

На правах рукописи

**Николенко Николай Юрьевич**

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИКА ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С  
МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Волгоград – 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

**Научный руководитель:** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов"

**Зырянов Сергей Кенсаринович**

Доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Приволжского исследовательского медицинского университета

**Жукова Ольга Вячеславовна**

**Ведущее учреждение:**

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Российская Федерация, г. Москва, улица Баррикадная, дом 2/1, стр. 1

Защита состоится «\_\_\_\_\_» июня 2023 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1).

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

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Учёный секретарь  
Диссертационного совета 21.2.005.02  
доктор медицинских наук

**Шаталова Ольга Викторовна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность научного исследования**

Несмотря на положительную динамику эпидемиологических показателей туберкулеза за последние годы в мире и в России, туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий (МБТ) представляет серьезную проблему, для решения которой необходимы серьезные затраты материальных ресурсов (И.А. Васильева и соавт., 2017; С. Lange и соавт., 2019). МЛУ/ШЛУ МБТ, широко распространенная в мире и в Российской Федерации (D. Falzon соавт., 2013), является одним из основных препятствий на пути ликвидации туберкулеза, как проблемы общественного здравоохранения. Новые противотуберкулезные препараты (ПТП) (М. Krutikov и соавт., 2018) и новые режимы этиотропной терапии туберкулеза (ВОЗ, 2018, 2019) повышают эффективность лечения больных, однако масштаб затрат здравоохранения на коренное улучшение ситуации представляется пока мало изученным.

Новая концепция формирования режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя сформулирована в 2019 году ВОЗ и закреплена в национальных российских рекомендациях «Туберкулез у взрослых» в 2020 году. Основанные на первоочередном использовании бедаквилина, линезолида и фторхинолонов последнего поколения режимы химиотерапии эффективны (S. Borisov и соавт., 2017; N. Ndjeka и соавт., 2018), но пока еще не решен ряд вопросов, связанных с показаниями и безопасностью их применения в реальной практике у различных групп больных. Работы по изучению экономических аспектов применения новых режимов химиотерапии туберкулеза единичны.

### **Степень разработанности темы исследования**

Литературные данные об экономической эффективности режимов этиотропного лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя достаточно ограничены, особенно в части предложенных ВОЗ новых режимов (ВОЗ, 2018, 2019) (где основными препаратами являются бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин/левофлоксацин, циклосерин/теризидон и клофазимин).

В нескольких зарубежных работах (А.-М. Ionescu и соавт., 2018; K. Schnippel и соавт., 2018) рассмотрены фармакоэкономические аспекты включения в режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя бедаквилина, однако там не идет речи о полном реформатировании режима этиотропного лечения, а лишь включается один новый препарат.

В отечественной литературе экономической оценке новых режимов химиотерапии туберкулеза с ШЛУ возбудителя посвящена всего одна работа И.А. Васильевой и соавт. (2018). Исследование построено в соответствии с современными требованиями (Р.И. Ягудина с соавт., 2012, 2016), однако отсутствие указаний на пути рекрутирования 175 больных и малое число пациентов, получавших режим химиотерапии, соответствующий последним рекомендациям ВОЗ (21 чел.), позволяют предположить, что были адекватно отражены не все аспекты эффективности и переносимости лечения.

Лечение больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ является одним из основных приоритетов московской фтизиатрии (Е.М. Богородская, 2021), что и обусловило необходимость проведения фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований для подтверждения экономической эффективности новых режимов химиотерапии туберкулеза.

### **Цель исследования**

Определить экономическую эффективность этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от режима химиотерапии.

### **Задачи исследования:**

1. Определить прямые затраты на лечение больных туберкулезом органов дыхания с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием различных режимов химиотерапии.

2. Определить затраты на купирование нежелательных реакций при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в условиях реальной клинической практики.

3. Провести анализ включения противотуберкулезных препаратов в режимы химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от спектра лекарственной устойчивости микобактерий, переносимости противотуберкулезных препаратов и коморбидной патологии.

4. На основании анализа эффективности затрат и фармакоэкономического моделирования оценить экономическую целесообразность различных вариантов лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

### **Научная новизна исследования**

Впервые определены прямые затраты на лечение больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при использовании различных режимов этиотропной химиотерапии.

Впервые проведена сравнительная оценка экономической эффективности лечения больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при формировании режимов этиотропной химиотерапии на основании рекомендаций ВОЗ от 2019 г. и российских клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» (2020).

Впервые определены затраты на купирование нежелательных реакций этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и показана их фармакоэкономическая эффективность.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Дано экономическое обоснование:

– расширенного использования новых режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя, основанных на первоочередном использовании наиболее эффективных препаратов (группа А по классификации ВОЗ от 2019 г.) – бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина/левофлоксацина и циклосерина/теризидона;

– затрат на предотвращение и купирование нежелательных реакций на фоне лечения больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при использовании новых режимов этиотропной терапии.

### **Методология и методы исследования**

Предмет исследования – изучение вопросов клинической и экономической эффективности и безопасности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Методологической и теоретической основой исследования послужили рекомендации ВОЗ и национальные российские клинические рекомендации по туберкулезу. Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование. Проведен клинический и фармакоэкономический анализ эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя с использованием метода «затраты–эффективность» и моделированием лечения туберкулеза (марковская модель).

### **Объект исследования**

Исследование проведено на базе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦБТ). Больные для участия в исследовании отобраны среди пациентов, получавших лечение в Клиниках № 1 и № 2 и в филиалах МНПЦБТ по поводу туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя в соответствии с режимами, предписанными Федеральными клиническими рекомендациями, или основанными на комбинации новых ПТП, одобренной в последних рекомендациях ВОЗ (2019) и в российских клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» (2020).

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

1. Затраты на лечение больного туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в пересчете на одного пациента зависят не только от режима этиотропной химиотерапии, но и от формы организации лечебного процесса.

2. Затраты на этиотропную химиотерапию больного туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя при использовании основанных на новых препаратах режимов лечения могут различаться в 1,7 раза – в зависимости от используемых препаратов из группы С и от выбора фторхинолона.

