2020666713 от 14.12.2020). «Модуль «Транспортеры» на интранет-портале» (авторское свидетельство №2020667115 от 21.12.2020). Система электронного документооборота «Разработка фармакопейных статей» (авторское свидетельство №2020666759 от 16.12.2020).

Внедрение цифровых технологий позволило повысить эффективность работы экспертного учреждения ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и взаимодействующих с ним организаций, выполняющих работы в сфере обращения лекарственных средств. Подготовлен учебник «Фармацевтическое информирование» и курс лекций по цифровому сопровождению жизненного цикла лекарственных средств для студентов фармацевтических факультетов. Подготовлены и внедрены в образовательный процесс демонстрационные материалы для дисциплин «IT-технологии и e-health», «Информационные технологии в профессиональной деятельности» и других в рамках работы Кафедры информационных и интернет-технологий Института цифровой медицины Сеченовского Университета.

## **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки**

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России на выполнение государственной работы «Разработка и совершенствование научно-методических подходов к информационному обеспечению процесса экспертизы, регистрации, обращения и рационального применения новых лекарственных средств», утвержденной Министерством здравоохранения России на 2012–2014 гг., а также научно-исследовательских работ по темам: «Совершенствование системы управления рисками применения антибактериальных препаратов», «Научное обоснование и разработка методологии биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов», «Научное обоснование перспективных направлений совершенствования методологии экспертизы лекарственных средств».

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют специальностям 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология согласно паспорту специальности пунктам 12, 16, 20 и 14.04.03 Организация фармацевтического дела согласно паспорту специальности пунктам 3, 6, 10.

## **Публикации**

По результатам диссертационного исследования подготовлено 58 печатных работ, в том числе 17 статей в рецензируемых научных изданиях из «Перечня рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)», 12 — в иностранных изданиях индексируемых Scopus, 3 монографии, методические рекомендации.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 452 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 67 рисунками, содержит 34 таблицы и 5 приложений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Теоретическими основами диссертационной работы являются труды российских и зарубежных ученых по экспериментальной и клинической фармакологии, фармации, информатике, информатизации здравоохранения, а также нормативные правовые акты (далее НПА) в сфере обращения ЛС.

Объектом исследования являются основные этапы жизненного цикла ЛС, алгоритмы цифрового сопровождения основных этапов жизненного цикла ЛС и участников сферы обращения ЛС. Цифровые системы, созданные как участниками сферы обращения ЛС, так и предлагаемые на рынке коммерческие решения. Анкеты экспертов, работающих с цифровыми системами. Законодательные акты и НПА в области здравоохранения и ЛО населения, стратегия ЛО населения РФ на период до 2025 г., труды ведущих отечественных и зарубежных ученых в области информатизации здравоохранения.

Предметом исследования является методология цифровой трансформации регистрационной экспертизы лекарственных средств.

В процессе исследования использовались системный, концептуальный, процессный и ситуационный подходы, математико-статистические методы, контент-анализ, методы исторического, маркетингового, структурно-функционального, логического, сравнительного, графоаналитического, мета-анализа, прямое наблюдение, социологические методы (анкетирование и интервьюирование), проводился систематический анализ рынка ЛС и изучение номенклатурной структуры ЛС путем проведения ретроспективных и проспективных исследований.

Результаты исследования обработаны с помощью современных информационно-технических средств на персональном компьютере в среде Microsoft Windows 7, 10 (Microsoft Excel 2007-2019; программного обеспечения (далее ПО) для статистической обработки данных Python<sup>4</sup>, оболочка для вычислений Jupyter Notebook<sup>5</sup>, библиотека Matplotlib<sup>6</sup>), Microsoft SQL Server Management Studio<sup>7</sup>.

---

<sup>4</sup> Python — высокоуровневый язык программирования общего назначения

<sup>5</sup> Jupyter Notebook — это веб-приложение с открытым исходным кодом, которое позволяет создавать и обмениваться документами, содержащими живой код, уравнения, визуализации и повествовательный текст.

<sup>6</sup> Matplotlib — это комплексная библиотека для создания статических, анимированных и интерактивных визуализаций на Python.

<sup>7</sup> Система управления базами данных.

При решении поставленных задач использованы методы познания, включающие методы эмпирического (наблюдение, сравнение, интервьюирование) и теоретического исследования (анализ, синтез, агрегирование), моделирования IDEF0 (сокращение от Integrated Computer Aided Manufacturing DEFinition for Function Modeling, в пер. Определение интегрированного автоматизированного производства для моделирования функций), математической статистики, экспертных оценок, системного и SWOT-анализа. Каждый из перечисленных частных методов применялся адекватно его функциональным возможностям.

### **Обобщенные результаты исследования**

Анализ терминологического пространства позволил сделать вывод о том, что применимость большинства понятий характерна для информации в цифровой форме. Перевод процессов, проходящих у участников сферы обращения лекарственных средств, так и между ними к использованию информации в цифровой форме наиболее точно может быть описан термином «Цифровая трансформация». Термин «трансформация» преимущественно подразумевает коренное преобразование существующих бизнес-процессов. В ряде случаев даже отказ от тех, которые могут быть исключены в связи с их ненужностью при переходе в цифровую форму работы. Как пример, процессы оцифровки бумажных носителей информации, ручного ввода данных в формы и интерфейсы, обращения в учреждения и ведомства. Цифровая трансформация позволяет изначально накапливать информацию в цифровой форме и передавать ее по мере необходимости заинтересованным участникам жизненного цикла.

Анализ терминологии, формирующей понятийное пространство цифровой трансформации, проведен на основе данных научной литературы. Схематически эволюция понятийного аппарата в сфере внедрения ИТ представлена на схеме рисунок 1.



Рисунок 1 – Схема развития понятийного аппарата в сфере внедрения ИТ

Системный анализ и формирование теоретико-методологической основы цифровой трансформации жизненного цикла лекарственных средств показал, что общая методология процесса цифровой трансформации жизненного цикла ЛС заключается в поэтапном переводе отдельных участков формирования и применения данных в цифровую форму. Параллельно с этим должно идти планирование процессов информационного взаимодействия на основе обмена полученными данными. На следующем этапе накопленный потенциал, выраженный в данных в цифровой форме, может быть применен для создания систем поддержки принятия решений в том числе с использованием технологий машинного обучения. И в заключительной фазе цифровая трансформация процессов жизненного цикла ЛС будет заключаться в минимизации рисков, связанных с человеческим фактором за счет исключения участия человека из автоматизированного процесса, либо за счет применения систем поддержки принятия решений, позволяющих выявлять ошибки до того, как они окажут негативный эффект.

Применение цифровых метрик для контроля эффективности является еще одним шагом на пути к цифровой трансформации как отдельно взятой организации, так и этапа жизненного цикла ЛС в целом. С точки зрения государственного управления построение надлежащего дерева

метрик позволит усилить контроль за одной из ключевых отраслей, влияющих на здоровье граждан, и в дальнейшем создать систему автоматизированного управления, основанную на принятии предиктивных решений, формируемых исходя из поступающих данных об эффективности прохождения тех или иных процессов.

Таблица 1 – Перечень критериев оценки эффективности внедрения цифровых систем субъектами сферы обращения лекарственных средств

Наименование критерия оценки	Расчёт результатов внедрения цифровой системы	Метод измерения
Снижение брака фармацевтической продукции	Количество забракованных серий после внедрения / Количество забракованных серий до внедрения	Количественные данные
Уменьшение финансовых расходов	Суммы по статьям бюджета после внедрения / Суммы по статьям бюджета до внедрения*100%	Количественные данные
Повышение потребления услуг в количественном выражении	Количество обращений за услугой после внедрения / Количество обращений за услугой до внедрения	Количественные данные
Повышение удовлетворенности качеством услуг со стороны потребителей	Медиана, Среднее арифметическое	Непосредственная оценка (Экспертный опрос)
Уменьшение социальной напряженности	Медиана, Среднее арифметическое	Непосредственная оценка (Экспертный опрос)
Рост доходов бюджетов (если применимо)	Суммы по статьям бюджета после внедрения / Суммы по статьям бюджета до внедрения	Количественные данные

Проведенное исследование функционального назначения информационных систем, применяемых в ходе жизненного цикла ЛС, позволило установить, что функционал данных систем практически не пересекается. Таким образом, нет возможности говорить о целесообразности унификации применяемых решений для автоматизации бизнес-процессов в фармацевтической отрасли, а также цифровой трансформации в целом. Следовательно, на первый план выходит задача интеграции информационных систем между собой. Как показано в таблице, общей функцией практически для всех информационных систем является идентификация ЛП, в отношении которого совершается то или иное действие. При этом в настоящее время единых правил идентификации не применяется.





Рисунок 2 – Этапы цифровой трансформации субъектов сферы обращения лекарственных средств

Нами приведен в общем виде процесс цифровой трансформации на схеме рисунок 2. В таблице 2 приведена градация уровней цифровой трансформации. Необходимо отметить, что на практике трансформация процессов в цифровую форму проходит, постепенно переходя от одного варианта информационного обмена цифровыми данными к другому.

Достижение максимального уровня цифровой трансформации жизненного цикла ЛС предполагает переход на использование единой интегрированной цифровой системы формирования и обмена фармацевтической информацией. Такая система может быть создана двумя путями: централизованно и децентрализованно. При централизованном решении роль обеспечения доверия к информации берет на себя регулятор. При этом требуются значительные материальные ресурсы для реализации средств интеграции передачи информационных сущностей, распределения полномочий доступа к ним и администрирования информации. Децентрализованный вариант решения может быть реализован за счет применения технологии блокчейн. Это решение не требует дорогостоящей инфраструктуры в центральном узле. Ресурсы

предоставляют сами участники сферы обращения лекарственных средств. Доверие к внесенной информации обеспечивается распределенным хранением регистров.

Таблица 2 – Градация уровней цифровой трансформации субъектов сферы обращения лекарственных средств

	1-й уровень	2-й уровень	3-й уровень	4-й уровень
Описание уровня цифровой трансформации	Бумажные документы дублируются электронными образами	Данные передаются в структурированной цифровой форме параллельно с бумажными документами для обработки в информационных системах	Данные передаются в виде электронных документов, подписанных электронной цифровой подписью. Бумажные документы исключены	Данные формируются в цифровой форме первично, передаются в системе доверительного распределения информации, учитывающей уровни доступа участников информационного обмена цифровыми данными
Типы применяемого программного обеспечения	Текстовые процессоры (MS Word). Для создания документов, средства сканирования документов, электронная почта, Системы электронного документооборота	Лабораторные информационные системы, Системы управления регуляторной информацией, Системы электронного документооборота, специализированные профильные системы	Системы подписания документов электронной цифровой подписи, Лабораторные информационные системы, Системы управления регуляторной информацией, Системы электронного документооборота, специализированные профильные системы	Распределенные решения на основе технологии блокчейн, единые порталы информационного обмена цифровыми данными

Нами был проведен анализ обоих вариантов реализации интегрированной системы формирования и экспертизы сведений досье ЛП. Схема бизнес-процессов формирования и экспертизы сведений досье представлена на схемах. Централизованная система интеграции информации при проведении регуляторных действий в отношении ЛП частично реализована в Российской Федерации. При централизованной реализации сведения досье подаются в бумажном или оцифрованном виде. Формирование первичных сведений и само проведение экспертизы не входит в функциональные возможности действующей системы. Объединение такого широкого

перечня процессов в одной системе на практике невозможно. Структура бизнес-процессов представлена на рисунке 3.

Децентрализованная цифровая интегрированная система формирования и экспертизы сведений досье ЛП на основе технологии блокчейн предполагает организацию доверительных отношений между всеми участниками процесса. Разграничение доступа к материалам обеспечивается средствами криптографического шифрования, встроенными в технологию блокчейн. При этом функциональные возможности самой системы минимальны. Они заключаются во включении записи в блокчейн, загрузки данных в хранилище, предоставление доступа к данным в хранилище.

Описанная трансформация процесса накопления сведений о ЛП позволит гарантировать сохранность исторических сведений, упростит доступ к информации заинтересованных сторон и сделает его контролируемым, а также создаст плацдарм для автоматизации всех процессов в рамках жизненного цикла ЛС в том числе с применением технологий искусственного интеллекта, поддержки принятия решений и применения смарт-контрактов для формализации автоматизируемых процессов.

Структура процессов представлена на рисунке 4.

Нами построена графическая модель планируемой системы и предложен альтернативный вариант на основе технологии блокчейн. На рисунке 5 представлена планируемая схема процессов формирования Единого реестра лекарственных средств ЕАЭС. На рисунке 6 представлена модель Единого реестра лекарственных средств ЕАЭС на основе технологии блокчейн.

В таблице 3 представлены полученные нами результаты разработки и внедрение организационных технологий цифрового характера (электронные программы и ресурсы) для оптимизации и совершенствования процессов регистрационной экспертизы ЛС в России и странах ЕАЭС.

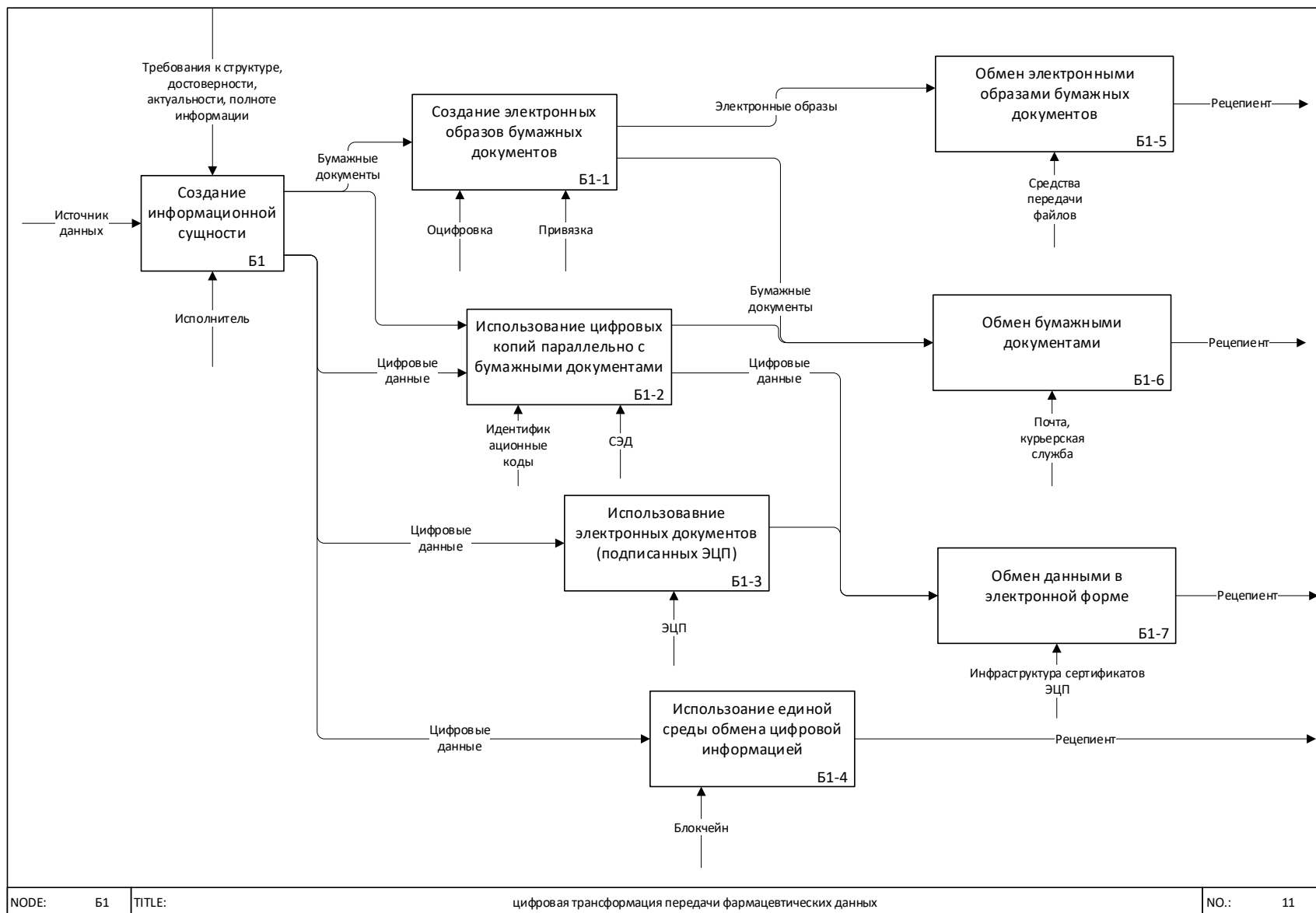


Рисунок 3 – Схема цифровой трансформации передачи данных в сфере обращения лекарственных средств

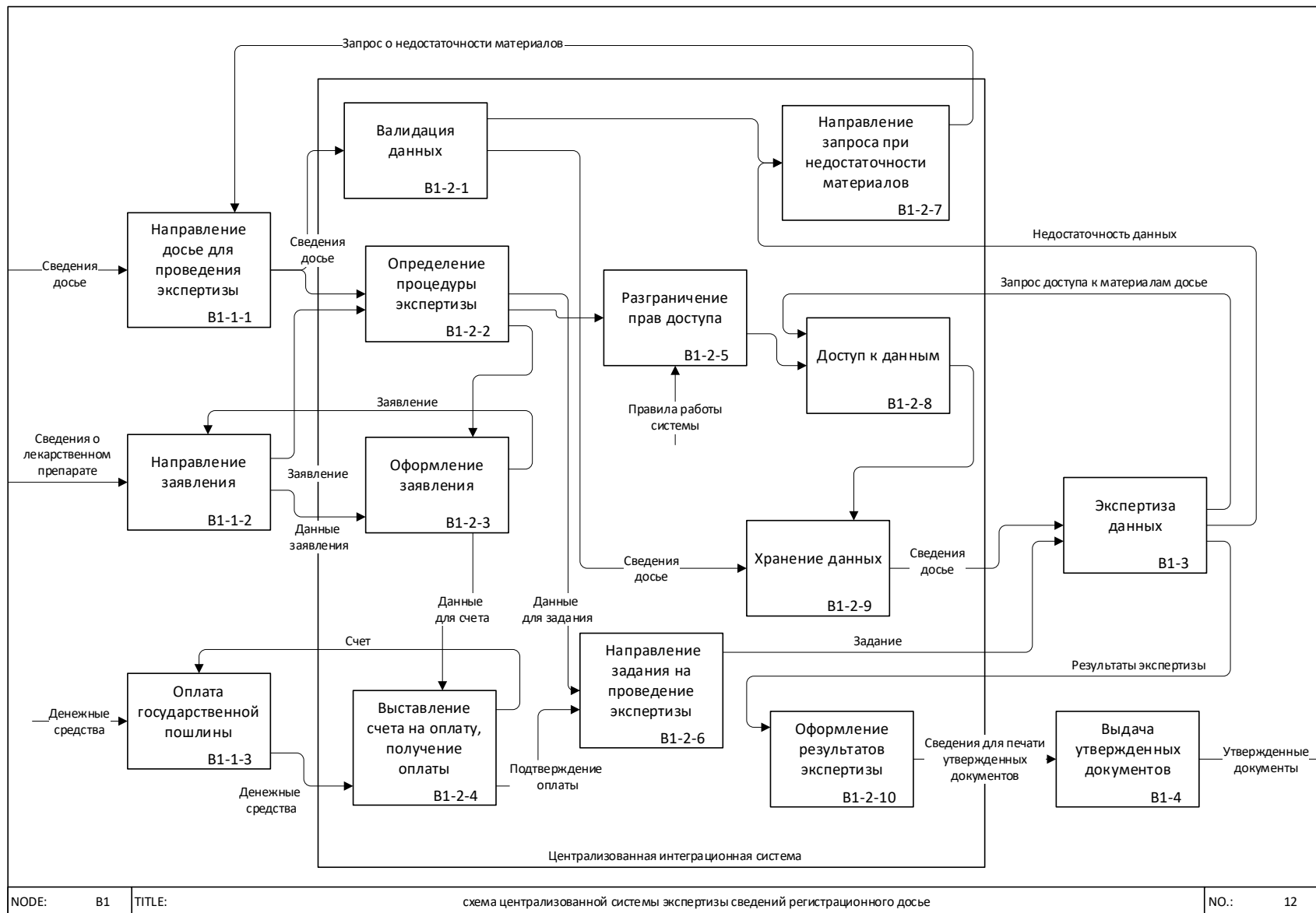


Рисунок 4 – Централизованная система экспертизы сведений регистрационного досье

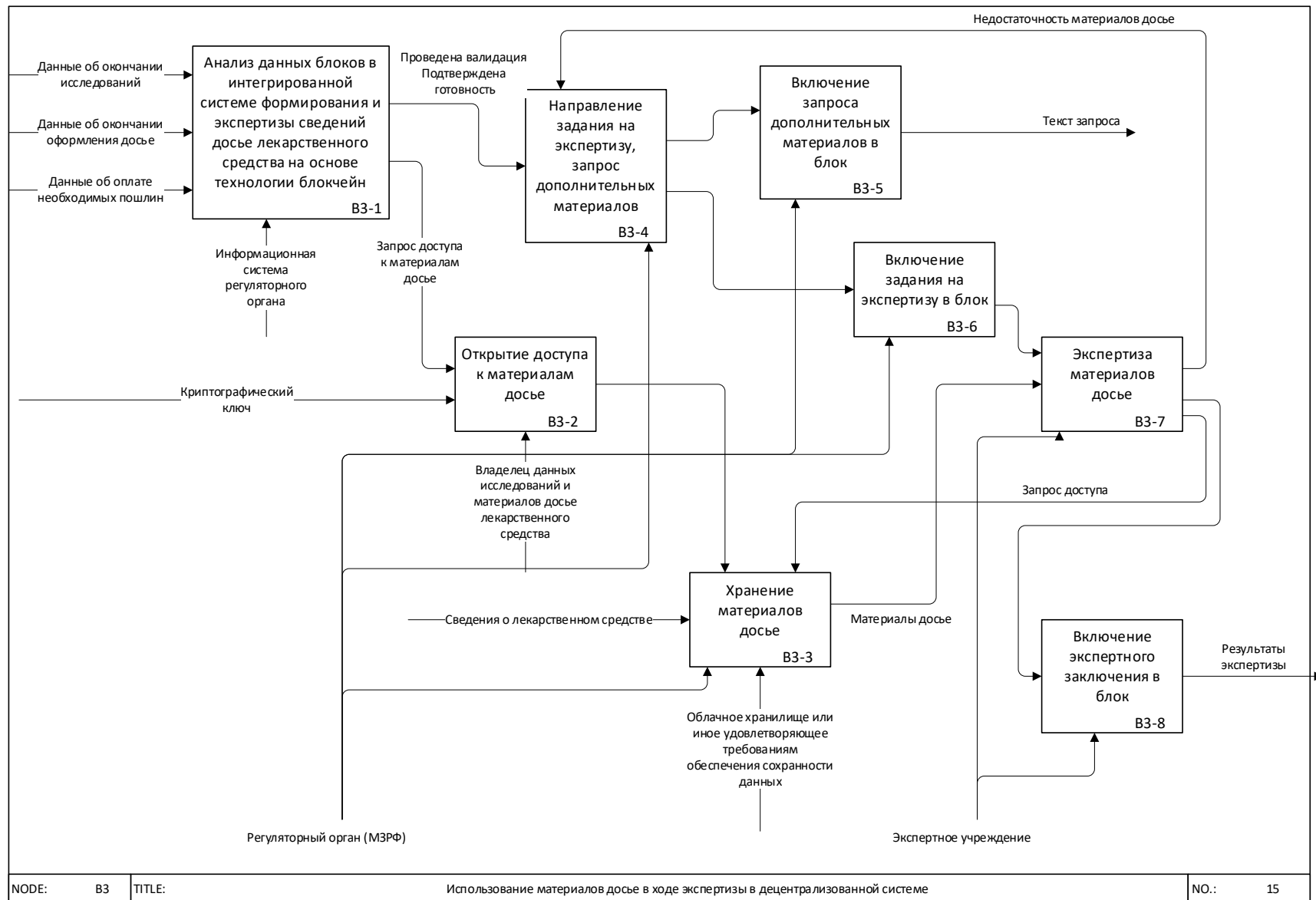


Рисунок 5 – Использование материалов досье в ходе экспертизы в децентрализованной системе