3. Новый режим этиотропной химиотерапии туберкулеза достоверно ( $p < 0,05$ ) отличался от оптимизированного базисного режима более редким включением канамицина, амикацина, пипразинамида, этамбутола, протионамида, аминосалициловой кислоты и левофлоксацина, и также достоверно ( $p < 0,05$ ) –

более частым использованием моксифлоксацина, линезолида, бедаквилина, теризидона и меропенема. По частоте использования капреомицина, циклосерина, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората и имипенема+циластатина достоверных различий между режимами не отмечено.

4. Международные и национальные российские рекомендации по формированию нового режима химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя не могут быть полностью выполнены по меньшей мере у 15% больных, вследствие лекарственной устойчивости МБТ, непереносимости ПТП и коморбидной патологии.

5. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя за счет внедрения режимов химиотерапии, основанных на новых ПТП, требует дополнительных затрат, которые будут возмещены за счет более высокой эффективности лечения.

6. Применение марковской модели динамики состояния пациентов позволило получить исчерпывающую оценку относительной эффективности новых режимов химиотерапии по сравнению с оптимизированным базисным на протяжении 10 лет. Новые режимы химиотерапии обеспечивают существенное увеличение доли успеха лечения (на 16,1–29,8% у различных групп больных и в различные сроки), снижение летальности (на 6,1–11,0%) и снижение доли прерванных лечения (на 8,0–21,8%).

#### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена привлечением для решения задач исследования репрезентативного клинического материала (более 1300 пациентов, прослеженных в течение 24 месяцев), последовательным выполнением всех этапов фармакоэкономического исследования, применением адекватных методов статистического анализа и построением математической модели лечения туберкулеза.

#### **Апробация работы**

Основные результаты и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на 7-й ежегодной конференции московских фтизиатров «Наука XXI века в практике фтизиатра» (2019), 8-й ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием «Туберкулез и COVID в мегаполисе» (2020 г.), 9-й ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием «95 лет борьбы с туберкулезом на благо здоровья москвичей» (2021 г.), 10-м Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, 2021 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого совета ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» 16.02.2023 г., протокол №1.

**Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология** по следующим направлениям по пунктам:

13. Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и/или плацебо-контролируемых исследованиях.

18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний.

19. Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты–эффективность», анализ «затраты–полезность», анализ «затраты–выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования используют в образовательном процессе на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», на школах московских фтизиатров, а также в практической деятельности ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

### **Публикации**

По теме диссертации автором опубликовано 9 печатных работ, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ учреждения**

Диссертационное исследование является фрагментом комплексной темы НИР № 5.1.1, утвержденной Программой Департамента здравоохранения города Москвы от 23.11.2017 г. «Повышение эффективности и безопасности режимов химиотерапии, включающих новые противотуберкулезные препараты, у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», № гос. регистрации АААА-А17-117060510015-9.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», протокол № 3 от 25.06.2019 г.

### **Личный вклад автора в получение научных результатов**

Диссертация является самостоятельным трудом автора, которому принадлежит замысел исследования, разработка его плана и определение этапов. Автором лично изучены отечественные и зарубежные научные публикации по изучаемой проблеме и проведен их критический анализ. Материалы работы являются результатом собственных исследований. Автор лично занимался сбором материала, формированием баз данных и их обработкой, провел статистический анализ и интерпретировал полученные результаты. Автором самостоятельно

сформулированы положения диссертации, выводы и практические рекомендации и оформлена диссертационная работа.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (77 отечественных и 98 зарубежных источников). Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 3 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**В первой главе** проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Представлены основные современные проблемы лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, а также проанализированы фармакоэкономические исследования в области лечения туберкулеза.

**Во второй главе** описаны материалы и методы исследования. Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное когортное исследование, в которое включены больные, получавшие лечение в МНПЦБТ в течение 2014–2019 годов по поводу туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

*В первую когорту* вошли 1093 больных, получавших химиотерапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями 2015 года. Им назначали так называемый «оптимизированный базисный режим» (ОБР), в который ПТП (как минимум пять) включали в следующем порядке: капреомицин (или канамицин, или амикацин), левофлоксацин (или моксифлоксацин, или спарфлоксацин), пипразинамид, циклосерин (или теризидон), протионамид, аминосалициловую кислоту, этамбутол, а также линезолид.

*Вторую когорту* составили 294 больных, получавших химиотерапию в соответствии с режимом, аналогичным рекомендациям ВОЗ от 2018–2019 гг., но который в г. Москве начали назначать с апреля 2014 года. Пациентам назначали (в порядке очередности, как минимум пять ПТП): бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин (или левофлоксацин), циклосерин (или теризидон), пипразинамид, протионамид, аминосалициловую кислоту, этамбутол, карбапенемы (имипенем-циластатин или меропенем) в сочетании с амоксициллином+клавулановой кислотой.

Структура когорт по половозрастным показателям, характеру туберкулезного процесса и истории предыдущего лечения существенно не различалась, что позволило корректно сравнить эффективность реализованных у включенных в эти когорты больных режимов химиотерапии.

Оценка *клинической эффективности* лечения больных основана на анализе исходов курсов химиотерапии в соответствии с определениями ВОЗ и по результатам диспансерного наблюдения по отечественным правилам. У всех пациентов зарегистрированы исходы на конец 24-го месяца лечения.

Для оценки затрат на купирование нежелательных реакций (НР) химиотерапии в исследование включены 162 больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, имевших тщательно отраженные в медицинской документации



сведения о переносимости проводимой химиотерапии и разделенных на две группы в зависимости от режима лечения:

I группа – 82 больных, получавших лечение по традиционным схемам с применением ПТП основного и резервного ряда (из первой когорты больных);

II группа – 80 пациентов (из второй когорты), которые получали лечение с применением режима химиотерапии, сформированного по новым принципам (основа режима – бедаквилин, линезолид, левофлоксацин или моксифлоксацин, в сочетании с иными ПТП основного и резервного ряда).