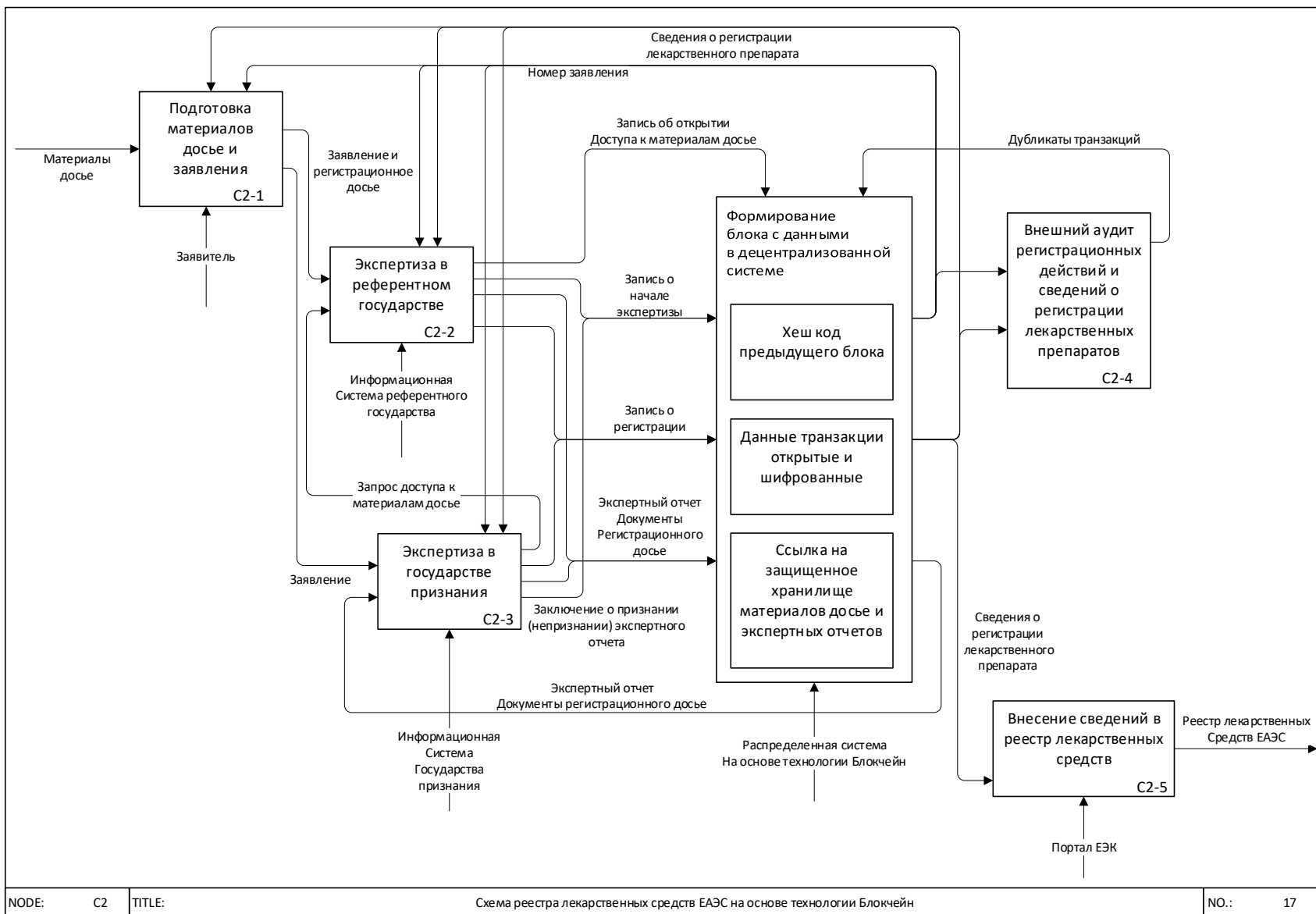


Рисунок 6 – Формирование реестра ЕАЭС на основе технологии блокчейн

Таблица 3 – Результаты разработки и внедрение цифровых организационных технологий в процесс регистрационной экспертизы ЛС

№	Наименование	Назначение	Исходное состояние	Целевое состояние	Ожидаемый/достигнутый эффект
1	Модель цифровой трансформации жизненного цикла ЛС	Создана целостная концепция жизненного цикла ЛС, позволяющая осуществлять планирование интеграционных процессов	Стадии жизненного цикла ЛС разобщены, обмен данными между субъектами сферы обращения ЛС не осуществляется в цифровой форме	Все процессы сферы обращения ЛС интегрированы в рамках единого информационного пространства	Снижение издержек, повышение скорости работы, повышение качества работы
2	Юридически значимый электронный документооборот	Отказ от бумажных документов	Все документы подписываются на бумаге	Документы подписываются ЭЦП в электронном виде. Возможна дистанционная работа, например, в случае карантинных ограничений	Повышение достоверности документов, прослеживаемость, неотказуемость, упрощение обмена документами
3	Методология оценки эффективности внедрения информационных систем	Контроль целесообразности внедрения ИС	Эффективность внедрения ИС не контролируются	Разработаны метрики и осуществляется контроль эффективности внедрения информационных систем	Повышение эффективности расходования бюджетных средств и ресурсов персонала
4	Управление субъектами сферы обращения ЛС на основе анализа данных и применения CALS/PLM-технологий	Внедрение концепции CALS/PLM-технологий в управление организацией сферы обращения ЛС.	Концепция CALS/PLM-технологий не применяется	Концепция CALS/PLM-технологий внедрена в организации	Перевод бизнес-процессов субъектов сферы обращения ЛС в цифровую форму
5	Модель интегрированной системы формирования и экспертизы регистрационных досье в электронном виде	Формирование, подача, валидация, рецензирование и хранение регистрационных досье в цифровой форме	Досье формируются, подаются, валидируются, рецензируются и хранятся на бумажных носителях	Досье формируются, подаются, валидируются, рецензируются и хранятся в цифровой форме. Возможна работа с досье дистанционно, например, в случае карантинных ограничений	Скорость формирования досье повышается. Скорость проведения экспертизы повышается. Сохранность документов повышается
6	Модель интегрированной системы реестра ЛС на основе технологии распределенного реестра	Децентрализация и исключение возможности неправомерного редактирования записей о разрешении обращения ЛС	Реестр ведется без публично доступного журнала транзакций в централизованной системе	Ведется журнал транзакций, публично доступный для просмотра и исключающий редактирование. Данные хранятся распределенно	Повышение качества и достоверности сведений о ЛС, исключается возможность внесения несанкционированных изменений в сведения о ЛС



№	Наименование	Назначение	Исходное состояние	Целевое состояние	Ожидаемый/достигнутый эффект
Продолжение таблицы 3					
7	Модель цифровой трансформации жизненного цикла ЛС на основе стандартов IDMP	Формирование Мастер данных описывающих ЛС единой и применяемых у всех потребителей данных	Мастер данные отсутствуют. Ведется множество разрозненных систем	Созданы Мастер данные, являющиеся «единственной точкой истины» для описания ЛС	Множественное использование единой введенных данных. Снижение трудозатрат на обработку данных
8	Модель цифровой трансформации субъектов сферы обращения лекарственных средств на основе технологии искусственного интеллекта	Повышение эффективности работы, снижение трудозатрат	Все операции выполняются человеком	Для выполнения ряда операций применяется искусственного интеллекта	Кардинальное повышение производительности труда, надежности, безопасности, эффективности ЛС и скорости работы субъектов сферы обращения ЛС
9	Математико-статистический анализ показателей процесса экспертизы ЛС	Контроль состояния процесса экспертизы ЛС в реальном времени	Показатели регистрации анализируются дискретно (отдельные итерации)	Показатели анализируются непрерывно. Решения принимаются на основе данных процесса экспертизы ЛС	Повышается обоснованность принимаемых решений. Снижаются издержки. Повышается скорость и эффективность работы.
10	Анализ доступности генотерапевтических ЛС на основе данных ИС	Информирование о доступности средств лечения генетически обусловленных заболеваний	Способы лечения генетически обусловленных заболеваний отсутствуют	Возможно применение средств лечения генетически обусловленных заболеваний	Повышение качества и продолжительности жизни отдельных групп больных за счет максимально возможного информирования о способах лечения
11	Анализ смертности при лечении онкологических заболеваний на основе данных ИС	Изучение корреляции ассортиментной насыщенности препаратов для лечения онкологических заболеваний с показателями смертности	Целесообразность вывода на рынок инновационных ЛП для лечения онкологических заболеваний, зарегистрированных в странах со строгими регуляторными системами	Целесообразно проведение экспертизы качества, пользы и риска ЛП для лечения онкологических заболеваний в том числе с применением ИС	Научно обоснованный выбор методов лечения онкологических заболеваний на основе принципов оценки медицинских технологий, оценки технологий здравоохранения
12	Внедрение цифровых систем для формирования электронного общего технического документа	Появление возможности формирования рег. досье в электронном виде	Досье в электронном виде не формируются	Досье формируются в формате электронного общего технического документа	Перевод подачи досье в формат электронного общего технического документа на обязательной основе