Тяжесть НР определяли по модифицированным критериям токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критериям DMID, связь НР и препаратов в составе схемы лечения – с использованием шкалы Нранжо и методов экспертной оценки. Купировали НР в соответствии с российскими клиническими рекомендациями (2015, 2020), международными руководствами (WHO, 2003, 2009) и опытом МНПЦБТ [Д.А. Иванова и соавт., 2017, 2020; О.В. Родина, 2021).

*Фармакоэпидемиологический фрагмент исследования.* На включенных в исследование когортах пациентов проведен обзор потребления лекарственных средств с противотуберкулезным действием – анализ количественных данных о структуре использования ПТП. Полученные данные сопоставлены со спектром лекарственной устойчивости МБТ, данными о частоте НР лечения и коморбидной патологии для установления степени влияния этих факторов на необходимости коррекции стандартных режимов химиотерапии.

*Фармакоэкономические методы исследования.* Изучены экономические затраты на лечение больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя и проведен анализ клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии с помощью методики «затраты–эффективность», т.е. сравнительной оценки результатов и затрат на различные режимы химиотерапии (Р.И. Ягудина и соавт., 2012, 2014).

Для каждого режима этиотропной химиотерапии туберкулеза и для затрат на купирование НР на фоне разных режимов рассчитывали соотношение затраты/эффективность по формуле:

$$CER = C/Ef \text{ где}$$

CER – показатель эффективности затрат;

Ef – эффективность лечения;

C – затраты.

Далее рассчитывали инкрементальные (т.е. соответствующие увеличению эффективности на определённую величину) затраты на использование более дорогой методики лечения. Расчеты проведены по формуле:

$$ICER = (C_1 - C_2) / (Ef_1 - Ef_2), \text{ где}$$

ICER – показатель приращения эффективности затрат;

C<sub>1</sub> – затраты при использовании «нового» режима химиотерапии;

C<sub>2</sub> – затраты при использовании ОБР;

Ef<sub>1</sub> и Ef<sub>2</sub> – эффективность лечения при использовании соответственно «нового» режима химиотерапии и ОБР.

При оценке *экономических затрат* на лечение учитывали основные виды материальных затрат, относящиеся к *прямым* затратам и подразделенные на медицинские и немедицинские.

К медицинским затратам относили: затраты на фармакотерапию, лабораторные и инструментальные исследования, врачебные манипуляции и операции, и иные лечебные процедуры; оплату труда медицинских работников.

В перечень немедицинских затрат вошли: затраты на питание; оплата пребывания на больничной койке; плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета); административные расходы.

При определении прямых затрат учтены расходы на медикаменты для этиотропной химиотерапии и для предотвращения и купирования НР лечения. Использовали предложенные О.В. Родиной (2021) и Д.А. Ивановой и соавт. (2017, 2020) комплексы диагностических и лечебных методов при наиболее частых НР лечения.

Перечень лекарственных препаратов для химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя был определен в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» (2020 г.).

Объем лабораторных, рентгенологических и инструментальных исследований определен в соответствии с Приказом № 951 Минздрава России, клиническими рекомендациям по лечению больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя (2015, 2020) и с учетом дополнительных исследований в связи с развитием НР лечения и коморбидной патологией.

Анализ *непрямых затрат*, не связанных с процессом лечения непосредственно (материальные утраты вследствие потери или снижения работоспособности, расходы лиц, осуществляющих уход за больным, оплата больничного листа, расходы социальных служб), в рамках настоящего исследования не проводили. Это связано с тем, что темой исследования был анализ затрат бюджетных учреждений здравоохранения, тогда как непрямые затраты проходят по иным статьям расходов и практически не могут быть точно определены.

*Структура расходов* на круглосуточный противотуберкулезный стационар была определена на основании плана финансово-хозяйственной деятельности – основного финансового документа бюджетного учреждения. Формирование этого плана осуществляется в соответствии с требованиями приказа Минфина России от 31 августа 2018 г. № 186н «О требованиях к составлению и утверждению плана финансово-хозяйственной деятельности государственного (муниципального) учреждения» (с изменениями и дополнениями от: 11 декабря 2019 г., 7 февраля 2020 г., 2 апреля 2021 г.).

*Цены на лекарственные препараты*, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения и перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, утвержденные распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р (с изменениями и дополнениями от: 26 апреля, 12 октября, 23 ноября 2020 г.), установлены на основании Государственного реестра предельных отпускных цен производителей

на препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, публикуемый на официальном сайте Минздрава России (<https://minzdrav.gov.ru/>).

Определение цен на препараты, не входящие в перечень ЖНВЛП, и медицинские изделия осуществляли в соответствии с требованиями ст. 22 Федерального закона от 5 апреля 2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» и приказом Минздрава России от 15 мая 2020 г. № 450н «Об утверждении порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), и начальной цены единицы товара, работы, услуги при осуществлении закупок медицинских изделий».

При определении стоимости лекарственного препарата на курс лечения последовательно выполняли следующие действия:

- 1) устанавливали суточную дозу препарата в соответствии с действующими во время проведения лечения клиническими рекомендациями;
- 2) определяли число суточных доз, содержащихся в упаковке лекарственного препарата;
- 3) исходя из стоимости упаковки определяли стоимость суточной дозы препарата;
- 4) определяли стоимость препарата на одну неделю, 1, 3, 6, 8, 9 и 12 месяцев лечения в соответствии с действующими во время проведения лечения рекомендациями.

При определении стоимости курса лечения суммировали затраты на ПТП, включенные в режим химиотерапии, с учетом длительности курса.

*Стоимость медицинских услуг* сформирована по технологическим картам (приказ Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», с изменениями и дополнениями от: 16 апреля 2019 г., 5 марта, 24 сентября 2020 г.) в соответствии с Порядками оказания медицинской помощи больным при различных нозологиях.