№	Наименование	Назначение	Исходное состояние	Целевое состояние	Ожидаемый/достигнутый эффект
Продолжение таблицы 3					
13	Модель системы на основе технологии распределённого реестра для прослеживания ЛС на всех этапах жизненного цикла	Возможность создания системы прослеживания ЛС на основе технологии распределённого реестра	Система прослеживания ЛС реализована централизованно, либо отсутствует	Разработана и внедрена система прослеживания ЛС на основе технологии распределённого реестра на всех этапах жизненного цикла ЛС	Повышение качества и достоверности сведений о ЛС, исключение возможности внедрения неправомерных данных в систему учета
14	Внедрение лабораторной информационной менеджмент системы (ЛИМС)	Повышение качества и скорости работы лабораторного центра	Процессы лабораторной экспертизы ЛС ведутся на бумажных носителях	Процессы лабораторной экспертизы ЛС ведутся в электронной форме. Возможен доступ дистанционно, например, в случае карантинных ограничений	Повышение качества работы, прослеживаемости результатов, соответствие требованиям международных регуляторов
15	Внедрение системы управления хроматографическим оборудованием	Автоматизация управления парком хроматографического оборудования	Хроматографы управляются по отдельности с локальных рабочих станций	Хроматографы управляются по сети через сервер, сбор данных осуществляется централизованно. Возможен доступ дистанционно, например, в случае карантинных ограничений	Обеспечено резервное копирование, сохранность и прослеживаемость первичных данных. Версии ПО обновлены до актуальной. Рабочие станции экспертов вынесены из химических помещений
16	Внедрение ИС для автоматизации отдельных бизнес-процессов в экспертном учреждении	Перевод отдельных бизнес-процессов в цифровую форму	Информационные системы отсутствуют	Разработано более 14 информационных систем, позволивших отказаться от бумажного документооборота	Бизнес-процессы проходят в контролируемой форме в рамках работы ИС
17	Проект перевода государственной услуги по регистрации ЛП в цифровую форму предоставления	Перевод регистрации лекарственных средств в цифровую форму	Оказание государственной услуги инициируется бумажным документом и заканчивается выдачей бумажного РУ	Оказание государственной услуги осуществляется в цифровой форме без подачи бумажных документов	Снижение издержек, повышение скорости экспертизы, исключение возможности фальсификации бумажных документов

Таким образом, цифровая трансформация жизненного цикла ЛС и его ключевого этапа – государственной регистрационной экспертизы позволяет выстроить сквозные процессы, объединяющие всех участников сферы обращения ЛС, и реализовать единое цифровое информационное пространство, что в свою очередь приводит к созданию возможности многократного использования данных и интеграции цифровых ИС для исключения применения бумажных документов и уменьшения степени влияния человека на прохождение процессов.

Целесообразно сравнить достигнутый уровень цифровой трансформации жизненного цикла ЛС в России и за рубежом. Естественно, данное сравнение будет носить условный оценочный характер. Однако оно представляет практический интерес, так как может являться отправной точкой для планирования дальнейших работ. В таблице 4 представлены сравнительные данные по направлениям, выполненным в рамках настоящей работы и ситуацией в США и Европе.

Как видно из таблицы 4, по большинству направлений в рамках цифровой трансформации жизненного цикла ЛС ситуация в России соответствует развитым странам, либо находится в состоянии внедрения и моделирования систем, необходимых для достижения аналогичного уровня. Удалось приблизить организационные технологии в сфере обращения ЛС максимально близко к общемировым требованиям в процессах организации процессов экспертизы и регистрации лекарственных средств. Системы интегрированы на международном уровне в рамках работы ЕАЭС. Особое внимание стоит уделить практике внедрения стандартов Identification of Medicinal Products (IDMP), в пер. с англ. идентификация лекарственных средств и применения их в рамках подачи документов для проведения регистрационных процедур. В США и странах Европейского союза в настоящее время используется стандарт eCTD 3.2 (eCTD – Electronic Common Technical Document, в пер. с англ. Электронный общий технический документ), в котором не предусмотрено наличие структурированных сведений о ЛС в формате IDMP. Но идет внедрение стандарта eCTD 4.0, предусматривающего передачу подобных сведений в структуре данных, соответствующей стандарту обмена медицинской информацией FHIR – Fast Healthcare Interoperability Resources (стандарт описывает форматы медицинских данных и обмен этими данными через REST API). При этом в странах ЕАЭС и России в первую очередь в настоящее время внедряется стандарт, изначально предусматривающий передачу сведений о ЛС в детализированном виде. Таким образом, в отечественном регионе есть весьма существенный потенциал для сокращения технологического разрыва с развитыми мировыми экономиками, как минимум в области экспертизы и регистрации ЛС как части развития инновационного фармацевтического производства.

Таблица 4 – Достижения на пути цифровой трансформации жизненного цикла ЛС в России по сравнению с США и Европейским союзом

Номер	Наименование	Россия	США и Европейский союз
1	Цифровая трансформация жизненного цикла ЛС	Проводится	Проводится
2	Юридически значимый электронный документооборот	Внедрен	Внедрен
3	Управление субъектами сферы обращения ЛС на основе анализа данных	Начато внедрение	Внедрено
4	CALS/PLM-технологий	Сформулирована концепция	Внедрены
5	Интеграция системы формирования и экспертизы регистрационных досье в электронном виде	Начато внедрение, электронная подача	Внедрено, планируется двусторонний обмен данными
6	Реестр ЛС на основе технологии распределенного реестра	Сформулирована концепция	Внедряется в некоторых странах ЕС
7	Переход на IDMP (Identification of Medicinal Products, в пер. с англ. идентификация лекарственных средств)	Сформулирована концепция	Идет внедрение
8	Применение искусственного интеллекта	Изучается возможность	Более 170 проектов реализации на практике
9	Доступность генотерапевтических ЛС на основе данных информационных систем	Большинство ЛП на рынке РФ не представлены	Зарегистрировано несколько десятков ЛП
10	Внедрение цифровых систем для формирования эОТД (электронный общий технический документ)	Начато внедрение	В большинстве организаций внедрено
11	Прослеживания ЛС на всех этапах жизненного цикла ЛС	Централизованная система	Централизованная система, отдельные системы на основе распределенного реестра
12	Внедрение ЛИМС	Внедрено	Внедрено
13	Внедрение системы управления хроматографическим оборудованием	Внедрено	Внедрено
14	Проект перевода государственной услуги по регистрации ЛП в цифровую форму предоставления	Сформулирована концепция	Предоставляется в электронной форме

В нашем исследовании мы стремились показать целостный подход к внедрению искусственного интеллекта в жизненный цикл ЛС, который может быть достигнут путем

интеграции различных решений на основе искусственного интеллекта на практике, а также расширения возможностей для текущих стартапов, чтобы охватить больше видов деятельности. Первые два этапа анализа данных научно-технической литературы позволили найти 2617 записей из PubMed и 1466 просмотров из IEEEExplore. После проверки заголовков и аннотаций нами были исключены 789 исследований из-за дублирования и 2745 исследований из-за нерелевантности содержания или типов публикаций, не соответствующих заранее определенным требованиям. В общей сложности 549 исследований прошли полнотекстовый обзор, из которых 189 исследований были исключены из-за результата, который не представлял интереса, и 215 из них были исключены из-за недостаточности данных для анализа. После дальнейшего исключения только 154 исследования были отобраны после второго этапа отбора литературы. Третий этап обзора литературы был проведен в 2020 году, и было добавлено 23 исследования, в результате чего после отбора литературы было извлечено суммарно 177 исследований. На рисунке 7 показано распределение решений на основе искусственного интеллекта по категориям.

Решения на основе искусственного интеллекта в жизненный цикл ЛС могут найти множество внедрений, и ни одно из доступных на рынке решений не покрывает их всех. Обработка естественного языка позволяет суммировать документы, генерировать документы, распознавать именованные объекты. Искусственный интеллект можно использовать для реальных исследований, основанных на фактических данных, составления отчетов и резюме. Алгоритмы классификации и кластеризации могут быть использованы для анализа большого количества неструктурированной информации для идентификации новых мишеней для ЛС. Глубокие и сверточные нейронные сети наиболее полезны для генерации новых молекул *in silico* и прогнозирования их активности. Репозиционирование и перепрофилирование ЛС может быть выполнено с помощью интеллектуального анализа текста в сочетании с искусственной нейронной сетью. Контроль за отпуском ЛС основан на анализе электронных медицинских карт на противопоказания и взаимодействия комбинаций ЛС. В более широком масштабе технологии искусственного интеллекта также применяются для мониторинга и прогнозирования вспышек эпидемий по всему миру на основе данных, собранных со спутников, исторической информации в Интернете, обновлений в социальных сетях в реальном времени и других источников.

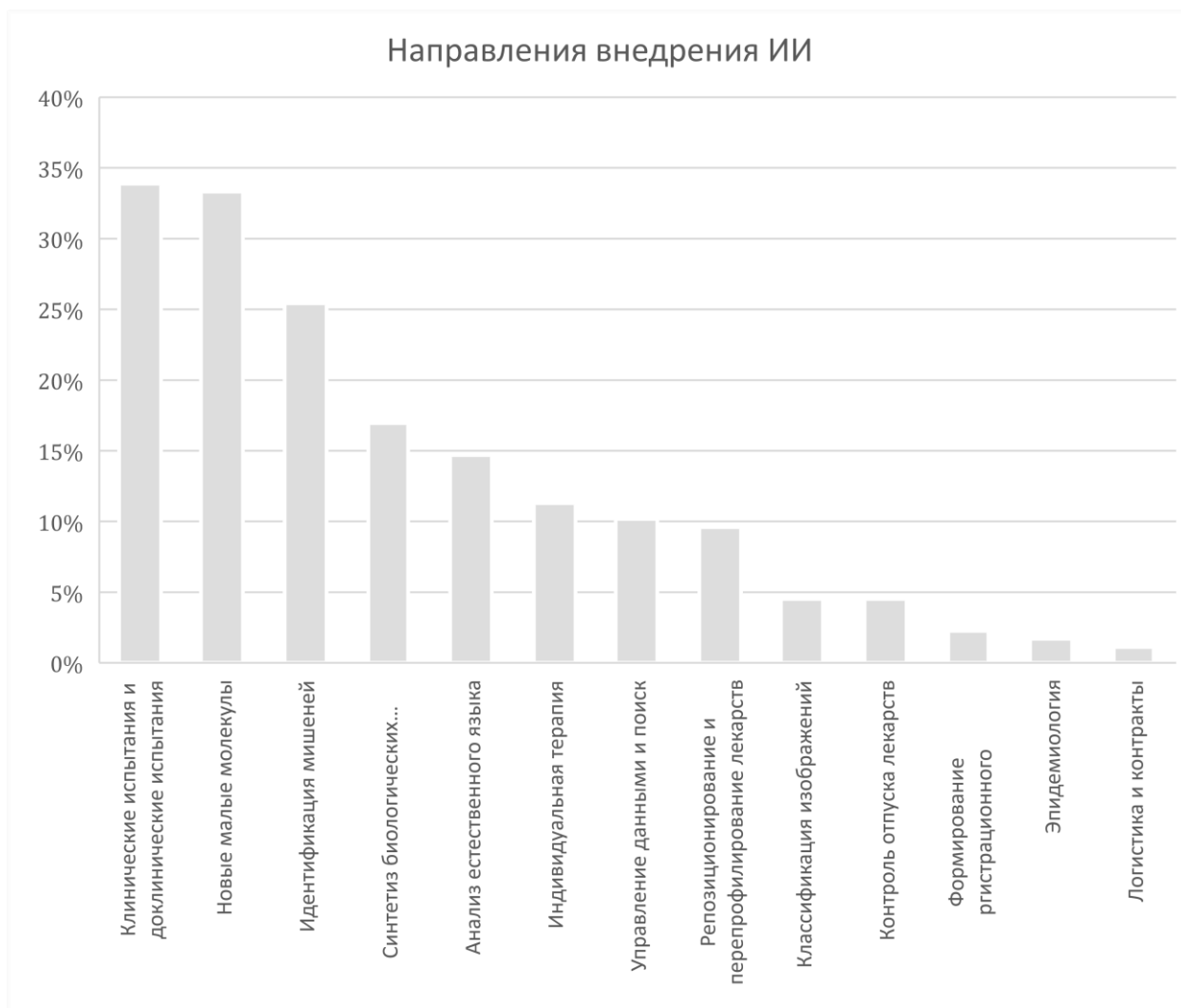


Рисунок 7 – Распределение решений на основе искусственного интеллекта по категориям

Значительный интерес представляет изучение сроков проведения регистрации ЛП. В действующей редакции Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ установлен срок регистрации согласно статье 23 «Экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП для медицинского применения» не превышающий 110 рабочих дней со дня получения экспертным учреждением соответствующего задания уполномоченного федерального органа исполнительной власти и необходимых документов в электронной форме или на бумажных носителях. При этом на реальные сроки оказывают влияние как количество повторных процедур (в случае наличия отрицательных решений), так и сроки ответов на запросы дополнительной информации, возникающие в ходе экспертизы.