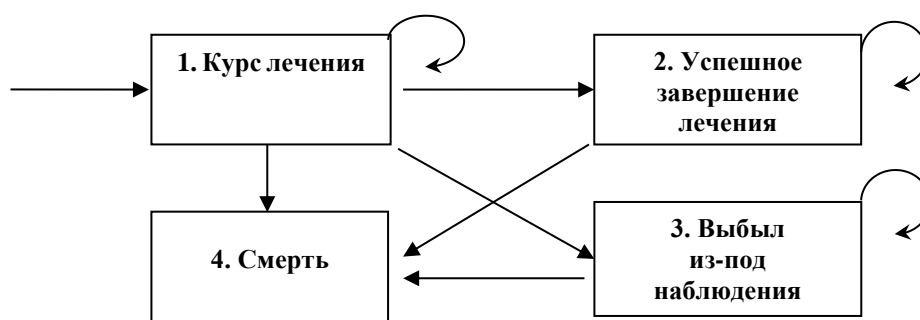
При анализе расходов на купирование наиболее распространенных НР при разных режимах лечения оценивали затраты на диагностические мероприятия (лабораторные, инструментальные исследования, консультации специалистов) и симптоматическое лечение НР (стоимость медикаментов, дополнительных методов лечения, таких как экстракорпоральные методы детоксикации, физиотерапевтическое лечение, стоимость пребывания в отделении реанимации при НР 4-й степени).

*Фармакоэкономическое моделирование.* Разработана модель Маркова, как наиболее подходящая для описания длительно протекающего заболевания при возможности четкого определения перехода больного из одного состояния в другое (М.Я. Кельберт, Ю.М. Сухов, 2009; J.R. Beck, S.G. Pauker, 1983; F.A. Sonnenberg, J.R. Beck, 1993). Модель предполагает, что пациент всегда находится в одном из конечного числа состояний здоровья (рисунок) и описывает переходы между четырьмя состояниями пациента:

1. Пациент получает курс лечения.
2. Пациент успешно завершил лечение.
3. Пациент выбыл из-под наблюдения.

#### 4. Смерть.

Вероятность переходов из одного состояния в другое (например, из состояния «курс лечения» в состояние «успешное завершение лечения») оценивали по результатам клинических наблюдений в сформированных когортах пациентов в течение первых двух лет. После завершения двухлетнего исследования остается некоторое количество больных, динамику лечения которых описывали на основании уже полученных для данной выборки вероятностей изменения состояний. За моделируемый интервал времени 2–10 лет все пациенты достигают конечные состояния, что позволяет получать надежную оценку эффективности схем лечения. При моделировании предполагали, что вероятности переходов не меняются со временем и зависят только от текущего состояния пациента.



**Рис. 1** – Блок-схема модели лечения туберкулеза. Прямоугольники обозначают состояния пациентов, прямые стрелки – переходы пациента из одного состояния в другое, круглые стрелки обозначают, что пациент остается в данном состоянии на следующий шаг по времени (шаг – 2 года).

*Статистическая обработка данных.* Сведения о пациентах заносили в специально созданную персональную (полицевую) базу данных в системе Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2013. Применены методы дескриптивной (описательной) статистики с расчетом 95% доверительного интервала (95%ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» 30.04.2016 г., протокол № 2.

**Третья глава** посвящена оценке затрат на лечение больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Рассмотрены *прямые* затраты, подразделенные на медицинские и немедицинские.

В первую очередь были рассчитаны затраты на лечение отдельными ПТП в рамках режима химиотерапии. Наименее затратным было использование препаратов основного ряда – этамбутола (цена суточной дозы равна 4,69 руб.), пипразинамида (5,7 руб.) и протионамида (6,92 руб.) Наиболее дорогим из традиционных препаратов резерва была аminosалициловая кислота (цена суточной дозы – 601,41 руб., в случае применения парентеральной формы – от 1216,44 руб. до 2407,90 руб.). С ценой аminosалициловой кислоты была сопоставима цена ряда новых препаратов: цена суточной дозы бедаквилаина в первые 2 недели составляла 1151,1 руб., в последующем препарат применяли по схеме 3 раза в неделю, а доза снижалась вдвое и стоила 575,55 руб. Суточная доза линезолида стоила 995,05 руб., тиюреидоиминометилпиридиния перхлората –

395,34 руб. Наиболее высокую стоимость имели карбапенемы: суточная доза имипенема-циластатина стоила 977,52 руб., меропенема – 2 019,6 руб.

В итоге оказалось, что стоимость 8-ми месячной интенсивной фазы ОБР IV по Федеральным рекомендациям была минимальной при комбинации канамицина, левофлоксацина, пиперазида, циклосерина, протионамида и этамбутола и составила 39 055,20 руб., тогда как при назначении капреомицина, моксифлоксацина, пиперазида, теризидона, протионамида и аминосалициловой кислоты её размер возрастал до 318 902,40 руб. – в 8,2 раза.

Стоимость фазы продолжения колебалась в меньших пределах: в 6,5 раза от минимальной – 55 134,0 руб. (при назначении левофлоксацина, пиперазида, циклосерина, протионамида и этамбутола) до максимальной – 359 823,6 руб. при назначении моксифлоксацина, пиперазида, теризидона, протионамида и аминосалициловой кислоты.

Максимальная (678 726,0 руб.) стоимость лечения по IV режиму в рамках ОБР была выше минимальной (94 189,2 руб.) в 7,2 раза.

Стоимость комбинации препаратов V режима в рамках ОБР была существенно выше. Максимальную – 2 095 668,6 руб. – имел режим с использованием в интенсивной фазе капреомицина, моксифлоксацина, теризидона, бедаквилаина (по 24-недельной программе), линезолида, меропенема и амоксициллина+клавулановой кислоты, а в фазе продолжения – моксифлоксацина, пиперазида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, меропенема и амоксициллина+клавулановой кислоты. Минимальную стоимость имела комбинация в интенсивной фазе капреомицина, моксифлоксацина, пиперазида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, бедаквилаина (на 24 недели) (400 389,0 руб.) и в фазе продолжения (359 020,8 руб.) – моксифлоксацина, пиперазида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, этамбутола. Всего курсовая стоимость ПТП равна 759 409,8 руб. (меньше максимума в 2,75 раза).