При анализе всего массива доступных сведений заметно как снижение отклонений от среднего срока регистрации, так и снижение самого среднего значения, что представлено на рисунке 8.

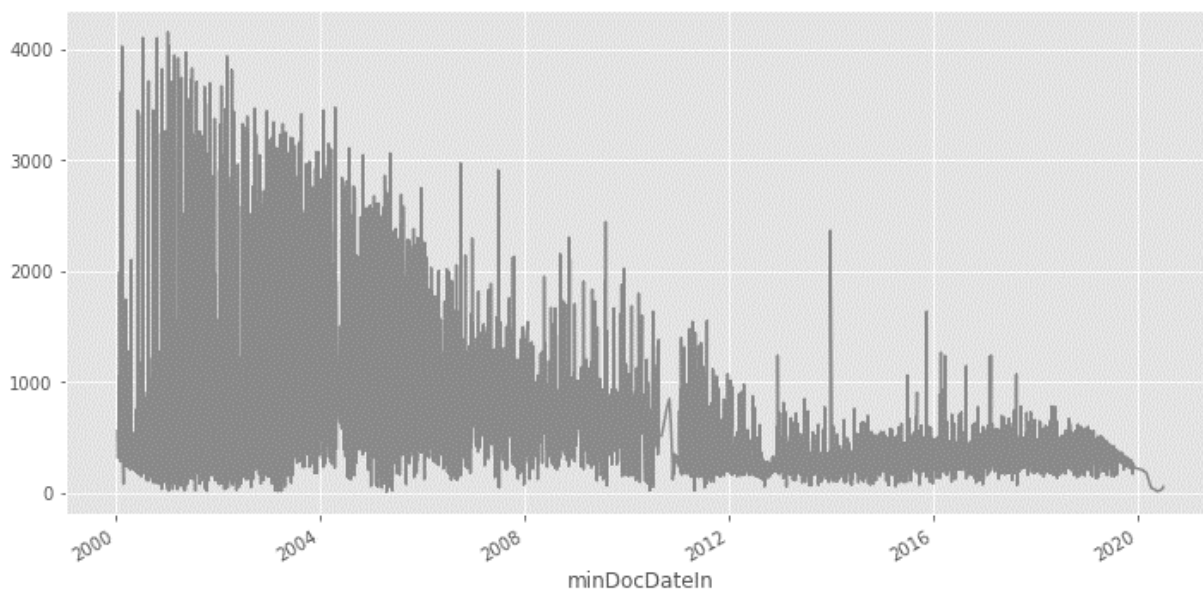


Рисунок 8 – Динамика срока фактической регистрации ЛП в России (количество дней, затраченных на регистрацию от ее начала)

Проведенный нами анализ доступности генотерапевтических ЛП показал, что состояние цифровых систем в сферы обращения ЛС позволяет оперативно собрать и систематизировать данные о зарегистрированных в мире ЛП определенной группы, в данном случае на примере орфанных генотерапевтических препаратов, и оценить их доступность и эффективность. В частности, это позволит более рационально планировать закупки препаратов этой группы в соответствии с финансовыми ресурсами.

Дальнейшее развитие цифровой трансформации в фармацевтической отрасли в целом и на этапе регистрационной экспертизы в частности, позволит упростить процедуру подготовки и подачи досье и, как следствие, снизит издержки на вывод орфанных ЛП на отечественный рынок.

В Российской Федерации разрешены всего 2 ЛП — Neovasculgen (2011 год) и Spinraza (2019 год). Это всего 7% от общего числа генотерапевтических ЛП, присутствующих на мировом рынке. Однако отсутствие разрешения для медицинского применения не является полным исключением возможности применения большинства генотерапевтических ЛП. Поскольку ЛС данной группы являются в основном дорогостоящими ЛП, направленными на лечение орфанных заболеваний, их применение на территории страны может осуществляться без прохождения процедуры государственной регистрации. ЛП может быть ввезен для лечения конкретного пациента на основании заключения консилиума врачей федерального учреждения или учреждения Российской академии медицинских наук, в котором оказывается медицинская помощь конкретному

пациенту, а также решения врачебной комиссии медицинской организации, в которой наблюдается пациент. В обоих документах должно быть написано, что ЛПП назначен по жизненным показаниям конкретного пациента, и поэтому его необходимо ввезти из-за границы. При таком пути поступления ЛПП пациенту из жизненного цикла ЛС выпадают стадии, предусматривающие экспертную оценку эффективности, безопасности и качества ЛПП, что в свою очередь может приводить к дополнительным рискам для пациента.

В таблице 5 представлены данные о регистрации генотерапевтических ЛПП в разбивке по регионам разрешения медицинского применения и с указанием даты регистрации и первой даты регистрации в мире.

Таблица 5 – Года разрешения медицинского применения генотерапевтических лекарственных препаратов

Статус	Российская Федерация	FDA (США)	ЕМА (Европа)	Другие регионы
Клинические исследования	5	2		
Зарегистрировано	2	11	12	4
Отозвано		2	4	
Без регистрации	1	1	1	

Большая часть ЛПП предназначена для лечения орфанных заболеваний и являются высокочрезвычайно дорогостоящими по стоимостному компоненту. Например, стоимость ЛПП Zolgensma составляет 2,1 млн евро. Этим можно объяснить неравномерность их распределения по регионам. Фармацевтическим компаниям, производящим генотерапевтические ЛПП для компенсации затрат на исследования требуются высокодоходные рынки сбыта.

Проведенный нами анализ доступности генотерапевтических ЛПП показал, что состояние цифровых систем в сфере обращения ЛПП позволяет оперативно собрать и систематизировать данные о зарегистрированных в мире ЛПП определенной группы, в данном случае на примере орфанных генотерапевтических препаратов, и оценить их доступность. В частности, это позволит более рационально планировать закупки препаратов этой группы в соответствии с финансовыми ресурсами.

Дальнейшее развитие цифровой трансформации в сфере обращения ЛС в целом и на этапе регистрационной экспертизы в частности, позволит упростить процедуру подготовки и подачи досье и, как следствие, снизит издержки на вывод орфанных ЛПП на рынок Российской Федерации.

Сравнения дат одобрения новых ЛПП, включенных в исследование на рынках США и Российской Федерации, показало, в среднем, задержку в 1,7 года для 17 ЛПП (29%), которые



одобрены на обоих рынках. В отношении 15 ЛП (25%) еще ведется экспертиза с целью определения возможности разрешения медицинского применения. В отношении 24 ЛП (41%) документы на экспертизу не подавались. Таким образом, суммарно на рынке Российской Федерации из новых ЛП для лечения онкологических заболеваний в 2019 году отсутствовало 71% ЛП от количества ЛП этой группы, зарегистрированных в США.

Изучение нами массива данных о смертности от онкологических заболеваний показало, что без учета возраста пациентов и типа новообразований количество смертельных случаев в Российской Федерации снижалось в среднем на 0,74% в год, что эквивалентно 2156 случаям в год. При этом в США смертность увеличивалась в среднем на 2,51% в год, что эквивалентно 17554 случаям в год. Относительно данных о населении изучаемых стран, смертность от онкологических заболеваний находится на сопоставимом уровне и составляет, например, на 2017 год 205 смертей на 100 000 человек для Российской Федерации и 210 смертей на 100 000 человек для США. Данные о количественных и процентных показателях смертности в Российской Федерации и США представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение смертности от онкологических заболеваний по годам в Российской Федерации и США

Год	Российская Федерация		США	
	Количество	% от предыдущего периода	Количество	% от предыдущего периода
2013	300410		633438	
2014	305675	1,75%	643549	1,60%
2015	301736	-1,29%	656312	1,98%
2016	293426	-2,75%	680207	3,64%
2017	291447	-0,67%	699394	2,82%
		Среднее: -0,74%		Среднее: 2,51%

Анализ данных на наличие зависимости смертности при наличии онкологических заболеваний от возрастной группы пациентов за 2013 – 2017 годы показал однонаправленный результат по снижению (или меньшему росту) смертности от онкологических заболеваний в Российской Федерации по сравнению с США. При этом наибольшие различия наблюдаются в наиболее юной группе пациентов – до 5 лет и наиболее пожилой (70 и более лет) и составил -6,26% в среднем в год для Российской Федерации и -0,82% в среднем в год для США. При этом в Российской Федерации снижение смертности наблюдается во всех возрастных группах, за исключением пациентов 50-69 лет,

где рост в среднем в год составил 1,65%. В то же время в США снижение смертности в пределах 1% в среднем в год наблюдается только в группах до 5 лет и 15–49 лет.

Проведенное нами исследование влияния наличия на рынках США и Российской Федерации новых ЛС для лечения онкологических заболеваний на общую выживаемость показало эффект, противоположный ожидаемому. При наличии новых ЛС для лечения онкологических заболеваний смертность не снижается, а возрастает в США в среднем на 2,51% в год. При этом при отсутствии 71% новых ЛП на рынке Российской Федерации смертность снижается в среднем на 0,74% в год. Результаты сохраняют свою направленность при рассмотрении по отдельности различных возрастных групп и локализаций новообразований, что свидетельствует об общем характере описанного явления. На основе полученных данных может быть сделан вывод о целесообразности проведения детальной государственной экспертизы эффективности, безопасности и качества ЛП, основанной на объективных данных, в том числе включающих сведения о динамике смертности в результате применения ЛП при разрешении медицинского применения, несмотря на наличие одобрений FDA и EMA. При этом квалифицированная предметная экспертиза эффективности и безопасности не должна быть бюрократической преградой на пути действительно эффективных новых методов лечения смертельно опасных заболеваний, в первую очередь онкологических. Цифровая трансформация этапа проведения КИ должна исключить возможность предоставления недостоверных сведений регулятору. Например, технология блокчейн позволит сохранять первичные данные, полученные в клинике в том виде, как они были введены и исключит возможность их корректировки постфактум. Если говорить об интеграции с процедурой экспертизы, сведения о результатах проводимых КИ могут сразу быть доступны регулятору для принятия решения о возможности дальнейшего медицинского применения.

Таким образом, цифровая трансформация процесса государственной регистрации ЛП может позволить перейти от итеративного процесса регистрации к непрерывному или потоковому. При итеративном процессе разработчик ЛП накапливает сведения и затем подает их в виде оформленного и переработанного досье на оценку в регуляторный орган. При непрерывном процессе можно отказаться от данной процедуры, преобразовав ее в набор автоматизированных условий, при соблюдении которых расширяется перечень пациентов, для которых данный ЛП может быть разрешен к применению.