В реальной клинической практике границы между IV и V режимами химиотерапии стираются в связи с выявлением расширяющегося спектра лекарственной устойчивости МБТ, противопоказаниями и непереносимостью химиотерапии в связи с НР. Поэтому оценить стоимость условно обобщенных «IV» или «V» режимов, как единых, не представляется возможным, поскольку стоимость необходимого набора ПТП у отдельных пациентов различается в разы и даже на порядок. Поэтому сравнение затрат для новых режимов и ОБР было в дальнейшем проведено без разделения на IV и V режимы химиотерапии.

Затраты на этиотропное лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя существенно различаются в зависимости от назначенного режима этиотропной химиотерапии. При этом расчетная стоимость «нового» режима этиотропной химиотерапии колеблется от 786 737,4 руб. до 2 008 806,0 руб. (в зависимости от включения тех или иных противотуберкулезных препаратов из группы С (по ВОЗ)).

Для новых режимов различия максимальной и минимальной стоимостей комбинации ПТП составили – 2,55 раза (2 008 806,00 руб. и 786 737,4 руб. соответственно). Максимальная стоимость ОБР V даже может быть немного выше, чем у новых режимов, а минимальная их стоимость сопоставима.

Следующей задачей был расчет стоимости купирования НР при применении каждого из двух типов исследуемых режимов, с учетом доли каждого варианта и

степени тяжести НР в соответствующей группе. Применение нового режима с первоочередным включением бедаквилина и линезолида требует в итоге наименьших затрат на купирование НР за счет меньшей частоты тяжелых НР 3-й и 4-й степени, требующих дорогостоящих лечебных и диагностических вмешательств. Наибольшая доля затрат в обеих группах пришлась на купирование гепатотоксических, диспептических, кардиотоксических и миелотоксических реакций. Отмечен относительно низкий объем затрат на купирование кардио- и нейротоксических реакций на фоне применения новых режимов, при наибольшей доле расходов на купирование гепатотоксических реакций – 33,3% от стоимости купирования всех НР в этой группе.

Объем затрат на купирование НР в группе пациентов, получавших новые режимы химиотерапии, составил в среднем 26 499,84 руб. на одного пациента, а в группе ОБР – 36 509,37 руб., что в 1,4 раза выше.

Стоимость необходимых обследований и консультаций в течение всего курса лечения туберкулеза на одного больного составила 210 761,08 руб.

Затраты на оплату труда медицинских работников оценивали отдельно и составили 287 683,2 руб. на стационарном этапе лечения, дополнительно на стационарном этапе было израсходовано в среднем 72 945,6 руб. на питание больного и 285 415,2 руб. на прочие немедицинские расходы.

Расходы, не связанные с медикаментозным лечением на амбулаторном этапе, составили 18 950,88 руб. для пациентов обеих групп.

Общие прямые затраты на лечение одного больного туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя различаются в зависимости от режима химиотерапии (табл. 1). При использовании режимов, включающих новые ПТП как основу («новый режим») или как дополнительные препараты (V ОБР), стоимость лечения в целом колеблется в пределах 1,7–3,0 млн рублей. При этом стоимость наиболее дорогих возможных вариантов «нового» режима химиотерапии и ОБР практически идентична. Стоимость лечения при режиме, основанном в основном на традиционных препаратах резервного ряда (IV ОБР), составляет 1,0–1,60 млн рублей. При этом значительную долю затрат составляют расходы на пребывание пациента в круглосуточном стационаре (646 044 руб.), которые не зависят от избранного режима химиотерапии. Их доля в общих затратах на лечение составляет от 64% при наиболее дешевом режиме химиотерапии до немногим более 20% при наиболее затратных.

Доля затрат на купирование НР этиотропного лечения относительно невелика: от 3,6% до менее 1,0% (при более дорогих режимах химиотерапии

**Таблица 1 – Затраты (в рублях) на лечение одного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при различных режимах этиотропной химиотерапии (интенсивная фаза – 8 месяцев в условиях круглосуточного стационара и фаза продолжения – 12 месяцев в амбулаторных условиях)**

Режим этиотропной химиотерапии	Этиотропная терапия		Купирование нежелательных реакций	Обследование в ходе лечения	Лечение в круглосуточном стационаре			Амбулаторное лечение	Всего	
	Максимально	Минимально			Оплата труда медперсонала	Питание больных	Немедицинские расходы		Максимально	Минимально
IV ОБР	678 726,0	94 189,2	36 509,37 / 37 302,63	210 761,08	287 683,2	72 945,6	285 415,2	18 950,88	1 591 784,59	1 006 454,53
V ОБР	2 095 668,6	759 409,8	36 509,37 / 37 302,63	210 761,08	287 683,2	72 945,6	285 415,2	18 950,88	3 008 727,19	1 671 675,13
Новый режим	2 008 806,0	786 737,4	26 499,84 / 26 993,78	210 761,08	287 683,2	72 945,6	285 415,2	18 950,88	2 911 555,74	1 688 993,20

Как современные, так и действовавшие на протяжении последних 30 лет рекомендации по формированию режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза содержат перечень ПТП и ориентировочный порядок включения их в режим химиотерапии. Вопросы о частоте включения в режим того или иного препарата из списка рекомендуемых в условиях повседневной практики практически не рассматривают и в ранее действовавших, и в новейших руководствах. В связи с этим проведено *фармакоэпидемиологическое исследование* – обзор потребления противотуберкулезных лекарственных средств – анализ количественных данных о структуре использования ПТП при использовании ОБР и новых режимов химиотерапии.

Новый режим химиотерапии туберкулеза достоверно ( $p < 0,05$ ) отличался от ОБР более редким включением канамицина, амикацина, пиразинамида, этамбутола, протионамида, аминосалициловой кислоты и левофлоксацина, а также достоверно ( $p < 0,05$ ) более частым использованием моксифлоксацина, линезолида, бедаквилина, теризидона и меропенема. По частоте использования капреомицина, циклосерина, имипенем+циластатина и тиюреидоиминометилпиридиния перхлората достоверных различий между режимами не выявлено.

Следует отметить, что при реализации нового режима химиотерапии далеко не всегда полностью выполнены рекомендации ВОЗ и российские национальные рекомендации (рис. 2).



**Рис. 2** – Частота назначения противотуберкулезных препаратов при реализации нового режима химиотерапии (в %)

Примечание: ТПП – тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат



Все четыре приоритетных, наиболее эффективных ПТП получали не более 85% больных. Инъекционные препараты были включены в «новый» режим химиотерапии у 30,9% пациентов. Частота включения препаратов в режим химиотерапии колебалась от 100% до 1,4%. При этом из 17 препаратов, включенных в список назначаемых в составе «нового» режима, только 4 были назначены более чем 50% больных, и 9 – более, чем 25% пациентов.

Чтобы уточнить причины различий в частоте включения того или иного препарата в «новый» режим химиотерапии, был проведен анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующей патологии и непереносимость больными ПТП в прошлом.

Установлено частое наличие устойчивости возбудителя не только к традиционным ПТП резервного ряда, но и к препаратам, являющимся «ядром» новых режимов (табл. 2). Во всех этих случаях не представлялось возможным сформировать предписываемый минимальный четырехкомпонентный режим химиотерапии только на основании использования наиболее эффективных ПТП (группы А и В по ВОЗ).

Гораздо чаще, что вполне естественно, имела место устойчивость выделенных МБТ к традиционным ПТП, применяемым еще с 1950-х годов. Только капреомицин (устойчивость у 29,9%) и амикацин (устойчивость у 21,8%) были потенциально эффективны более, чем у 70% больных. При таком распространении лекарственной устойчивости МБТ формирование режима из пяти-шести потенциально эффективных ПТП становится достаточно сложным.

**Таблица 2 – Число и доля пациентов, у которых выявлена устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам, в когорте получавших режим химиотерапии с использованием новых препаратов (n = 294)**

Противотуберкулезный препарат	Частота регистрации лекарственной устойчивости МБТ		
	абс.	%	95%ДИ
Линезолид	2	0,7	0,0-1,6
Моксифлоксацин	27	9,2	5,9-12,5
Левифлоксацин	32	10,9	7,3-14,5
Циклосерин/теризидон	9	3,1	1,1-5,0
Пиразинамид	151	51,4	45,6-57,1
Этамбутол	190	64,6	59,1-70,1
Канамицин	198	67,3	62,0-72,7
Амикацин	64	21,8	17,0-26,5
Капреомицин	88	29,9	24,7-35,2
Этионамид/протионамид	201	68,4	63,0-73,7
Аминосалициловая кислота	118	40,1	34,0-45,8

Непереносимость ПТП в прошлом (развитие НР, потребовавших отмены того или иного препарата) является еще одним фактором, ограничивающим практическую реализацию рекомендуемых режимов химиотерапии. Лидерами по частоте непереносимости по анамнестическим данным явились пиразинамид (гепатотоксические явления, артралгии) и этионамид/протионамид (раздражение желудочно-кишечного тракта) – по 6,2% случаев. Следом шли аминосалициловая кислота (5,1%) и канамицин (4,5%), а затем – циклосерин, этамбутол, амикацин и

капреомицин (по 3,4%). Хорошую переносимость имели фторхинолоны и линезолид (непереносимость менее чем в 3% случаев).

Сопутствующая патология также накладывает ограничения на назначение тех или иных ПТП, которые рекомендуется включать в новые режимы химиотерапии туберкулеза. Наиболее часто в реальной практике мы сталкивались с энцефалопатиями (противопоказан циклосерин) – более чем у 25% больных, гепатитами различного генеза (противопоказан пипразинамид) – более чем у 20%, патологией органа зрения (противопоказаны этамбутол и линезолид) – более чем у 25% и органа слуха (противопоказаны инъекционные препараты) – у 16,0% пациентов. Кардиальная патология (4,1% больных) и патология почек (6,1%), препятствовавшие формированию оптимального режима химиотерапии, встречались значительно реже, но с клинической точки зрения, обусловленные ими противопоказания были весьма серьезными. Таким образом, наличие сопутствующей патологии препятствует назначению по крайней мере одного из показанных наиболее эффективных ПТП (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, циклосерин) не менее, чем у 25% пациентов.

Значительное разнообразие вариантов режимов химиотерапии, основанных на применении в первую очередь новых ПТП, обусловлено ограничениями, накладываемыми как спектром лекарственной чувствительности МБТ, так и плохой переносимостью препаратов пациентами в прошлом и/или коморбидным фоном. Это необходимо учитывать при формировании заявок на закупку ПТП из средств федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации, иначе возможна неэффективная трата средств на препараты, оставшиеся невостребованными, и нехватка наиболее востребованных препаратов.

**Четвертая глава** содержит анализ «затраты–эффективность» режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Учитывая сопоставимые сроки лечения больных в условиях стационара и в последующем на амбулаторном этапе, а также практически идентичные расходы по немедицинским статьям на проведение основного курса лечения, затраты на исходное обследование и периодические контрольные обследования, расходы на оплату труда медицинских работников при реализации ОБР и новых режимов химиотерапии, при фармакоэкономическом анализе «затраты-эффективность» мы рассматривали затраты только на ПТП и, отдельно, на купирование НР.

После того как была определена частота (в процентах) назначения каждого из ПТП в каждой когорте, появилась возможность определить средние затраты на лечение одного больного. При этом длительность интенсивной фазы была принята в среднем равной 9 месяцам, а фазы продолжения – равной 12 месяцам.

При исчислении затрат на ПТП мы исходили из следующего. Если на 100 пациентов приходится, например, 73,7% назначений курса пипразинамида, то и затрачено на 100 пациентов будет 73,7% стоимости соответствующих по длительности 100 курсов пипразинамида. Общая стоимость пипразинамида на весь курс лечения тогда составит:  $0,737 \times$  (стоимость 9 мес. лечения в интенсивной фазе) +  $0,737 \times$  (стоимость 12 мес. лечения в фазе продолжения).