В рамках создания системы прослеживания субъекты обращения лекарственных средств обеспечивают автоматизацию процессов предоставления, контроля и учета оборота ЛС по выписанным рецептам с возможностью анализа данной деятельности и формирования отчетности. Также поддерживается процесс учета оборота ЛС, как по

обычным рецептам, так и по рецептам для льготных категорий граждан. Свою роль система сыграет и в контроле за оборотом наркотических и психотропных средств.

Сегмент централизованных общесистемных компонентов информационного пространства в здравоохранении включает в себя ведение реестра нормативно-справочной информации, словарей медицинских терминологий и регистра электронных документов.

Центральным ядром системы является Единый справочник-классификатор ЛП. Он формируется на базе Государственного реестра лекарственных средств и содержит 2 уровня информации. Схема его формирования приведена на рисунке 9.

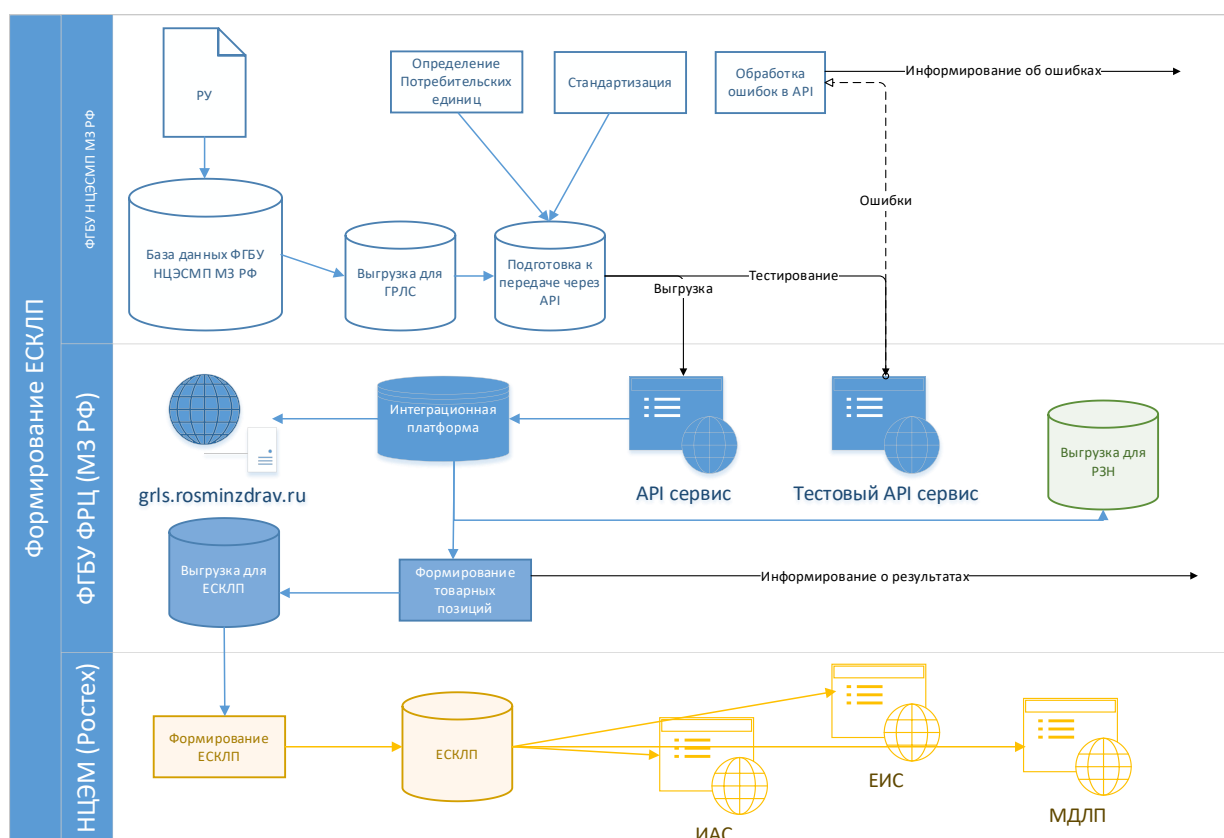


Рисунок 9 – Схема формирования Единый справочник-классификатор лекарственных препаратов (ПУ – регистрационное удостоверение, ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств, API – application programming interface, в пер. с англ. программный интерфейс приложения, интерфейс прикладного программирования, ИАС – Информационно–аналитическая система мониторинга и контроля за осуществлением закупок лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд, ЕИС – Единая информационная система в сфере закупок, МДЛП – мониторинг движения лекарственных средств)

Эти эксплуатационные преимущества будут иметь положительное влияние на здоровье и безопасность населения. В таблице 7 представлена очередность и достигнутый статус этапов внедрения системы на основе ISO IDMP в Европейском союзе и Евразийском экономическом союзе.

Таблица 7 – Очередность этапов внедрения ISO IDMP в Европейском союзе (ЕС) и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС)

№	Название	Статус в EU	Статус в ЕАЭС
1	Составление требований для регистрации ЛП	Выполнено Substance Management Services (SMS), Product Management Services (PMS), Organisation Management Services (OMS), Referentials Management Services (RMS)	Частично реализовано. Есть часть необходимых словарей, но отсутствуют системы SMS, PMS, OMS и RMS
2	Элементы данных для электронного представления информации о ЛС	Выполнено	Описание формата электронных заявлений на проведение регистрационных процедур R.017 во многом обеспечивает реализацию данного этапа
3	Процесс электронного представления информации о ЛП	Выполнено	Начат в РФ. Реализована веб-форма сбора сведений.
4	Обеспечение качества данных	Планируется включить	Не рассматривалось
5	Доступ к данным / экспорт	Планируется включить	Ограничен данными единого реестра ЛП ЕАЭС
6	Технические характеристики структуры и формата: Технические характеристики API, содержат описание принципов, безопасности, ресурсов, вызовов, конечных точек.	Опубликованы правила	Частично реализован в рамках общего процесса ЕАЭС
7	Руководство по миграции: правила миграции между xEVMPD (Extended Eudra Vigilance medicinal product dictionary) и PMS, включая правила обратной совместимости	Опубликованы правила	Не требуется, т.к. ранее формат xEVMPD не применялся. Однако необходима миграция национальных справочников, например, ЕСКЛП (связь идентификаторов)
8	Практические примеры	Подготовлены	Отсутствуют
9	Процесс представления существующих данных о лекарственных средствах, разрешенных для использования	Планируется включить	Требуется разработка соответствующего нормативно правового акта расширяющего возможности единого реестра ЛП ЕАЭС

Как видно из таблицы, общий тренд в направлении стандартизации информации о лекарственных средствах прослеживается как в Европейском союзе, так и в Евразийском экономическом союзе. Можно отметить то, что системы развиваются самостоятельно без глобальной интеграции, что в дальнейшем может привести к затруднениям трансграничного информационного обмена.

Внедрение стандартов ISO IDMP должно упростить обмен информацией между заинтересованными сторонами и повысить функциональную совместимость систем в сети регулирования лекарственных средств и на международном уровне.

Ожидается, что это принесет пользу в ряде нормативных требований. Например, фармаконадзор: отчеты о побочных эффектах будут основываться на согласованном наборе определений продуктов, повышая качество данных, используемых для управления сигналами, и ускоряя обмен информацией, принятие решений и регулирующие меры. В регулирующих документах будет использоваться единый стандарт сбора данных и управления ими, что позволит обмениваться информацией о лекарственных средствах и повторно использовать ее в различных процедурах и среди различных регулирующих органов (с учетом ограничений конфиденциальности). В клинических исследованиях заинтересованные стороны будут иметь доступ к данным, используя согласованные и хорошо поддерживаемые стандарты, улучшая научную оценку ЛС, а также обеспечивая обмен информацией и прозрачность. Надлежащая производственная практика будет усовершенствована за счет того, что инспекции производственных площадок будут основываться на доступной информации, что упростит их проведение, особенно в экстренных ситуациях, связанных с анализом сообщений о нежелательных явлениях. Таким образом, шаги, сделанные в направлении внедрения ISO IDMP в ЕАЭС, являются значимым достижением на пути совершенствования качества фармацевтической продукции.

Суммарная эффективность применения цифровой системы для совершенствования того или иного этапа жизненного цикла продукции медицинского применения определяется тремя факторами: эффективностью самой системы, эффективностью выполненных работ по внедрению и эффективностью освоения системы сотрудниками. Для оценки эффективности внедрения нами было проведено исследование в форме опроса. Количество экспертов, принявших участие в исследовании — 73 человека. Эффективность самой системы определена на основе документации, идущей в комплекте. Оценка проводилась в процентных долях, где 100% — максимальный уровень соответствия требованию и 0% — минимальный. В таблице 8 представлены результаты оценки эффективности внедрения системы ЛИМС в экспертном учреждении.

Таблица 8 – Результаты оценки эффективности внедрения ЛИМС в экспертном учреждении

Параметр оценки	Возможности системы	Результат внедрения	Степень использования
Снижение количества ошибок	100%	80%	60%
Интеграция с оборудованием	80% (не все оборудование может быть связано)	10%	10%
Исключение рукописных заданий	100%	30%	30%
Полнота электронного документооборота	100%	50%	30%
Отчетность в электронном виде	100%	70%	50%
Индивидуальная авторизация	100%	100%	90%
Разделение функционала для разных должностей	100%	100%	100%
Контроль сроков	100%	50%	50%
Интеграция информации из разных подразделений (лабораторий)	100%	100%	90%
Ведение журналов расхода реактивов и материалов	100%	90%	80%
Увеличение числа исследований	100%	120%	120%
Повышение прибыли/снижение издержек	100%	150%	150%

По результатам оценки степень соответствия системы требованиям составляет 98%. При этом имеющиеся возможности реализованы на 79% и освоена на 72%. Полученный результат позволяет сделать вывод о высокой степени соответствия системы требованиям и хорошем качестве проведенных работ.

Внедрение ЛИМС в центре экспертизы лекарственных средств является одним из ключевых шагов для повышения прослеживаемости получаемых результатов. Данный факт неоднократно был отмечен в рамках проводимых аудитов, в том числе с участием международных специалистов. Информационная система изначально спроектирована таким образом, что единожды внесенные в нее сведения остаются в ней навсегда и всегда можно будет отследить все предыдущие состояния электронных записей.

Анализируя работу, проделанную за последние два десятилетия, необходимо отметить, что нами был пройден трудный путь от полностью бумажной работы к цифровой экспертизе и практика работы практически полностью стала приближена к целевому состоянию цифровой трансформации. Примененные в этом процессе информационные системы были экономически целесообразными и наиболее актуальными на момент внедрения.

## Общие выводы

1. Проведенный контент-анализ данных научно-технической и медицинской литературы о структуре жизненного цикла лекарственных средств и цифровых информационных системах, применяемых для его сопровождения, показал высокую актуальность данного вопроса и потенциальную возможность повышения степени эффективности информационных взаимодействий между участниками сферы обращения ЛС на основе применения новых и новейших научно-технических разработок.

Проведенная работа позволила подтвердить актуальность выбранного направления для исследований и определить ключевые направления, в которых намечен наибольший прогресс развития информационных технологий: управление на основе цифровых данных, искусственный интеллект, системы на основе распределенного реестра.

2. Логико-семантический анализ и декомпозиция понятий применительно к жизненному циклу лекарственных средств позволили сделать вывод о наибольшем охвате смысловых сущностей термином «цифровая трансформация», реализуемая в рамках нового направления развития государства — Цифровой экономике.

3. Сформирована холистическая, целостная методология цифрового сопровождения жизненного цикла лекарственных средств на основе моделей его ключевых этапов. Предложена архитектура цифровой трансформации и классы программного обеспечения для ее реализации. Приведены примеры осуществления цифровой трансформации на отдельно взятых участниках и их взаимодействии между собой на примере регистрационной экспертизы лекарственных средств.

На основе впервые сформированной холистической методологии сопровождения жизненного цикла лекарственных средств и разработанной архитектуре цифровой трансформации с учетом необходимых категорий программного обеспечения для ее реализации успешно осуществлена цифровая трансформация на отдельно взятых участниках и организовано их взаимодействии между собой на примере регистрационной экспертизы, что свидетельствует о реальном практическом потенциале предложенной методологии для сферы обращения лекарственных средств в целом.

4. Разработана структурная основа интегрированной системы формирования и экспертизы сведений досье лекарственных препаратов на основе применения цифровых систем. Данная работа позволила создать единый фундамент для интеграции разрозненных этапов жизненного цикла лекарственных средств за счет методологии объединения информационных потоков. Предложенный алгоритм позволяет объединить отдельные этапы жизненного цикла лекарственных средств с применением технологии «блокчейн».

5. Построенная модель применения технологии «блокчейн» для обеспечения работы Единого реестра лекарственных средств ЕАЭС при сравнении с существующей системой показала принципиальное превосходство за счет децентрализации хранения данных и как следствие повышение доступности и достоверности хранимых сведений для заинтересованных сторон.

6. Разработка и апробация методики функционально-экономического ранжирования цифровых систем позволила выявить исчерпывающий перечень типов программного обеспечения, необходимого для цифровой трансформации жизненного цикла лекарственных средств на примере этапа регистрационной экспертизы.

7. Проведённый математико-статистический анализ показателей экспертизы и регистрации лекарственных препаратов позволил установить взаимосвязь переломного момента в снижении сроков регистрации с началом внедрения цифровых решений в процесс регистрационной экспертизы. Таким образом подтверждена роль реализованных нами в рамках выполнения настоящей работы информационных систем в повышении эффективности этапа регистрационной экспертизы. Показаны возможности внедрения цифровых технологий для мониторинга доступности лекарственных средств на примере генотерапевтических препаратов и для оценки эффективности применения новых онкологически лекарственных препаратов.

8. Проведенное моделирование цифровой трансформации процесса формирования досье лекарственного препарата на стадиях его жизненного цикла показало возможность и целесообразность подготовки и направления документов регистрационного досье в цифровой форме. За счет этого достигается экономия времени на информационный обмен и значительно сокращается объем пересылаемых материалов.

9. Обоснована роль систем на основе искусственного интеллекта и машинного обучения для применения в рамках цифровой трансформации этапов жизненного цикла лекарственных средств. Данные системы представлены в большинстве развитых стран и оказывают существенное влияние на повышение эффективности работы многих участников жизненного цикла лекарственных средств.

10. Предложенный методический подход к управлению фармацевтической организацией на основе анализа данных и применения CALS/PLM-технологий показал свою применимость и успешно апробирован на основе экспертного учреждения в сфере обращения лекарственных средств. Целесообразно распространение данной концепции на всю систему обращения лекарственных средств в целом.

11. Предложенный методический подход применения лабораторной информационной менеджмент-системы для совершенствования процессов разработки и



экспертизы лекарственных средств подтвердил свою эффективность. Оценена эффективность внедрения ЛИМС на этапе экспертизы лекарственных препаратов — показано снижение количества бумажных форм и трудозатрат сотрудников. Проведенная оценка эффективности внедрения системы централизованного управления хроматографическим оборудованием позволила подтвердить целесообразность применения данного методического подхода к управлению лабораториями.

12. На основе результатов выполненной работы подготовлены учебно-методические материалы по информационному сопровождению жизненного цикла лекарственных средств, внедрению систем автоматизации, созданию систем электронного документооборота.

Подготовленные по результатам проведенной работы учебно-методические материалы показали свою актуальность и востребованность в учебном процессе на уровне высших учебных заведений и курсов повышения квалификации профильных специалистов.

Проведенные работы позволили приблизить, а по ряду направлений и опередить общемировые тренды в цифровой трансформации регистрационной экспертизы лекарственных средств.

### **Практические рекомендации**

Полученные результаты исследований объединяют представления о путях цифровой трансформации процессов на этапах жизненного цикла лекарственных средств. В исследовании показаны результаты внедрения информационных систем на этапе регистрационной экспертизы. Применение цифровых решений позволяет получить практическую пользу, выражающуюся в первую очередь в сокращении сроков регистрационных процедур. На основании результатов исследований можно рекомендовать дальнейшую трансформацию процедур, применяемых в рамках регулирования обращения лекарственных средств и в первую очередь перевода процедуры регистрации лекарственных средств в безбумажную форму проведения.

Для реализации первоочередных мер по формированию единого электронного реестра лекарственных средств для нужд системы закупки, маркировки лекарственных средств, ввода в гражданский оборот, фармаконадзора, мониторинга и иных действий необходимо выполнение ряда мероприятий. Включить в заявления на регистрацию и на внесение изменений на портале <https://grls.rosminzdrav.ru/> соответствующий атрибутивный состав в части описания ЛП в записи ГРЛС с учетом требований стандартов ISO IDMP. Возложить функции оператора справочников согласно Решения Коллегии Комиссии ЕЭК от «17» ноября 2015 г. № 155 перечисленных в п.1 настоящего документа справочников на

экспертное учреждение уполномоченное на проведение экспертизы лекарственных средств. Установить процедуру внесения и изменения значений справочников согласно указанному решению Комиссии ЕЭК на основании локального нормативно-правового акта. Поручить экспертному учреждению уполномоченному на проведение экспертизы лекарственных средств создание и ведение отсутствующих в базе ЕАЭС справочников и классификаторов для реализации норм стандартов ISO IDMP.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Дальнейшая работа в рамках данной темы должна быть направлена как на углубление процессов цифровой трансформации, в первую очередь от уменьшения участия человека в проводимых процессах за счет развития технологии искусственного интеллекта, так и расширения охвата трансформируемых процессов за счет вовлечения всех этапов жизненного цикла лекарственных средств и обеспечения информационного обмена между их участниками, в том числе за счет внедрения технологии распределенного реестра (блокчейна).

### **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Байкова В.Н., Байков К.Э., Иванов А.В., **Кошечкин К.А.**, Калинкина А.В., Паршина Н.А., Арзамасцев А.П., Дурнов Л.А. Антиоксидантные препараты, их место и роль в детской онкологии // Практикующий врач сегодня. 2005. № 1. С. 29.
2. **Кошечкин К.А.**, Байкова В.Н., Плетенева Т.В. Фармакохимическая характеристика кальция фолината - антидота метотрексата - при высокодозной терапии остеосаркомы у детей // Электронный сборник научных трудов "Здоровье и образование в XXI веке". 2007. Т. 9. № 10. С. 399.
3. Бунятян Н.Д., Дудченко В.В., Калянова Н.А., Коробов Н.В., **Кошечкин К.А.**, Яворский А.Н. Номенклатура лекарственных средств, содержащих микроэлементы // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9. № 1-2. С. 46-47.
4. Плетенева Т.В., Степанова Н.С., Байкова В.Н., **Кошечкин К.А.** Биокинетические параметры показателей токсичности высоких доз метотрексата // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2008. № 3. С. 10-13.
5. В.А. Меркулов, **К.А. Кошечкин**, А.Н. Яворский Методические подходы к формированию информационной среды ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России // Ведомости НЦЭСМП, № 1, 2011 год, С. 49-52.

6. Дигтярь А.В., **Кошечкин К.А.**, Яворский А.Н. Изменения регламентивно-нормативных требований к государственному реестру лекарственных средств в 2010-2011 годах // **Ремедиум**. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2011. № 4. С. 79-80.
7. Миронов А.Н., Дигтярь А.В., Сакаева И.В., **Кошечкин К.А.** «Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения – ретроспективный анализ, актуальное состояние и совершенствование требований (аналитический обзор законодательства)» // **Фармакоэкономика**. Том 4, № 2, 2011 год, С. 13-17.
8. А.В. Дигтярь, **К.А. Кошечкин**, Л.В. Корнеева. К вопросу об изменениях в регулировании обращения лекарственных средств в Таможенном союзе на текущем этапе // Ведомости НЦЭСМП, № 4, 2012 год, С. 36-39.
9. А.В. Козлович, А.В. Дигтярь, **К.А. Кошечкин** О концепции развития и информационного наполнения портала Научного центра экспертизы средств медицинского применения в сети интернет // Ведомости НЦЭСМП, № 1, 2012 год, С. 46-49.
10. Г.А. Сбоев, Е.М. Рычихина, А.В. Дигтярь, **К.А. Кошечкин** О разработке комплексной экспертной информационной системы испытательных центров // Ведомости НЦЭСМП, № 3, 2012 год, С. 35-39.
11. В.А. Меркулов, И.В. Сакаева, **К.А. Кошечкин**, Г.А. Сбоев. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения Лабораторной информационной системы // Ведомости НЦЭСМП, № 4, 2012 год, С. 14-18.
12. В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, В.К. Лепяхин, Б.К. Романов, Е.М. Рычихина, **К.А. Кошечкин**. Анализ и обобщение документов по безопасности лекарственных средств при проведении международных клинических исследований в Российской Федерации // Ведомости НЦЭСМП, № 2, 2013 год, С. 21-23.
13. **К.А. Кошечкин**, Г.А. Сбоев, В.Г. Куприянов, А.В. Козлович, Е.Е. Ильина, А.В. Дигтярь Оптимизация процессов реализации научно-технической продукции с применением информационных технологий // Ведомости НЦЭСМП, № 2, 2013 год, С. 43-47.
14. В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, **К.А. Кошечкин**, Сбоев Г.А. Современное состояние и перспективы развития единого информационного пространства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России // Ведомости НЦЭСМП, № 4, 2013 год, С. 38-41.
15. В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, Е.М. Рычихина, В.К. Лепяхин, Б.К. Романов, А.В. Комратов, Е.Ю. Колесникова, **К.А. Кошечкин**, А.В. Козлович Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных

- средств при проведении клинических исследований //Ведомости НЦЭСМП, № 1, 2014 год, С. 20 - 26.
16. **К.А. Кошечкин** Перспективы применения CALS/PLM-технологий в фармацевтической отрасли Российской Федерации //Ведомости НЦЭСМП, № 1, 2014 год, С. 47- 50.
  17. **К.А. Кошечкин**, А.В. Козлович, В.Н. Котиков, А.Н. Миронов Обзор перечня и особенностей программного обеспечения, применяемого для статистической обработки данных при выполнении экспертной работы //Ведомости НЦЭСМП, № 3, 2014 год, С. 46 - 50.
  18. Миронов А. Н., Меркулов В. А., Бондарев В.П., Борисевич И.В., Иванов В.Б., Кудашева Э.Ю., Яворский А.Н., **Кошечкин К.А.** «Современный арсенал препаратов крови в России» // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** 2015. Т. 13. Спецвыпуск. С. 106–107.
  19. Романов Б.К., Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Бондарев В.П., Прокофьев А.Б., Ягудина Р.И., Аляутдин Р.Н., Ковалева Е.Л., Переверзев А.П., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Комратов А.В., **Кошечкин К.А.**, Пастернак Е.Ю. «Алгоритм оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов» // **Российский медицинский журнал** 2015. Т. 21. № 5. С. 43-47.
  20. **К.А. Кошечкин**, Е.В. Гладкая, Я.Ю. Кондратьева. Валидация фармацевтических информационных систем: общие положения //Ведомости НЦЭСМП, № 1, 2015 год, С. 49-52.
  21. **К.А. Кошечкин**, Гладкая Е.В., Кондратьева Я.Ю. Валидация фармацевтических информационных систем: вычислительное программное обеспечение и персональные компьютеры //Ведомости НЦЭСМП, № 2, 2015 год, С. 45-48.
  22. **К.А. Кошечкин**, Е.В. Гладкая, Я.Ю. Кондратьева Валидация фармацевтических информационных систем: базы данных и лабораторные информационные менеджмент-системы //Ведомости НЦЭСМП, № 3, 2015 год, С. 23-27.
  23. Романов Б.К., Бунятян Н.Д., Олефир Ю.В., Бондарев В.П., Прокофьев А.Б., Ягудина Р.И., Аляутдин Р.Н., Ковалева Е.Л., Переверзев А.П., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Комратов А.В., **Кошечкин К.А.**, Пастернак Е.Ю. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов // Ведомости НЦЭСМП № 2, 2015год, С. 3-8.
  24. Ю.В. Олефир, В.А. Меркулов, Б.К. Романов, **К.А. Кошечкин**, А.Н. Яворский Международный опыт проведения предрегистрационных консультаций // **Ремедиум** 2016; № 10, С. 62-66.

25. А.А. Игнатъев, **К.А. Кошечкин** Возможности внедрения свободного программного обеспечения в экспертном учреждении здравоохранения // Фармацевтическая Промышленность 2016; (2), С. 16-19.
26. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., **Кошечкин К.А.** Переход к электронной регистрации лекарственных средств для единого фармацевтического рынка евразийского экономического союза // **Ремедиум** 2017; № 6, С. 42-46.
27. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., **Кошечкин К.А.**, Яворский А.Н. Перспективы применения электронной цифровой подписи при экспертизе лекарственных средств медицинского применения // **Право и бизнес.** Приложение к журналу Предпринимательское право. 2017; №2, С. 33-39.
28. Свистунов А.А., Олефир Ю.В., Лебедев Г.С., **Кошечкин К.А.** Формирование единого информационного пространства в сфере обращения лекарственных средств // **Фарматека.** Специальный выпуск. Оториноларингология. 2017 год, С. 51-55.
29. Логиновская О.А., Романов Б.К., Колбин А.С., Ястребова Н., Доморощенков К.В., Колбатов В.П., Сухов Р.В., **Кошечкин К.А.** Методы работы с сигналами в фармаконадзоре // **Качественная клиническая практика.** 2017 год, № 3, С. 38-42.
30. **К.А. Кошечкин** Применение методов Agile и Scrum при разработке программного обеспечения для автоматизации экспертизы лекарственных средств // Ведомости НЦЭСМП, № 1 2017 год, С. 64-68.
31. **К.А. Кошечкин** Возможности внедрения CALS/PLM-технологий на основных этапах жизненного цикла лекарственных средств // Новости GMP 1 (12) / весна 2017 год, С. 205-209.
32. Е.М. Рычихина, **К.А. Кошечкин** Применение информационных технологий для управления фармацевтическими данными // Ведомости НЦЭСМП, № 2, 2017 год, С. 122-126.
33. Свистунов А.А., Олефир Ю.В., Лебедев Г.С., **Кошечкин К.А.** Телемедицина. Следующий этап – телефармация? // **Электронное научное издание Социальные аспекты здоровья населения** N4 2017 г. (21 октября 2021 года, онлайн)
34. Давыдов Д.С., **Кошечкин К.А.**, Мовсесянц А.А. Основные подходы к управлению данными для администрирования биологических коллекций // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. Т. 17. № 4 (64). С. 216-221.
35. Олефир Ю.В., **Кошечкин К.А.**, Романов Б.К. Оценка фактических сроков регистрационной экспертизы лекарственных препаратов за 2011-2018 годы // **Российский медицинский журнал** Том 24, № 6, 2018 год, С. 306-309.

36. **Кошечкин К.А.**, Рычихина Е.М., Олефир Ю.В. Цифровые системы для формирования электронного досье и сопровождения процедуры регистрации лекарственных средств // **Ремедиум**. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2018 год, № 10, С. 37-41.
37. **Koshechkin, K.A.** & Polikarpov, A.V. & Radzievsky, G.P. Digital technologies to improve effectiveness of pharmacotherapy. **Procedia Computer Science**. (2018). 126. pp 1306-1312. [Scopus].
38. **Koshechkin, K.A.** & Klimenko, G.S. & Ryabkov, I.V. & Kozhin, P.B.. Scope for the Application of Blockchain in the Public Healthcare of the Russian Federation. **Procedia Computer Science**. (2018). 126. pp 1323-1328. [Scopus].
39. **Кошечкин К.А.**, Яворский А.Н. Цифровая биомедицина и биофармацевтика // **Ремедиум**. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2018. № 1-2. С. 16-20.
40. **К.А. Кошечкин** Опыт создания информационной системы управления деятельностью испытательных лабораторий экспертного учреждения в сфере обращения лекарственных средств // **Ведомости НЦЭСМП**, № 2 2018 год, С. 103-108.
41. Лебедев Г.С., Фартушный Э.Н., Шадеркин И.А., Клименко Г.С., Рябков И.В., Кожин П.Б., **Кошечкин К.А.**, Радзиевский Г.П., Фомина И.В. Создание информационной системы поддержки принятия врачебных решений на основе // **Журнал телемедицины и электронного здравоохранения**. 2019. Т. 5. № 1. С. 8-16.
42. Мохов А.А., Меркулов В.А., Мельникова Е.В., Попов П.И., Дудченко В.В., **Кошечкин К.А.**, Чапленко А.А., Яворский А.Н. Номенклатура генотерапевтических лекарственных препаратов: международный опыт // **Ремедиум**. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2019. № 5. С. 22-26.
43. Олефир Ю.В., Рычихина Е.М., **Кошечкин К.А.** Процедура регистрации ЕАЭС: возможность автоматизации работы. // **Ремедиум**. 2019; (11). С. 34-39.
44. **Кошечкин К.А.**, Лебедев Г.С., Мохов А.А., Свистунов А.А., Яворский А.Н. Цифровые технологии в период формирования единого фармацевтического рынка ЕАЭС // **Информационное право** 2019, №2, С. 16-20.
45. **Кошечкин К.А.**, Романов Б.К., Олефир Ю.В. Стандартизация описания лекарственных средств // **Российский медицинский журнал** Том 25, № 1 (2019), С. 36-39.
46. **Кошечкин К. А.**, Преферанский Н. Г., Преферанская Н. Г. Применение блокчейн-технологии для ведения реестра лекарственных препаратов // **Врач и информационные технологии** 2019, №3, С. 58-64.

47. **Konstantin Koshechkin**, Georgy Lebedev, Julia Tikhonova Regulatory Information Management Systems, as a Means for Ensuring the Pharmaceutical Data Continuity and Risk Management // **Intelligent Decision Technologies**, 2019, pp 265-274 [**Scopus**].
48. **Konstantin Koshechkin**, German Klimenko, Alexander Polikarpov Implementation of Digital Technologies in Pharmaceutical Products Lifecycle // **Intelligent Decision Technologies**, 2019, pp 295-305 [**Scopus**].
49. **Кошечкин К.А.**, Олефир Ю.В. Оценка эффективности внедрения информационных систем для экспертизы лекарственных средств. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2019, Том 9, № 3, С.192-196.
50. **Konstantin Koshechkin**, Nikita Golubev, Sergey Zykov, George Radziewsky, Study of the Cancer Treatment Drugs Availability Effect on Overall Survival, **Procedia Computer Science**, Volume 176, 2020, pp 1981-1989. [**Scopus**].
51. **Konstantin Koshechkin**, Georgiy Lebedev, Fartushny Eduard, Implementation of IDMP Standards as a Means of Creating a Unified Information Space in the Field of Drug Circulation, **Procedia Computer Science**, Volume 176, 2020, pp 1745-1753. [**Scopus**].
52. Georgy Lebedev, Eduard Fartushnyi, Igor Fartushnyi, Igor Shaderkin, Herman Klimenko, Pavel Kozhin, **Konstantin Koshechkin**, Ilya Ryabkov, Vadim Tarasov, Evgeniy Morozov, Irina Fomina. Technology of Supporting Medical Decision-Making Using Evidence-Based Medicine and Artificial Intelligence // **Procedia Computer Science** Volume 176, 2020, pp 1703-1712. [**Scopus**].
53. Efimenko, M., Ignatev, A. & **Koshechkin, K.** Review of medical image recognition technologies to detect melanomas using neural networks. **BMC Bioinformatics** 21, 270 (2020). (21 октября 2021 года, онлайн) [**Scopus**].
54. Erokhin A, **Koshechkin K**, Ryabkov I. 2020. The distributed ledger technology as a measure to minimize risks of poor-quality pharmaceuticals circulation. **PeerJ Computer Science** 6:e292 (21 октября 2021 года, онлайн) [**Scopus**].
55. Lebedev G., Fartushniy E., Shaderkin I., Klimenko H., Kozhin P., **Koshechkin K.**, Ryabkov I., Tarasov V., Morozov E., Fomina I., Sukhikh G. Creation of a Medical Decision Support System Using Evidence-Based Medicine. In: Czarnowski I., Howlett R., Jain L. (eds) **Intelligent Decision Technologies**. IDT 2020. Smart Innovation, Systems and Technologies, vol 193. Springer, Singapore. (21 октября 2021 года, онлайн) [**Scopus**].
56. **Konstantin Koshechkin**, Georgy Lebedev, Sergey Zykov Digital systems for eCTD creation on the pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union // In: Czarnowski I., Howlett R., Jain L. (eds) **Intelligent Decision Technologies**. IDT 2020. Smart Innovation, Systems

and Technologies, vol 193. Springer, Singapore pp 379-389 (21 октября 2021 года, онлайн) [Scopus].

57. Tsyndymeyev Arsalan, **Konstantin Koshechkin**, Georgy Lebedev Scientific approaches to the digitalization of drugs assortment monitoring using artificial neural networks // In: Czarnowski I., Howlett R., Jain L. (eds) **Intelligent Decision Technologies**. IDT 2020. Smart Innovation, Systems and Technologies, vol 193. Springer, Singapore pp 391-401 (21 октября 2021 года, онлайн) [Scopus].
58. Ter-Levonian A, **Koshechkin K** (2020) Prospectives for the use of Machine Learning and Neural Networks in digital systems for pharmacological research of drugs. Research Results in Pharmacology 6(3): (21 октября 2021 года, онлайн)

### Список сокращений

БД – базы данных

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств

ЕАЭС – Евразийский экономический союз

ЕИС – Единая информационная система в сфере закупок

ИАС – Информационно–аналитическая система мониторинга и контроля за осуществлением закупок лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд

ИИ – искусственный интеллект

ИНС – искусственные нейронные сети

ИС – информационные системы

ИТ – информационные технологии

ЛИМС – система управления лабораторной информацией

ЛП – лекарственные препараты

ЛО – лекарственное обеспечение

ЛС – лекарственные средства

МДЛП – мониторинг движения лекарственных средств

ПО – программное обеспечение

РУ – регистрационное удостоверение

СЭД – система электронного документооборота

эОТД – электронный общий технический документ