Средняя стоимость этиотропной химиотерапии на 1 пациента составила при ОБР 425 613,19 руб., а при новом режиме химиотерапии – 1 058 492,94 /

1 099 937,54 руб. (в зависимости от длительности приема бедаквилина, равной 6 или 9 месяцам, что стоит соответственно 108 203,40 или 149 643,00 руб.).

Следующей задачей было определить, насколько эффективны дополнительные затраты на химиотерапию. Общие затраты на химиотерапию всех пациентов, получавших ОБР, составили 465 195 216,67 руб., а на всех пациентов, получавших «новый» режим химиотерапии – 311 196 164,36 руб. При этом лечение 100 больных обошлось в 42 561 319 руб. при ОБР и в 105 849 294 руб. при «новом» режиме химиотерапии (при стандартной длительности приема бедаквилина). Исходя из этих данных были определены CER и ICER для объединенных когорт в целом и для отдельных субкогорт (табл. 3).

**Таблица 3 – Показатели анализа «затраты-эффективность» ОБР и «нового» режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза в анализируемых когортах и субкогортах пациентов**

Когорты и субкогорты	Оптимизированный базисный режим			Новый режим			
	<i>n</i>	% эффективного лечения	CER (руб.)	<i>n</i>	% эффективного лечения	CER	ICER (руб.)
<b>Объединенная</b> IV 2013 – IV 2016 гг.	1093	51,8	821 647,9	294	68,4	1 547 504,3	3 812 528,6
<b>Субкогорты</b>							
Впервые выявленные и рецидивы (I ГДН)	744	62,6	679 893,3	180	78,9	1 341 562,7	3 882 697,9
Повторные курсы лечения (II А ГДН)	165	40,6	1 048 308,4	50	70,0	1 512 132,8	2 152 652,2
Повторные курсы лечения больных с гиперхроническим течением туберкулеза (II Б ГДН)	184	18,5	2 300 611,8	64	37,5	2 822 647,8	3 330 946,1
Только МЛУ МБТ	838	54,2	785 264,2	133	72,2	1 466 056,7	3 515 998,6
Только ШЛУ МБТ	197	39,6	1 074 780,8	162	65,4	1 618 490,7	2 453 022,3
Больные с деструктивными изменениями в легочной ткани	774	45,3	939 543,5	251	64,9	1 630 959,9	3 228 978,3

При использовании ОБР значение CER оказалось, по данным когорт в целом, равным 821 647,08 руб., а для нового режима – 1 547 504,3 руб. (т.е. в 1,88 раза больше). У впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза значения CER ОБР и «нового» режима различались практически в 2,0 раза, у больных с только МЛУ МБТ – в 1,88 раза, у больных с деструктивными процессами в легких – в 1,74 раза. Несколько меньшими были различия CER ОБР и «нового» режима у больных, получавших повторные курсы лечения (в 1,44 раза), у пациентов с гиперхроническим течением туберкулеза (в 1,23 раза) и больных с ШЛУ МБТ (в 1,5 раза).

Коэффициент ICER (стоимость повышения эффективности на 1%) у 100 больных составил для когорты в целом 3 812 528,6 руб. или 38 125,0 руб. на 1 больного. Для впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивами ICER равен 38 827,0 руб. на 1 больного, пациентов с повторными курсами лечения – 21 526,5 руб., пациентов с гиперхроническим течением – 33 309,5 руб., пациентов

только с МЛУ МБТ – 35 160,0 руб., пациентов с ШЛУ МБТ – 24 530,2 руб., пациентов с деструктивным поражением легких – 32 290,0 руб. на 1 больного.

Таким образом, наиболее экономически оправданным является использование «нового» режима у больных с повторными курсами лечения и пациентов с ШЛУ МБТ (коэффициент ICER для этих групп наименьший). Однако и для остальных категорий больных дополнительные расходы на новые ПТП не являются слишком значительными: они составляют не более 9,0% стоимости среднего курса оптимизированного базисного режима химиотерапии для одного больного (425 613,19 руб.).

Применение режимов противотуберкулезной химиотерапии, основанных на преимущественном включении двух новых ПТП (бедаквилина и линезолида) ассоциировалось с наименьшим значением коэффициента «затраты–эффективность» в отношении купирования НР лечения: коэффициент CER (затраты на единицу эффективности) составил при ОБР 41 725,0 руб. и при новом режиме химиотерапии – 28 961,57 руб.,

Анализ «затраты–эффективность», несмотря на всю наглядность, не отражает всех аспектов применения новых режимов химиотерапии туберкулеза, поскольку за пределами исследования остаются больные, лечение которых было неэффективным. Те 16,6% больных, которые не были бы излечены при применении ОБР (но были эффективно пролечены по «новому» режиму), в дальнейшем также потребуют лечения, поскольку они остаются опаснейшим источником инфицирования здорового населения. Стоимость же их последующего лечения, сэкономленная при лечении по «новому» режиму, при анализе «затраты–эффективность» не рассматривается. Этот недостаток может быть исправлен применением методов фармакоэкономического моделирования.

В **пятой главе** представлены результаты моделирования лечения туберкулеза с использованием марковской модели. Описаны изменения численности групп пациентов с различными исходами на интервале до 10 лет от начала исследования и оценено число различных исходов лечения в случае, если бы исследование продолжалось бы до полного излечения всех больных. Результатом явилась точная оценка эффективности сравниваемых режимов лечения. Применение марковской модели динамики состояния пациентов позволило получить исчерпывающую оценку относительной эффективности новых режимов химиотерапии по сравнению с ОБР.

Применение модели динамики состояния пациентов позволило уточнить оценки эффективности сравниваемых режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Новые режимы химиотерапии обеспечивают существенное увеличение доли успеха лечения (на 16,1–29,8% у различных групп больных и в различные сроки), снижение летальности (на 6,1–11,0%) и снижение доли прервавших лечения (на 8,0–21,8%). В ходе моделирования повторных курсов лечения полностью исчерпываются исходы в неудачное лечение, однако нарастает доля летального исхода, в основном за счет естественной смертности, не связанной с туберкулезом.

Стоимость эффективно использованных ПТП при реализации «нового» режима химиотерапии у больных с хроническим течением туберкулеза на один случай успешного лечения начинает снижаться с 4-го года наблюдения, что

подтверждает большую экономическую эффективность применения нового режима химиотерапии у данной группы больных. Применение марковской модели позволило получить эти результаты, используя данные двухлетнего клинического исследования вместо 4 – 10-летнего.

Проведенное исследование показало, что затраты на реализацию новых режимов не так уж и велики, и разница стоимости старых и нового режимов уменьшается при нарастании клинической сложности случая. При использовании марковской модели для экономической оценки эффективности лечения в соответствии с новыми режимами химиотерапии оказалось, что предложенное лечение по критерию «затраты–эффективность» в перспективе достоверно превосходит базисные режимы химиотерапии.

## ВЫВОДЫ

1. Определяющими по объему среди прямых затрат на лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя являются затраты на противотуберкулезные препараты (от 43 до 70% при различных режимах химиотерапии) и обеспечение пребывания больного в круглосуточном стационаре (от 21 до 41%).

2. Объем прямых затрат на лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя зависит в первую очередь от включения отдельных противотуберкулезных препаратов в состав режима. Наименьших затрат требует реализация IV режима химиотерапии с включением традиционных препаратов резервного ряда (расчетная стоимость на одного пациента 1 006,5–1 591,8 тыс. руб.); наибольших – режимы с включением новых противотуберкулезных препаратов (расчетная стоимость V «оптимизированного базисного режима» варьирует от 1 671,7 до 3 008,7 тыс. руб., «новых» режимов в соответствии с рекомендациями ВОЗ – от 1 688,9 до 2 911,5 тыс. руб., в зависимости от включения тех или иных противотуберкулезных препаратов из группы С).

3. Реализация режимов химиотерапии с включением новых противотуберкулезных препаратов требует меньших затрат на купирование нежелательных реакций (26 499,84 / 26 993,78 руб. на 1 больного), чем при использовании оптимизированного базисного режима химиотерапии (36 509,37 / 37 302,63 руб. на 1 больного).

4. Использование «новых» режимов химиотерапии по сравнению с оптимизированными базисными IV и V режимами связано с меньшей потребностью в назначении канамицина, амикацина, пипразинамида, этамбутола, протионамида, аминосалициловой кислоты и левофлоксацина, и большей – в назначении бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина, теризидона и меропенема ( $p < 0,05$ ).

5. При реализации «новых» режимов химиотерапии вследствие расширенного спектра лекарственной устойчивости возбудителя, непереносимости противотуберкулезных препаратов пациентом в прошлом и сопутствующей патологии по меньшей мере у 15% больных становится невозможным формирование пятикомпонентной схемы химиотерапии из потенциально эффективных препаратов.

6. По результатам анализа «затраты–эффективность» применение новых режимов этиотропной терапии наиболее экономически оправдано у больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и при повторных курсах лечения (коэффициент ICER 24 530,2 руб. и 21 526,5 руб. на одного больного).

7. По результатам моделирования динамики состояния пациентов в интервале от 2 до 10 лет от начала лечения применение новых режимов по сравнению с оптимизированными базисными обеспечивает существенное увеличение доли успеха лечения (на 16,1–29,8% у различных групп больных и в различные сроки), снижение летальности (на 6,1–11,0%) и снижение доли прервавших лечения (на 8,0–21,8%).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывать при формировании заявок на закупку противотуберкулезных препаратов влияние ограничивающих назначение тех или иных препаратов факторов: спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза ко всем доступным препаратам, непереносимость пациентом препаратов в прошлом, наличие у пациентов сопутствующих заболеваний. Для уточнения степени влияния этих факторов и внесения соответствующих поправок, в каждом субъекте Российской Федерации желательно проведение предварительных исследований.

2. Предусмотреть при планировании необходимых затрат на лечение больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя выделение средств на купирование нежелательных реакций в размере не менее 27 000 руб. на каждого больного.

3. При индивидуализации режима химиотерапии принимать во внимание стоимость того или иного противотуберкулезного препарата, показания к назначению которого имеются.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. **Николенко Н.Ю.**, Кривцова О.В., Борисов С.Е. Опыт оценки затрат на противотуберкулезную химиотерапию больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при использовании различных режимов лечения // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – № 3. – С. 84-85.

2. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., **Николенко Н.Ю.**, Кампос Е.Д., Франчук И.М. Терапия сопровождения и предупреждения нежелательных реакций у больных туберкулезом легких // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 27. – С. 12-19.

3. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., **Николенко Н.Ю.**, Кампос Е.Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 4. – С. 58-64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-58-64>.

4. Данилова Т.И., Корнеев Ю.В., Кудлай Д.А., **Николенко Н.Ю.** Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской

области) // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 9. – С. 56-62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.

5. Кривцова О.В., Стерликов С.А., **Николенко Н.Ю.** Состояние основных фондов и финансирование противотуберкулезных организаций в г. Москве. / В кн. Противотуберкулезная работа в городе Москве, 2019 / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ. – 2020 г. – Гл. 15. – С. 224-227.

6. Кривцова О.В., Стерликов С.А., **Николенко Н.Ю.** Состояние основных фондов и финансирование противотуберкулезных организаций в г. Москве. / В кн. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.) / Под ред. Е.М. Богородской. – М.: Издательство «Спутник». – 2020 г. – Гл. 15. – С. 257-260.

7. Родина О.В., **Николенко Н.Ю.**, Иванова Д.А., Борисов С.Е., Кривцова О.В., Кудлай Д.А. Затраты на устранение нежелательных реакций при различных режимах химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 32-42.

8. **Николенко Н.Ю.**, Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14. – № 2. – С. 235-248. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089.

9. Морозова Т.И., Докторова Н.П., Отпущенникова О.Н., **Николенко Н.Ю.** Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 4. – С. 90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

МБТ – *Mycobacterium tuberculosis complex*

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НР – нежелательная реакция

ОБР – оптимизированный базисный режим химиотерапии

ПТП – противотуберкулезный препарат

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость