

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
«МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ»**

На правах рукописи

Николенко Николай Юрьевич

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

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

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

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ	Стр.
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	16
1.1. Туберкулез как проблема общественного здравоохранения в мире и в Российской Федерации	16
1.2. Лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя	25
1.3. Фармакоэкономические исследования при туберкулезе	38
Глава 2. Материалы и методы исследования	50
2.1. Характеристика использованного клинического материала.	50
2.2. Фармакоэпидемиологические методы исследования	56
2.3. Фармакоэкономические методы исследования	56
2.4. Фармакоэкономическое моделирование	60
2.5. Статистическая обработка данных	64
2.6. Этические критерии исследования	64
Глава 3. Оценка затрат на лечение больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя	65
3.1. Оценка затрат на лекарственные препараты для этиотропной терапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя	66
3.2. Оценка стоимости лекарственных препаратов для купирования нежелательных реакций этиотропной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя	74
3.3. Затраты на лабораторное, рентгенологическое и инструментальное обследование больных в ходе лечения	80
3.4. Затраты на оплату труда медицинского персонала	85
3.5. Затраты на питание больных	85
3.6. Оценка немедицинских расходов	86

3.7. Определение всех прямых затрат на лечение одного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при различных режимах этиотропной химиотерапии	87
Глава 4. Анализ «затраты–эффективность» при различных режимах этиотропной терапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя	90
4.1. Характеристика когорт больных туберкулезом, включенных в исследование «затраты–эффективность» при различных режимах этиотропной терапии	90
4.2. Препараты, включенные в этиотропную химиотерапию больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя при различных принципах формирования режимов лечения (опыт фармакоэпидемиологического исследования)	91
4.2.1. Влияние лекарственной устойчивости МБТ на формирование новых режимов химиотерапии больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя	93
4.2.2. Влияние непереносимости противотуберкулезных препаратов на формирование новых режимов химиотерапии больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя	95
4.2.3. Влияние коморбидности на формирование новых режимов химиотерапии больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя	96
4.3. Определение стоимости режимов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя при их реализации в повседневной клинической практике	97
4.4. Эффективность оптимизированного базисного и нового режимов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя	101
4.5. Анализ «затраты–эффективность» различных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя	103
4.6. Фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность» купирования нежелательных реакций этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя	105

Глава 5. Сравнение эффективности режимов противотуберкулезной химиотерапии: подход с использованием марковской модели	108
5.1. Результаты сравнения режимов лечения	108
5.2. Анализ «затраты–эффективность» на основании использования марковской модели лечения туберкулеза	114
Заключение	117
Выводы	132
Практические рекомендации	134
Список литературы	135
Список сокращений	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) и следствие ее амплификации – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – считаются основным фактором, снижающим эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая и Россию [13, 51, 52, 53, 116, 162, 167]. Программа DOTS-plus, опубликованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2009 г. [162], рекомендовала режимы химиотерапии, основанные на одном из инъекционных препаратов (аминогликозиды и полипептид – капреомицин) в сочетании с фторхинолоном и иными противотуберкулезными препаратами резервного ряда. Но по представленным в 2013 г. данным мета-анализа D. Falzon с соавт. [105], в условиях реальной клинической практики подобные режимы не смогли обеспечить достаточное для искоренения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий повышение эффективности лечения больных. Согласно глобальному отчету ВОЗ 2020 года [120], в мире эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ в когорте 2015 г. (114 180 чел.) составила 55%, а с ШЛУ МБТ (8399 чел.) – 34%. В нашей стране, согласно аналитическим обзорам Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России [42, 43, 44], в когорте 2015 г. (24 367 чел.) эффективность лечения по IV и V режимам химиотерапии составила 53,5% (95%-ный доверительный интервал 52,9–54,1%), в когорте 2016 г. (24 572 чел.) – 54,7%, в когорте 2018 г. (28 336 чел.) – 54,9%. Эффективность лечения больных туберкулезом заметно снижается при расширении спектра лекарственной устойчивости МБТ: по данным мета-анализа D. Falzon с соавт. [105], включившим 6724 пациента, при наличии дополнительно к МЛУ устойчивости к инъекционным препаратам эффективность терапии снижается с 64% до 58%, при устойчивости к фторхинолонам – до 48%, а при ШЛУ МБТ – до 40%.

В подобной ситуации необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на новых ПТП, стала общепризнанной. По данным Krutikov, M. с соавт. на второй и

третьей фазе клинических испытаний сейчас находятся несколько перспективных препаратов с активностью против микобактерии туберкулёза [136]. Препарат под международным непатентованным наименованием «бедаквилин» (Bdq), который проходил клинические испытания, как TMC207, успешно используется для лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулёзом. Препарат зарегистрирован FDA (Управление США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration)) и разрешен к применению в клинической практике по ускоренной процедуре по результатам клинических испытаний II фазы [97]. В 2014 году препарат зарегистрирован в России. Полученные в ходе клинических исследований [97] и при широком практическом использовании [82, 145] бедаквилина данные подтвердили его эффективность и безопасность при лечении больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя. В модернизированных рекомендациях ВОЗ, опубликованных в 2018–2019 годах [40, 167], и в российских клинических рекомендациях 2020 г. «Туберкулез у взрослых» [64] бедаквилин входит в число основных препаратов для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

В то же время, в некоторых КИ бедаквилина было зарегистрировано значительное число побочных эффектов. Это было отражено во временном руководстве по использованию бедаквилина, опубликованном ВОЗ в 2013 г. [170], где говорится о развитии нежелательных реакций III и IV степени тяжести более, чем у 40% больных. При этом в КИ не включали (либо исключали их при итоговой оценке эффективности) больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, а также пациентов, имевших серьезные сопутствующие заболевания, а также страдавших алкогольной зависимостью, наркоманией [97]. Однако, включение в режим химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов в основном необходимо именно у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ [40, 167], так как без этого у них невозможно сформировать по меньшей мере четырехкомпонентный режим химиотерапии, минимально приемлемый по современным представлениям [64, 167]. Остро нуждаются в новых препаратах также больные с плохой переносимостью сразу

нескольких ПТП основного и резервного ряда, либо при наличии сопутствующих заболеваний, когда также невозможно включить в режим химиотерапии достаточное число противотуберкулезных препаратов. Следовательно, при применении новых режимов химиотерапии в реальных условиях возможно развитие более частых и более тяжелых НР, а также гораздо больше клинических проблем, связанных с коморбидной патологией.

Российский клинический опыт использования бедаквилина при лечении больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя (в комплексе с линезолидом, фторхинолонами, традиционными противотуберкулезными препаратами резервного ряда) пока ограничен небольшим числом публикаций [9, 14, 16, 17, 62, 67]. Основной пул исследований посвящен изучению эффективности применения бедаквилина в рамках интенсивной фазы химиотерапии в течение шести месяцев, как регламентировано в инструкции к препарату, на небольших выборках пациентов. Эффективность полного курса терапии по новым режимам химиотерапии (от 18 до 24 месяцев) в рутинной клинической практики (real-life) изучена пока в немногочисленных работах [9, 67, 82, 145].

Утвержденная ВОЗ «Стратегия по борьбе с туберкулезом», рассчитанная на 2016–2035 гг. [102, 125], имеет целью ликвидировать всемирную эпидемию туберкулеза, т. е. добиться, чтобы ежегодная заболеваемость составляла менее 10 случаев на 100 тыс. населения. Для этого потребуются многократное увеличение усилий, направленных на лечение больных туберкулезом, что может привести к значительному увеличению расхода ресурсов в рамках национальных программ по борьбе с туберкулезом. Получение данных о расходах на лечение туберкулеза и об экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ является неотъемлемым условием принятия адекватных управленческих решений на уровне региона и страны в целом.

Степень разработанности темы исследования

Экономическая оценка режимов этиотропной терапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя проводилась разными авторами, но новые режимы химиотерапии, основой которых являются бедаквилин, линезолид,

моксифлоксацин/левофлоксацин, циклосерин/теризидон и клофазимин [40, 167], оценены лишь в единичных работах.

В нескольких зарубежных работах [126, 152] рассмотрены фармакоэкономические аспекты включения в режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя бедаквилина, однако там не идет речи о полном переформатировании режима этиотропного лечения, а лишь включается один новый препарат.

Новые режимы химиотерапии туберкулёза с ШЛУ возбудителя с позиции экономической оценки в отечественной литературе описаны всего в одной работе И.А. Васильевой и соавт. [14]. Исследование в методическом плане полностью соответствует современным требованиям [58, 73, 75, 76], однако малое количество пациентов (21 чел.), кому был назначен режим химиотерапии, соответствующий последним рекомендациям ВОЗ, и отсутствие полных сведений о формировании выборки из 175 больных, разделенных на 4 подгруппы, позволяют сделать вывод, что не все аспекты эффективности и переносимости лечения были адекватно отражены в исследовании.

Лечение туберкулеза с МЛУ МБТ быстро развивается. В последнее время были сделаны значительные инвестиции в дальнейшие испытания существующих ротивотуберкулезных препаратов и разработку новых препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ [136]. Для оценки последствий этих изменений для бюджета и для экономической оценки новых подходов к борьбе с туберкулезом с МЛУ срочно необходимо получение дополнительных данных.

Одной из основных и приоритетных задач московской фтизиатрии является лечение больных туберкулёзом с МЛУ и ШЛУ возбудителя [5], что явилось причиной для проведения фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований для подтверждения экономической эффективности новых режимов химиотерапии туберкулеза.

По данным Р.И. Ягудиной с соавт. [74, 77], наиболее экономически эффективные медицинские технологии для конкретной группы пациентов могут быть определены путём проведения фармакоэкономических исследований,

оценивающих конкретные препараты или схемы лечения. Фармакоэкономический анализ позволяет повысить качество лечения с оптимальным коэффициентом «затраты—эффективность» или «затраты—польза» для рационального использования ресурсов здравоохранения.

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 практике.

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 туберкулёзом 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 туберкулёзом 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 НР на фоне лечения больных туберкулёзом 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 туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Методологической и теоретической основой исследования послужили рекомендации Всемирной организации здравоохранения и национальные российские клинические рекомендации по туберкулезу.

Для разрешения поставленных задач в рамках диссертационной работы проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование. Наряду с клиническим анализом эффективности лечения больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

возбудителя проведен фармакоэкономический анализ с использованием метода «затраты–эффективность» и проведением моделирования 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). В исследование включены больные, которые получали лечение в Клиниках № 1 и № 2 и в филиалах МНПЦБТ по поводу туберкулеза органов дыхания с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в соответствии с режимами, предписанными Федеральными клиническими рекомендациями [65], или основанными на комбинации новых противотуберкулезных препаратов, одобренной в последних рекомендациях ВОЗ [40, 167] и в российских клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» [64].

Положения, выносимые на защиту

1. Затраты на лечение больного туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью 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 множественной или широкой лекарственной устойчивостью 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, а также достоверно ($p < 0,05$) более частым использованием моксифлоксацина, линезолида, бедаквилина, теризидона и меропенема. По частоте использования капреомицина, циклосерина,

тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората и имипенем+циластатин достоверных различий между режимами не отмечено.

4. Международные и национальные российские рекомендации по формированию нового режима химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя не могут быть полностью выполнены по меньшей мере у 15% больных, вследствие лекарственной устойчивости МБТ, непереносимости противотуберкулезных препаратов и коморбидной патологии.

5. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя за счет внедрения режимов химиотерапии с использованием новых противотуберкулезных препаратов 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 прервавших 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, применение 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 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» 02 декабря 2021 г., протокол № 7.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология

Исследование соответствует формуле специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология по следующим направлениям.

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 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», протокол № 3 от 25 июня 2019 года.

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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Туберкулез как проблема общественного здравоохранения в мире и в Российской Федерации

Туберкулез известен человечеству уже несколько тысячелетий. Следы туберкулезных поражений находят в мумифицированных останках древних египтян, жителей Китая, Южной Америки. Со времен Гиппократ (V век до н. э.) описывали хроническое заболевание легких, проявлявшееся лихорадкой с ознобами, кашлем с выделением мокроты, нарастающей интоксикацией и истощением. Эту болезнь называли «фтизис» (греч. φθίσις – увядание, иссушение) – чахотка. Безусловно, среди чахоточных больных было немало пациентов с неспецифическими инфекционными процессами (пневмонии, абсцессы, бронхоэктатическая болезнь), раком, другими заболеваниями. Однако среди них было и немало больных туберкулезом [47, 95].

Представление о туберкулезе, как об особой нозологической форме, сформулировано более 200 лет назад Р.-Т.-Г. Лаэннеком [137], в 1882 году Р. Кох объявил об открытии возбудителя этого заболевания [133], с 1880-х годов началась борьба с туберкулезом, как с социально значимым заболеванием [85], и стали появляться специализированные противотуберкулезные учреждения.

В 1943 году S. Waksman и A. Schatz [94] создали первый лекарственный препарат, активный в отношении *M. tuberculosis* – стрептомицин. Список противотуберкулезных препаратов активно пополнялся в 1950-1960-е годы [68, 143], проводились многочисленные клинические исследования различных режимов комплексной противотуберкулезной терапии [86, 87, 88, 89, 90, 91].

Во многих странах мира в 1960-1970-е годы имела место позитивная динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу [3], породившая надежды на скорое исчезновение туберкулеза, как распространенного заболевания [115].

Однако в 1980-1990-е годы социально-экономические, геополитические, демографические и медико-биологические факторы существенно осложнили

эпидемическую ситуацию по туберкулезу во многих странах мира, в том числе и в Восточной Европе [101, 149].

Крайне негативное влияние на эпидемиологию туберкулеза оказало распространение ВИЧ-инфекции, что привело к значительному росту заболеваемости и смертности больных туберкулезом [12, 92, 159].

Тяжелая социально-экономическая обстановка в начале 1990-х годов в странах бывшего СССР привела к значительному росту заболеваемости туберкулезом [6]. В России показатель заболеваемости туберкулезом вырос с 34,0 на 100 тыс. населения в 1991 году до 90,7 на 100 тыс. населения в 2000 году, что соответствовало уровню 1967 года. ВОЗ включила Российскую Федерацию в число 22 стран мира, несущих наибольшее бремя туберкулеза [119] и в которых регистрировали более 80% впервые диагностированных в мире больных туберкулезом.

В 1993 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила эпидемию туберкулеза «глобальной чрезвычайной ситуацией» (англ. *"a global emergency"*) [150] и призвала правительства стран мира, международные и национальные некоммерческие и благотворительные организации, фирмы-производители лекарственных средств, самые широкие круги медицинской общественности и средства массовой информации к объединению усилий по борьбе с этим заболеванием. Самым ярким примером такого партнерства стала инициатива «Stop TB partnership», основанная под эгидой ВОЗ в 2001 году и в настоящее время включающая более 1500 организаций [155].

На основании клинических исследований режимов противотуберкулезной химиотерапии и с учетом эпидемиологических изысканий К. Styblo [157, 158, 165], показавших важность своевременного лечения больных туберкулезом с бактериовыделением, ВОЗ была разработана и рекомендована в 1995 году для повсеместного внедрения т.н. стратегия DOTS (от *directly observed therapy short course* – «лечение под непосредственным наблюдением коротким курсом») [169].

Стратегия DOTS включает пять компонентов [166], повсеместное применение которых должно было прервать дальнейшее распространение

туберкулезной инфекции и предотвратить развитие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза:

1. Политическая поддержка данной стратегии властями всех уровней и обязательство правительства обеспечить реализацию мероприятий по борьбе с туберкулезом;
2. Выявление случаев заболевания туберкулезом, в первую очередь путем микроскопического исследования мокроты пациентов, обращающихся с жалобами в медицинские учреждения;
3. Проведение лечения по стандартизированным схемам под непосредственным контролем в течение всего курса химиотерапии;
4. Регулярные, бесперебойные поставки всех основных противотуберкулезных препаратов;
5. Стандартизированная система регистрации и отчетности, позволяющая проводить оценку результатов у каждого больного и эффективности программы борьбы с туберкулезом в целом.

Предполагалось, что при использовании стратегии DOTS будет своевременно выявлено не менее 70% больных, а излечено будет 85% больных с положительным результатом исследования мазка мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, что позволит прервать передачу инфекции от больных к здоровым лицам и обеспечит контроль над распространением туберкулеза [134].

Преимущества предложенной стратегии в отношении лечения больных туберкулезом были очевидны: четкое определение основных понятий и диагностических критериев, стандартизация режимов химиотерапии для различных категорий больных, четкие сроки контрольных обследований и доступные критерии оценки эффективности лечения – все это позволяло создать систему помощи больным туберкулезом даже в условиях крайне ограниченных ресурсов [69].

При этом стратегию DOTS пропагандировали и как одну из наиболее экономически эффективных методик в мировом здравоохранении [114, 165]. Обычно указывали на очень небольшую стоимость лекарственных препаратов,

необходимых для излечения одного больного, причем в некоторых регионах доля излеченных пациентов доходила до 95% [134].

В 1997 году Генеральный директор ВОЗ назвал стратегию DOTS «самым важным прорывом в области здравоохранения десятилетия с точки зрения количества жизней, которые она спасет» [113]. Однако вскоре появились первые публикации, ставящие под сомнение эффективность стратегии, в первую очередь – при туберкулезе, вызванном лекарственно устойчивыми МБТ [104, 107, 127, 132].

В 1999 г. учреждена рабочая группа (в рамках Глобального партнерства) по DOTS-Plus, которая должна была обеспечить эффективную борьбу с туберкулезом с МЛУ возбудителя и расширить доступ национальных программ к предоставляемым по льготным ценам противотуберкулезным препаратам резервного ряда. Внедрение стратегии DOTS-Plus [55, 103] требует обеспечения лабораторного исследования лекарственной чувствительности МБТ и постоянного снабжения в достаточном количестве резервными противотуберкулезными препаратами при необходимой длительности лечения больного в течение 18–24 месяцев [108]. Естественно, DOTS-Plus требует гораздо больших ресурсов, чем DOTS, и гораздо большей поддержки правительств стран, желающих стратегию DOTS-Plus внедрить. Наряду с необходимостью исследования лекарственной чувствительности МБТ, выделенных у всех больных, определяющим требованием является надежное постоянное снабжение противотуберкулезными препаратами резервного ряда [109]. В основу режимов этиотропной терапии больных туберкулезом с МЛУ возбудителя были положены стандартные комбинации существовавших в то время резервных противотуберкулезных препаратов [93]. Впоследствии этот режим получил определение «базисный», а при его коррекции в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ у конкретного пациента стали применять термин «оптимизированный базисные режим» [161, 162].

В глобальных отчетах ВОЗ [119, 120] указано, что на международном уровне необходим переход от выполнения целей развития тысячелетия, включавших

совместно с программой Партнерства «Остановить туберкулез» [118] задачи на 2000–2015 гг., к целям устойчивого развития ООН на 2016–2030 гг. [125].

В одной из восьми основных целей развития тысячелетия, принятых ООН в 2001 г., (цель № 6) была поставлена задача по борьбе с наиболее опасными заболеваниями, включая туберкулез («Остановить рост и добиться снижения заболеваемости туберкулезом и другими социально обусловленными инфекционными заболеваниями»). Планировали снизить по сравнению с 1990 г. к 2015 г. распространенность туберкулеза и смертность от этого заболевания в 2 раза [118]. Поставленные цели были в основном достигнуты. По оценке ВОЗ [120], заболеваемость туберкулезом стабилизировалась и начала постепенно снижаться примерно с 2003–2005 гг., смертность от туберкулеза снизилась в 1990–2015 гг. на 47%, а распространенность туберкулеза за этот же период снизилась на 42%. В 2015 г. ООН была принята программа целей устойчивого развития на 2016–2030 гг., включившая 17 пунктов [50]. В рамках цели № 3 и одним из 13 целевых ориентиров (№ 3.3) была поставлена задача «Положить конец: эпидемии СПИДа, туберкулезу, малярии, забытым тропическим болезням, усилить борьбу с гепатитом, передающимся через воду, и другими инфекционными заболеваниями».

В ноябре 2017 г. была проведена Глобальная министерская конференция ВОЗ по борьбе с туберкулезом, итогом которой стала Московская декларация по ликвидации туберкулеза [33], подписанная всеми государствами-членами ВОЗ на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2018 г. В этой декларации, в частности, была подтверждена необходимость со стороны правительств стран обеспечивать достаточное и устойчивое финансирование, особенно из внутренних источников, и привлекать, при необходимости, дополнительное финансирование со стороны банков развития, партнеров в области развития и учреждений-доноров [33]. Особо было отмечено, что следует принимать меры в рамках национальных программ экстренного реагирования (по крайней мере, во всех странах с высоким бременем туберкулеза с МЛУ МБТ) в отношении проблемы туберкулеза с МЛУ МБТ, которая является кризисной ситуацией в области общественного здравоохранения во всем мире. При этом во всех странах необходимо обеспечить

устойчивое функционирование надежных систем для предотвращения возникновения и распространения случаев лекарственной устойчивости МБТ.

Согласно Стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез» («EndTB Strategy») к 2035 году по сравнению с 2015 годом необходимо достичь снижения показателей смертности от туберкулеза на 95%, заболеваемости туберкулезом на 90% и стремиться, чтобы семьи, где есть больные туберкулезом, не несли сокрушительных расходов. Контрольные целевые показатели по снижению смертности от туберкулеза в 2020 и 2025 гг. по сравнению с 2015 годом были установлены на 35% и 75% соответственно, а заболеваемости – на 20% и 50% соответственно (менее 55 и 10 случаев туберкулеза на 100 тыс. населения) [125].

«EndTB Strategy» [168], одобренная в 2021 году, включает раздел 1, который посвящён лечению всех больных туберкулезом, в том числе больных с лекарственной устойчивостью возбудителя. Раздел 2 указывает на необходимость со стороны Правительств оказывать существенную политическую поддержку, а со стороны различных организаций оказывать систему поддержки, включающую в себя подходящие ресурсы для лечения и контроля правильного использования лекарственных препаратов. Также указывается важность увеличения исследований и инноваций, включающих разработку принципиально новых и современных технологий лечения туберкулеза [125, 168].

В Российской Федерации цели, задачи и направления деятельности по борьбе с туберкулезом в значительной мере соответствуют целям, задачам и мероприятиям, установленным в рамках международных планов и программ, принятых и реализуемых в Российской Федерации, с учетом многолетнего опыта отечественной фтизиатрии [46, 72].

Необходимость приоритетного характера противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации была достаточно оперативно осознана на государственном уровне [72]. Постановлением Правительства Российской Федерации от 11 июня 1998 г. № 582 была утверждена Федеральная целевая программа «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998–2004 гг.», основой для дальнейшего совершенствования и развития противотуберкулезной

помощи населению России послужил Федеральный закон от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» [37]. Были разработаны федеральные программы борьбы с туберкулезом, предусматривающие, в частности, закупку противотуберкулезных препаратов на федеральном уровне, а также целый ряд приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации, касающихся, в т. ч., различных аспектов лечения больных туберкулезом [36, 38, 39].

На противотуберкулезную работу в России расходуются значительные ресурсы, причем преобладают бюджетные средства. По официальным данным [43], в 2019 г. учтенное финансирование противотуберкулезных мероприятий составило 102 млрд. руб. (2018 г. – 93,1 млрд. руб.). 89,6% учтенных расходов на борьбу с туберкулезом пришлось на государственные бюджеты всех уровней (77,3% – бюджеты субъектов Российской Федерации и 12,3% – федеральный бюджет). На средства ФОМС пришлось 8,5%, муниципальные бюджеты – 0,1% и на прочие источники – 1,9% (включая 0,03% иностранного финансирования).

Расходы на заработную плату составили 62,3% (+ 7,0% в сравнении с 2018 г.), питание пациентов – 4,2% (+3,0%), реагенты для микробиологической диагностики – 1,6% (+5,9%), расходы на социальную поддержку – 0,1%, на вакцину БЦЖ – 0,04%, на обучение персонала и курацию – 0,2%. Расходы на обновление фондов составили 7,7% и прочие расходы – 11,9%.

Затраты на медикаменты (кроме антиретровирусных препаратов, которые с 2019 г. не включают в общую сумму финансирования противотуберкулезных мероприятий) в 2019 г., составили 12,1% от учтенных затрат (12 342 млрд. руб.), в т.ч. на диагностические аллергены 2,6% (-3,8%), на препараты первого ряда – 0,8%, на препараты второго ряда – 3,0%, на инновационные противотуберкулезные препараты – 2,5%, на прочие препараты – 3,2%

На фоне последовательно реализуемой системы противотуберкулезных мероприятий, включая федеральные закупки противотуберкулезных препаратов, в России вначале была достигнута стабилизация, а затем – и постепенное улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу [10, 11]. По данным О.Б. Нечаевой, за 10

лет (с 2008 по 2017 г.) отмечается снижение основных показателей по туберкулезу: заболеваемость туберкулезом на 43,2% (с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения), заболеваемость туберкулезом детей 0-14 лет – на 36,6% (с 15,3 до 9,7 на 100 тыс. детей), распространенность туберкулеза на окончание отчетного года на 42,4% (с 190,7 до 109,8 на 100 тыс. населения), пациентов с бактериовыделением на 42,7% (с 80,3 до 46,0 на 100 тыс. населения), смертность от туберкулеза на 63,7% (с 17,9 до 6,5 на 100 тыс. населения) [34].

Несмотря на явное улучшение показателей эпидемиологического процесса в мировом масштабе, туберкулез и в настоящее время остается проблемой здравоохранения на всемирном уровне [10, 11].

По данным ВОЗ смертность от туберкулёза в 2019 году составила 1,4 миллиона человек, включая 208 тысяч человек с ВИЧ-инфекцией [120]. Туберкулез во всём мире входит в десятку основных причин смерти и является основной причиной смерти, обусловленной каким-либо одним возбудителем инфекции, опережая ВИЧ/СПИД. По данным глобального отчета ВОЗ, туберкулез является инфекцией, которая распространена во всех странах и возрастных группах: во всем мире в 2019 г. туберкулезом заболели 10 миллионов человек, включая 1,2 миллиона детей [120]. В 2019 г. на 30 стран с тяжелым бременем туберкулеза приходилось 87% новых случаев заболевания туберкулезом. Две трети случаев заболевания приходилось на восемь стран, среди которых первое место занимала Индия, а за ней следовали Индонезия, Китай, Филиппины, Пакистан, Нигерия, Бангладеш и Южная Африка [120].

В глобальном отчете ВОЗ [120] также указано, что во всем мире заболеваемость туберкулезом снижается примерно на 2% в год, а в период с 2015 по 2019 г. совокупное снижение составило только 9%. Однако, это менее половины от предусмотренного в Стратегии по ликвидации туберкулеза контрольного показателя на период с 2015 по 2020 г., составляющего 20%.

При этом серьезную угрозу здоровью населения по-прежнему представляет туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя. По данным ВОЗ [120], в 2019 г. туберкулезом с МБТ, устойчивыми к рифампицину, заболело почти 500 тыс.

человек во всем мире, из которых 78% заболели туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, причем наибольшая их доля пришлась на три страны: Индию (27%), Китай (14%) и Российскую Федерацию (8%). Доля случаев заболевания туберкулезом с МЛУ (либо устойчивостью к рифампицину – РУ) МБТ во всем мире составила 3,3% среди новых случаев и 17,7% среди ранее пролеченных случаев туберкулеза и была наиболее высока (свыше 50% среди ранее пролеченных случаев) в странах бывшего СССР.

По данным международных экспертов, рост числа больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом в мире создает кризисную ситуацию в здравоохранении. [120] В отчете ВОЗ отражено, что в 2019 году выявлено и поставлено на учет пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ на 10% больше по сравнению с 2018 годом (206030 и 186 883 соответственно) [120]. При этом эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ в настоящее время не превышает 57% [120].

В соответствии с руководящими принципами ВОЗ [120], для выявления туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ требуется бактериологическое подтверждение туберкулеза и исследование лекарственной устойчивости МБТ с использованием молекулярных экспресс-тестов, методов культивирования или технологий секвенирования. Для его лечения требуется курс терапии препаратами второй линии длительностью не менее 9 месяцев (до 20 месяцев), сопровождающийся консультированием и мониторингом побочных эффектов. ВОЗ рекомендует расширить доступ к схемам лечения с использованием только пероральных лекарственных средств, в т. ч. и новых препаратов.

Таким образом, туберкулез до настоящего времени является проблемой здравоохранения во всемирном масштабе. Общеизвестно, что для его ликвидации, как распространенного заболевания, необходимо повсеместное внедрение комплексных программ профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, поддерживаемых и финансируемых на государственном уровне. Особо подчеркивается необходимость государственного планирования лекарственного обеспечения больных туберкулезом. При этом лекарственная устойчивость МБТ сохраняется серьезной проблемой, требующей

серьезных затрат, в т. ч. и на лечение пациентов, эффективность которого сохраняется на явно недостаточном уровне.

1.2. Лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

В рамках стратегии DOTS, понятие режима химиотерапии включало комбинацию и дозу противотуберкулезных препаратов, длительность их приема, сроки и содержание контрольных обследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим химиотерапии определяли в зависимости от группы, к которой относится больной туберкулезом. При этом первоначально противотуберкулезные препараты были разделены на основные (I ряда) – изониазид (H), рифампицин (R), пипразинамид (Z), этамбутол (E) и стрептомицин (S) и резервные (II) – канамицин (Km), амикацин (Am), капреомицин (Cm), протионамид (Pt), этионамид (Et), циклосерин (Cs), аминосалициловая кислота (PAS), препараты группы фторхинолонов (Fq).

В качестве стандартных режимов химиотерапии были предложены испытанные еще в 1960-е годы комбинации препаратов [112]:

- I режим: интенсивная фаза 2 мес. HRZE(S)
фаза продолжения 4 мес. HR или 4 мес. H₃R₃ или 6 мес. HE
- II режим: интенсивная фаза 2 мес. HRZES + 1 мес. HRZE
фаза продолжения 5 мес. HRE
- III режим: интенсивная фаза 2 мес. HRZE
фаза продолжения 4 мес. HR или 4 мес. H₃R₃ или 6 мес. HE.
- IV режим: особый стандартный или индивидуализированный режим.

I режим химиотерапии предназначался для впервые выявленных больных туберкулезом легких (ранее не получавших лечение или лечившихся противотуберкулезными препаратами не более 1 месяца) с бактериовыделением или без бактериовыделения, но с распространенным поражением легочной ткани, или больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, или больных с тяжелыми формами внелегочного туберкулеза. II режим назначали пациентам, уже получавшим ранее противотуберкулезную терапию, в случае рецидива заболевания или при

прерывании либо неэффективности предшествующего курса химиотерапии. III режим химиотерапии предназначен для впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких без бактериовыделения или с нетяжелыми формами внелегочного туберкулеза. Больные с хроническим течением заболевания (сохраняющее бактериовыделение после повторного контролируемого лечения), с доказанной или предполагаемой МЛУ МБТ, должны были получать лечение в рамках IV режима химиотерапии [161].

При адаптации рекомендаций ВОЗ к российской практике были внесены некоторые изменения (табл. 1). Группы пациентов, которые должны были получать тот или иной режим химиотерапии, выделяли на основании истории заболевания и наличия бактериовыделения, а также – наличия и спектра лекарственной устойчивости МБТ [38].

Под лекарственной устойчивостью микроорганизмов в настоящее время понимают их способность сохранять жизнедеятельность в присутствии относительно высоких концентраций антибиотиков или химиотерапевтических средств иной природы [БМЭ [Электронный ресурс] URL: <https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/> ЛЕКАРСТВЕННАЯ_УСТОЙЧИВОСТЬ_МИКРООРГАНИЗМОВ (Дата обращения 01.11.2021)].

Таблица 1 – Режимы химиотерапии туберкулеза [38]

Режим	Фаза курса химиотерапии	
	Интенсивная	Продолжения
I	2 H R Z E/S	4 H R / 4 H ₃ R ₃ 6 H E 6 H Z E / 6 H ₃ Z ₃ E ₃
IIa	2 H R Z E S + 1 H R Z E	5 H R E / 5 H ₃ R ₃ E ₃ 6 H R E / 6 H ₃ R ₃ E ₃ *
IIб	3 H R Z E [Pt] [Cap]/[K] [Fq]	В соответствии с режимами I, IIa или IV в зависимости от ЛЧ МБТ
III	2 H R Z E 2 H R Z/E	4 H R/ 4 H ₃ R ₃ 6 H E
IV	Минимум 5 ПТП, к которым сохранена ЛЧ МБТ [Z E Pt Cap/K Fq] [Rb*] [Cs] [PAS] Длительность фазы не менее 6 мес.	Минимум 3 ПТП, к которым сохранена ЛЧ МБТ [E Pt Fq] [Rb*] [Cs] [PAS] Длительность фазы не менее 12 мес.

*Примечание: Rb – рифабутин

ВОЗ выделяет несколько вариантов лекарственной устойчивости МБТ в зависимости от спектра и от обстоятельств ее развития [122]. В Российской Федерации в настоящее время используют следующие термины [64]:

Монорезистентность – это устойчивость МБТ только к одному противотуберкулезному препарату.

Устойчивость к рифампицину – это лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, определенная любым методом определения лекарственной чувствительности.

Полirezистентность – это устойчивость МБТ к двум и более противотуберкулезным препаратам кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – это устойчивость МБТ одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Пред-широкая лекарственная устойчивость – это устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или аминогликозиду/полипептиду (канамицин и/или амикацин и/или капреомицин), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – это устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозиду или полипептиду (канамицину и/или амикацину и/или капреомицину) одновременно, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Согласно М.А. Espinal с соавт., эпидемиологическое и клиническое значение множественной лекарственной устойчивости МБТ обусловлено тем, что при ней эффективность стандартных схем терапии стратегии DOTS практически сводится к нулю [104].

Штаммы микобактерий туберкулеза, устойчивые к рифампицину и изониазиду, были впервые зарегистрированы в 1974 году [124]. Однако термин

«туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» появился в литературе только в 1990 г. [146] и уже вскоре лечение больных, выделяющих МБТ с подобным спектром лекарственной устойчивости, было осознано, как особо сложная задача [212].

Уже в конце XX века стало ясно, что стандартная этиотропная терапия не способна преодолеть ни биологические (лекарственная устойчивость МБТ, снижение иммунологической резистентности и репаративных возможностей организма человека, плохая переносимость лечения), ни социальные (отсутствие мотивации к лечению и выздоровлению при сниженной социальной ответственности больных) барьеры [63, 108, 116, 132].

Принципы этиотропной терапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ неоднократно менялись на протяжении последних 30 лет.

В изданном в 1997 г. под эгидой ВОЗ руководстве J. Crofton с соавт. [93] для лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ рекомендовано использовать противотуберкулезные препараты резерва – аминогликозиды (канамицин, амикацин), капреомицин, этионамид, протионамид, фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин), циклосерин, теризидон, аминосалициловую кислоту, а также препараты основного ряда – пипразинамид, этамбутол. При этом предписано назначать по меньшей мере пять препаратов, к которым сохранена (хотя бы предположительно) лекарственная чувствительность МБТ, не менее, чем на 3 месяца, а после прекращения выделения МБТ (по результатам посева мокроты) – три препарата не менее, чем на 18 месяцев; после оперативного вмешательства прием противотуберкулезных препаратов рекомендовано продолжить в течение 18 месяцев.

Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом из приказа Минздрава России № 109 [38] предписывала в интенсивную фазу курса химиотерапии назначение, как минимум пяти препаратов, к которым сохранена лекарственная чувствительность МБТ из [Z E Pt Cm/Km Fq] [Rb] [Cs] [PAS] в течение не менее 6

мес., а в фазу продолжения – минимум трех препаратов [E Pt Fq] [Rb] [Cs] [PAS] на протяжении не менее 12 мес.

По мере накопления опыта и расширения доступа к технологиям определения лекарственной чувствительности МБТ, методы формирования режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ возбудителя постепенно совершенствовались [25, 123, 147].

Принципы формирования режимов этиотропного лечения больных туберкулезом с известной множественной лекарственной устойчивостью

Международные рекомендации – индивидуальный режим

1. Включение всех препаратов основного ряда, к которым сохранена чувствительность (пиразинамид, этамбутол);

2. Включение одного из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин) на протяжении не менее 6 месяцев;

3. Назначение препарата из группы фторхинолонов (только одного, т.к. между ними существует полная перекрестная устойчивость);

4. Назначение пероральных резервных препаратов (протионамид/этионамид, циклосерин, аминосалициловая кислота) так, чтобы общее число получаемых больным препаратов было не менее 5;

5. Применение препаратов, не зарегистрированных как противотуберкулезные – т. н. «третьего ряда» (клофазимин, амоксиклав, карбапенемы, азитромицин/кларитромицин, линезолид и проч.).

Альтернативный подход:

- Определение лекарственной чувствительности МБТ, полученных у репрезентативных групп больных туберкулезом;

- Стандартизированный сбор данных, позволяющий выделять значимые группы больных (впервые диагностированные и ранее леченые, гражданский и пенитенциарный секторы и проч.);

- Достоверные лабораторные результаты (внешний контроль качества);

- Реальная доступность препаратов резервного ряда;

- Пять ПТП с самым низким уровнем лекарственной устойчивости в данной группе больных, учреждении, регионе и т. п.

Однако, результаты лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ оставались явно недостаточными. По данным системного обзора TVNET от 2009 г. [154], эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ не выше 65% при отсутствии ВИЧ, лечение дольше и исходы хуже.

Большое внимание в странах Азии и Африки привлек т.н. «Бангладешский режим» химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ [96], который заключался в назначении в интенсивную фазу (в течение 4 месяцев) пиразинамида, этамбутола, изониазида (в дозе не менее 0,6 в сутки), фторхинолона (гatifлоксацина или моксифлоксацина в дозе 0,8 в сутки), канамицина, протионамида и клофазимина, а в фазу продолжения (5 месяцев) – пиразинамида, этамбутола, фторхинолона (гatifлоксацина или моксифлоксацина в дозе 0,8 в сутки) и клофазимина. По данным разработчиков, эффективность лечения достигала 82,5%, но широкое применение режима было ограничено.

В Методических рекомендациях по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 [61]) были выделены режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ (IV) и с ШЛУ МБТ (V).

При лечении в соответствии с IV режимом в интенсивную фазу (длительностью не менее 8 месяцев) предписывалось назначать (здесь и далее препараты указаны в порядке предпочтения) капреомицин, левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин (или теризидон), протионамид (или этионамид), аминосалициловую кислоту; при необходимости можно было включать в режим канамицин или амикацин, этамбутол, моксифлоксацин или спарфлоксацин, бедаквилин. Фаза продолжения (12–18 месяцев) должна включать левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин (или теризидон), протионамид (или этионамид), аминосалициловую кислоту; при необходимости можно также использовать этамбутол, моксифлоксацин или спарфлоксацин.

Интенсивная фаза V режима (также не менее 8 месяцев) должна была включать капреомицин, моксифлоксацин (либо левофлоксацин), пипразинамид, циклосерин (или теризидон), аминосалициловую кислоту, бедаквилин, линезолид; возможно использование этамбутола, протионамида (или этионамида), карбапенемов (имипенем-циластатин или меропенем) в сочетании с амоксиклавом. Фаза продолжения (12–18 месяцев) должна включать моксифлоксацин (либо левофлоксацин), пипразинамид, циклосерин (или теризидон), аминосалициловую кислоту; предусмотрена также возможность продолжения приема линезолида, этамбутола, протионамида (или этионамида), карбапенемов (имипенем или меропенем) в сочетании с амоксиклавом.

Выпущенные в 2015 г. Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров» Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [65] отличались тем, что в перечень возможных препаратов для применения в интенсивную фазу режимов IV и V был введен тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат. Также, как и в методических рекомендациях, утвержденных Минздравом России в 2014 г., использование наиболее эффективных препаратов с новым механизмом действия не считалось приоритетным и они располагались на 10-м месте по порядку назначения в режиме IV (бедаквилин) и на 6-м (бедаквилин) и 7-м (линезолид) местах – в режиме V.

В мета-анализе D. Falzon и соавт. (2013) [105] на материале 26 центров показали, что успех лечения был выше у больных туберкулезом с МЛУ МБТ без дополнительной устойчивости ($n = 4763$; 64%, 95%ДИ 57-72%) или с устойчивостью только к инъекционным препаратам второго ряда ($n = 1130$; 56%, 95%ДИ 45-66%), чем при МЛУ в сочетании с устойчивостью только к фторхинолонам ($n = 426$; 48%, 95%ДИ 36-60%) или к фторхинолонам в сочетании с инъекционными препаратами второго ряда (туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) ($n = 405$; 40%, 95%ДИ 27-53%). У пациентов с ШЛУ МБТ успех лечения был самым высоким, если по крайней мере шесть препаратов использовали в интенсивной фазе (скорректированное отношение шансов 4,9,

95%ДИ 1,4–16,6; референсное количество менее трех препаратов) и четыре в фазе продолжения (отношение шансов 6,1, 95%ДИ 1,4–26,3). Шансы на успех у пациентов с ШЛУ МБТ были максимальными, когда интенсивная фаза достигала продолжительности 6,6–9,0 месяцев, а общая продолжительность лечения 20,1–25,0 месяцев. У пациентов с ШЛУ МБТ схемы, содержащие больше лекарств, чем рекомендованные при МЛУ МБТ, но назначаемые в течение аналогичной продолжительности, были связаны с самыми высокими шансами на успех.

Необходимость включения в режимы химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ новых препаратов с оригинальным механизмом действия стала общепризнанной. Однако вследствие сложности и длительности современного процесса внедрения новых лекарственных средств в существенно измененные рекомендации по лечению больных туберкулезом с МЛУ МБТ были представлены в Объединенном руководстве ВОЗ, изданном только в 2019 г. [167]. Было отмечено, что инновации в диагностике и растущее научное понимание молекулярной основы развития ЛУ, фармакокинетики и фармакодинамики ПТП, делают возможным все более индивидуализированное лечение туберкулеза с МЛУ МБТ. В качестве основных принципов формирования и реализации курса лечения признаны:

- возможность подбора эффективных и состоящих только из пероральных препаратов режимов химиотерапии для большинства больных;
- необходимость гарантии исключения лекарственной устойчивости (как минимум к фторхинолонам и инъекционным препаратам) до начала лечения больных, особенно по укороченным режимам химиотерапии;
- необходимость тщательного мониторинга безопасности пациентов и их ответа на лечение, а также низкого порогового критерия для переключения пациентов, не отвечающих на терапию или испытывающих лекарственную непереносимость, на альтернативные препараты и/или новые режимы химиотерапии на основе измененной классификации препаратов по группам.

Группа А: препараты, используемые в первоочередном порядке:

- Левофлоксацин / моксифлоксацин
- Бедаквилин

- Линезолид

Группа В: препараты, включаемые в режим во вторую очередь:

- Клофазимин
- Циклосерин/теризидон

Группа С: препараты, добавляемые в режимы химиотерапии при невозможности использования препаратов из групп А и В:

- Этамбутол
- Деламамид (позиция может быть пересмотрена после оценки индивидуальных данных больных из клинического исследования Otsuka 213, которые пока недоступны)
- Пиразинамид
- Имипенем-циластатин
- Меропенем
- Амикацин (стрептомицин)
- Этионамид / протионамид
- Аминосалициловая кислота

При наличии МЛУ МБТ или ЛУ МБТ к R, в режим должны быть включены все три препарата группы А (Bdq, Lz, Mox/Lev) и по меньшей мере один из препаратов группы В (Clfz, Cs), так чтобы лечение началось с приема по меньшей мере 4 заведомо эффективных препаратов, и чтобы по меньшей мере 3 из этих препаратов сохранились в режиме после отмены Bdq.

Если используют только 1 или 2 ПТП из группы А, то следует включать оба ПТП из группы В.

Если режим нельзя сформировать только из ПТП группы А и В, то следует включать ПТП группы С.

В этом документе укороченный режим химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ подразумевает в значительной мере стандартизованный курс лечения длительностью от 9 до 12 месяцев. Стандартная структура режима включает: в интенсивную фазу в течение 4–6 месяцев канамицин или амикацин,

моксифлоксацин, протионамид или этионамид, клофазимин, пипразинамид, изониазид (в высоких дозах) и этамбутол. Фаза продолжения (длительностью 5 месяцев) должна включать моксифлоксацин, клофазимин, пипразинамид и этамбутол.

Все эти рекомендации были сохранены и дополнены в издании ВОЗ 2021 года [57]. В этом руководстве особо выделены:

– режим лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ к изониазиду при сохранении чувствительности к рифампицину (рифампицин, этамбутол, пипразинамид и левофлоксацин в течение 6 месяцев, без добавления инъекционных препаратов);

– короткий (9–12 месяцев) полностью пероральный режим лечения больных туберкулезом с МЛУ или с устойчивостью МБТ к рифампицину, включающий бедаквилин (при исключенной устойчивости МБТ к фторхинолонам), для пациентов, не получавших ранее включенные в режим противотуберкулезные препараты более 1 месяца. Интенсивная фаза данного режима (не менее 4 месяцев) должна включать бедаквилин, левофлоксацин (или моксифлоксацин), этионамид, этамбутол, изониазид (в суточной дозе 10–15 мг/кг), пипразинамид и клофазимин, фаза продолжения (не менее 5 месяцев) – левофлоксацин (или моксифлоксацин), клофазимин, этамбутол, пипразинамид.

– т. н. «длительные» режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ или с лекарственной устойчивостью только к рифампицину – полностью совпадающие с приведенными в Объединенном руководстве ВОЗ 2019 года;

– режим лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ при наличии одновременно устойчивости к фторхинолонам, основанный только на новых препаратах – бедаквилине, претоманиде и линезолиде.

По данным глобального отчета ВОЗ [120], к концу 2019 г. использовать ускоренные схемы лечения туберкулеза с МЛУ МБТ начали 89 стран, а 109 стран в целях повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ импортировали или начали использовать бедаквилин.

В Российской Федерации в 2020 г. приняты клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» (ID: KP16/1), разработанные Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров» и одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России [64]. В соответствии с этим документом, в составе IV режима химиотерапии в интенсивную фазу (не менее 8 месяцев) следует назначать фторхинолон (левофлоксацин, или моксифлоксацин, или спарфлоксацин), бедаквилин (на 6 месяцев), линезолид, циклосерин (или теризидон). Дополнительно могут быть назначены капреомицин или аминогликозиды (канамицин или амикацин), этамбутол, пипразинамид, протионамид (или этионамид), аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат. В фазу продолжения IV режима (12–18 месяцев) должен быть продолжен прием фторхинолона (левофлоксацин, или моксифлоксацин, или спарфлоксацин), линезолида, циклосерина (или теризидона) при возможном сочетании с этамбутолом, пипразинамидом, протионамидом (или этионамидом), аминосалициловой кислотой, тиюреидоиминометилпиридиния перхлоратом.

V режим в интенсивную фазу (не менее 8 месяцев) должен включать бедаквилин (на 6 месяцев), линезолид, фторхинолон (левофлоксацин в дозе 1,0 в сутки, или моксифлоксацин, или спарфлоксацин), циклосерин (или теризидон). В качестве дополнительных препаратов могут быть назначены капреомицин или аминогликозиды (канамицин или амикацин), этамбутол, пипразинамид, карбапенемы (имипенем-циластатин или меропенем в сочетании с амоксициклавом), протионамид (или этионамид), аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат. В фазу продолжения V режим (12–18 месяцев) должен включать линезолид, фторхинолон (левофлоксацин в дозе 1,0 в сутки или моксифлоксацин), циклосерин (или теризидон) при возможном включении этамбутола, пипразинамида, протионамид (или этионамид), аминосалициловой кислоты, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората.

В глобальном отчете ВОЗ 2020 г. рекомендована [120] новая ускоренная (9–11 месяцев) схема этиотропной терапии с использованием только пероральных

препаратов для больных туберкулезом с МЛУ МБТ, однако перед началом такого лечения необходимо исключить устойчивость МБТ к фторхинолонам.

Результаты лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в России.

По данным С. А. Попова с соавт. [49], доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ, среди впервые диагностированных пациентов в России, достигла в 2019 г. 32,9%, а среди больных с рецидивами туберкулеза – 54,8% (от числа обследованных на лекарственную чувствительность возбудителя). При этом, число зарегистрированных для лечения случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ постоянно растет, составив в 2016 г. 3157 чел., в 2017 г. – 3434 чел., в 2018 г. – 4775 чел. и в 2019 г. – 5347 чел. или 36,3% зарегистрированных для лечения впервые выявленных пациентов и рецидивов туберкулеза с МЛУ МБТ.

По данным О.Б. Нечаевой [35], в 2020 г. отмечено снижение заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ, среди взятых на учет пациентов: 4,0 на 100 тыс. населения в 2009 г.; 5,4 на 100 тыс. населения в 2019 г. (7896 чел., из них в Москве 84 чел.) и 4,3 на 100 тыс. населения в 2020 г. (6367 чел., из них в Москве 46 чел.) Продолжается рост доли больных туберкулезом с МЛУ МБТ, среди больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением: соответственно 13,0%, 30,1%, и 31,6%. При этом снизилась распространенность МЛУ МБТ, среди контингентов, состоящих на учете на окончание года: 2029 г. – 21,4 на 100 тыс. населения; 2020–18,7 на 100 тыс. населения. Однако, продолжается рост доли пациентов с МЛУ МБТ, среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ: соответственно 56,7% и 61,0%.

Когорта лечившихся по IV и V режимам химиотерапии (РХТ), зарегистрированных в 2017 г., составила 26 379 чел., эффективный курс зарегистрирован у 56,1%, неэффективный – у 12,5%, умерли от туберкулеза 5,8%, от иных причин – 10,3%, прервали лечение 9,3%, выбыли 4,2% и продолжают лечение 1,6%. В когорте 2017 г. наиболее низкая результативность лечения ожидаемо зарегистрирована при проведении V РХТ (2720 чел.) – 48,5%, при значительно более высоком уровне неэффективного лечения (17,5%), смертности

от туберкулеза (17,4%) и от других причин (8,7%), 10,9% прервавших лечение и 3,0% выбывших [15].

Исходы случаев лечения по IV и V режимам химиотерапии, зарегистрированных в 2018 г.: эффективный курс – 54,9%, неэффективный курс – 12,8%, умерли от туберкулеза – 4,9%, умерли от других причин – 11,3%, прервали курс лечения – 10,8%, выбыли – 4,2%, продолжают лечение – 1,1%. Размер когорты – 28 336 чел. [44].

Существенно выросли показатели абациллирования среди контингентов пациентов, выделяющих МБТ: 2005 г. – 30,8%, 2019 г. – 56,0%, 2020 г. – 59,0%. Показатель абациллирования больных туберкулезом с МЛУ МБТ составил в 2005 г. – 5,7%, в 2019 г. – 35,7% (в Москве 51,2%), в 2020 г. – 37,4% (в Москве 64,4%). Это, в значительной степени, результат выделения средств федерального бюджета на приобретение дорогостоящих противотуберкулезных препаратов резервного ряда [35, 42, 43, 44].

Особое значение в повышении эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ имеет выбор в качестве основы режима химиотерапии бедаквилина, линезолида и левофлоксацина (моксифлоксацина). Подобные режимы в условиях реальной практики, по данным многоцентровых международных исследований, обеспечивают до 90% эффективности и более [82, 135, 145]. Однако частота выраженных нежелательных реакций при данных режимах и их спектр пока еще окончательно не установлены, что требует тщательного мониторинга подобных реакций и дополнительных материальных и кадровых ресурсов [20, 78, 135].

Можно заключить, что, несмотря на положительную динамику основных эпидемиологических показателей туберкулеза в мире и в России за последние годы, туберкулез с МЛУ МБТ представляет серьезную проблему, для решения которой необходимы серьезные затраты материальных ресурсов. Внедрение новых противотуберкулезных препаратов [136] и новых режимов этиотропной терапии туберкулеза [138] позволяет повысить эффективность лечения, однако вопрос о

масштабе затрат здравоохранения на коренное улучшение ситуации представляется пока мало исследованным.

1.3. Фармакоэкономические исследования при туберкулезе

Фармакоэкономические исследования направлены на оценку конкретных препаратов или диагностических тестов и позволяют выбирать наиболее экономически эффективные медицинские технологии в рамках определенной группы пациентов, тем самым повышая качество лечения и оптимизируя затраты государства на лечение больных [60, 73].

Согласно данным Р.И. Ягудиной и И. В. Сороковикова [77], оценка стоимости применения новых противотуберкулезных препаратов в отрыве от оценки всей схемы фармакотерапии в целом (или оценка отдельных фаз терапии без учета полной стоимости лечения) не имеет смысла и приводит к значительным ошибкам в результатах фармакоэкономических исследований.

Одной из первых работ, посвященных оценке экономических аспектов противотуберкулезной помощи в Российской Федерации, является статья А. Г. Хоменко с соавт., 1998, где проведена оценка стоимости выявления и лечения больных туберкулезом в Ивановской области [70]. Расчеты основывали на данных официального бюджета за 1995–1996 гг. и включали только прямые затраты, пересчитанные на 1 койко-день и на 1 амбулаторный прием в медицинских учреждениях разных уровней. Анализировали стоимости излечения случая туберкулеза при лечении больного в стационаре в период интенсивной фазы лечения (2–3 мес.) и при проведении фазы продолжения лечения в дневном стационаре или амбулаторных условиях интермиттирующим методом. Полученные данные о стоимости излечения случая туберкулеза сравнивали со стоимостью излечения при проведении всего курса лечения в стационаре за короткий период (6–8 мес.) и за более длительный период (8–10 мес.). При всех подходах к лечению применяли стандартные режимы химиотерапии. Учитывая коренные изменения режимов химиотерапии, произошедшие с 1996 г. (когда были собраны представленные в статье данные), следует признать, что данная работа представляет сейчас только исторический интерес.

С начала 2000-х годов в России проведен ряд фармакоэкономических исследований в области фтизиатрии.

И.Г. Котельникова (2003) [24] ставила целью оптимизацию использования противотуберкулезных лекарственных препаратов в условиях стационара. Проведено маркетинговое исследование рынка противотуберкулезных препаратов и фармакоэкономический анализ (с использованием анализа минимизации затрат) существовавших в то время стандартов лечения только впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких (до 50% впервые выявленных больных), причем проблема лекарственной устойчивости возбудителя заболевания не рассматривалась. Длительность химиотерапии была определена автором в 2–4 месяца, стоимость купирования побочных реакций не рассмотрена.

Д. Х. Шакирова с соавт. (2004) [71] разрабатывали методические подходы к анализу и прогнозированию рынка противотуберкулезных препаратов в Республике Татарстан. с использованием комплекса маркетинговых и фармакоэкономических методов. Вопросы применения конкретных режимов химиотерапии при лекарственной устойчивости микобактерий и их фармакоэкономическая оценка остались за пределами данного исследования, из новых препаратов в исследовании фигурируют только фторхинолоны первых поколений.

Исследование Н.М. Бат (2004) [2] было посвящено разработке теоретических основ и методологических подходов к формированию системы управления качеством лекарственной помощи больным туберкулезом на региональном уровне в сложившихся в то время социально-экономических условиях. Автором проведен ситуационный анализ экологической, социально-экономической, медико-демографической и санитарно-эпидемиологической обстановок, анализ особенностей химиотерапии больных туберкулезом. Выявлены особенности лекарственной терапии в отдельных регионах Южного Федерального округа. Проведены маркетинговые исследования рынка противотуберкулезных лекарственных средств. Разработана модель управления качеством лекарственной

помощи больным туберкулезом, но фармакоэкономические аспекты лечения больных туберкулезом в работе практически не затронуты.

Н. П. Докторова и Л.Е. Паролина (2006) [18] провели фармакоэкономический анализ лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с деструкцией легочной ткани в возрасте 18–30 лет. Определена стоимость противотуберкулезных препаратов на стационарном этапе (от 387 до 407 тыс. руб. на 100 пациентов), дополнительные средства на купирование побочных реакций, затраты на стационарное лечение (помимо препаратов). Показано, что применение комбинированных препаратов является более затратным. В работе рассмотрена только достаточно малочисленная группа больных туберкулезом и не затронуты вопросы лечения при лекарственной устойчивости микобактерий. Впоследствии Л.Е. Паролина с соавт. (2012) [45] указала на необходимость проведения фармакоэкономических исследований во фтизиатрии, как инструмента принятия управленческих решений.

В работе О.Н. Баринбойм (2009) [1] проведен фармакоэкономический анализ лечения 182 больных туберкулезом с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам при различных режимах начальной химиотерапии, с учетом характера и динамики туберкулезного процесса. Оценены прямые медицинские затраты и показано, что при распространенных поражениях легочной ткани наиболее предпочтительным по цене при соотносимой эффективности лечения является ПБ режим, при котором достижение одного эффективно пролеченного случая на 94 936 руб. дешевле по сравнению с I режимом и на 218 474 руб. – по сравнению с I индивидуальным режимом. У пациентов же с малым объемом поражения легких (менее 2 сегментов) один случай эффективного лечения при I РХТ дешевле, чем при ПБ РХТ на 48 142,21 руб. Индивидуальная коррекция I режима признана экономически нецелесообразной. Однако, в настоящее время используются иные режимы химиотерапии (пересмотры проведены в 2015 и 2020 годах), использующие новые противотуберкулезные препараты. Однако в данной работе О.Н. Баренбойм не рассмотрены, за исключением спектра лекарственной устойчивости возбудителя,

иные факторы, влияющие на формирование режимов химиотерапии туберкулеза (например, сопутствующие заболевания, непереносимость терапии), а также затраты на купирование побочных эффектов лечения.

Разработке методических подходов к оптимизации лекарственной помощи больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя на основе фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований посвящены исследования А. В. Ломакина (2009) [26, 27]. Автором рассмотрено несколько вариантов спектра лекарственной устойчивости МБТ (отличающихся от принятых во фтизиатрии в настоящее время) и проведен фармакоэкономический анализ применения в каждом случае различных режимов химиотерапии (2–3 при каждом варианте лекарственной устойчивости). Кроме того, были определены затраты на диагностику и пребывание в стационаре (129 тыс. руб. на одного пациента) и на купирование нежелательных явлений химиотерапии (911 руб. на одного пациента). Однако оцененные автором режимы химиотерапии отличаются от применяемых ныне – как по набору противотуберкулезных препаратов (в них не включены новые противотуберкулезные препараты), так и по длительности лечения (6–9 месяцев при нынешних 18–24 месяцев).

Согласно данным В.М. Коломийца с соавт. (2011) [22], планируемые на этиотропную терапию бюджетные расходы в соответствии с существовавшими инструктивными положениями, прежде всего стандартами согласно приказам № 109 и № 572, не совпадают с фактическими затратами. По мнению авторов, необходима дальнейшая разработка тактики лечения на основании и фармакоэкономического анализа. При этом авторы оценивали только стационарный этап лечения больных и не проводили сравнения экономической эффективности лечения больных по различным режимам химиотерапии.

Лекарственная устойчивость микобактерий, как было указано ранее, является не только клинической, но и экономической проблемой. Выявление или высокая вероятность наличия устойчивости к ПТП требует замены препаратов первого ряда на препараты второго ряда, требует включения в схему минимум четвертого (IV РХТ) и пятого (V РХТ) препарата, а также проведения более длительного курса

лечения. Препараты второго ряда, как правило, дороже препаратов первого ряда, цена на новые противотуберкулезные препараты с оригинальным механизмом действия также высока. Включение в схему дополнительных препаратов и продление курса лечения существенно сказываются на стоимости курса химиотерапии. Таким образом, наличие лекарственной устойчивости влечет за собой заметное увеличение стоимости лечения.

Следует также упомянуть о ряде работ зарубежных авторов [80, 111, 128, 142], посвященных оценке стоимости выявления и лечения больных туберкулезом в некоторых регионах России. Эти исследования объединяет критическая направленность в отношении затрат на стационарную помощь больным туберкулезом, якобы в ущерб более эффективным мероприятиям в рамках т. н. «стратегии DOTS». Однако развернутых фармакоэкономических исследований данные работы не содержат.

Предпринятый в 2014 г. анализ стоимости излечения туберкулеза в европейских странах (цены 2012 г.) показал, что в среднем стоимость излечения больного туберкулезом без лекарственной устойчивости МБТ составляла € 7848, с МЛУ МБТ – € 54 779 (+ 598% или примерно в 7 раз больше, чем при туберкулезе без ЛУ МБТ), с ШЛУ МБТ – € 168 310 (+ 2044% или больше в 21,4 раза) [99].

Изучение практики в Южно-Африканской Республике (цены 2011 г.) показало, что стоимость лечения туберкулеза без ЛУ МБТ составляла US \$ 256,61, с МЛУ МБТ – US \$ 6 771,92 (+ 2 539% или превышение в \approx 23,6 раза по сравнению с туберкулезом без ЛУ МБТ), с ШЛУ МБТ – US \$ 26 392,01 (+ 10 184,8% или превышение почти в 102,8 раза) [148].

Систематический обзор расходов на лечение туберкулеза в странах с различными уровнями доходов (включая страны с высоким, средним и низким уровнем доходов населения) показал, что в среднем стоимость лечения туберкулеза без ЛУ МБТ (цены 2014 г.) составляла US \$ 6 667, а с МЛУ МБТ – US \$ 46 219 (+593% или превышение в \approx 6,9 раза по сравнению с туберкулезом без ЛУ МБТ) [139]. Представленные данные наглядно демонстрируют, как наличие

лекарственной устойчивостью МБТ влияет на стоимость лечения больного туберкулезом.

Анализ структуры затрат на лечение больных туберкулезом указывает, что основные затраты связаны с пребыванием пациентов в стационарных условиях (табл. 2), хотя в отечественной практике первое место занимают расходы на противотуберкулезные препараты. При переходе от туберкулеза без ЛУ МБТ к туберкулезу с МЛУ и с ШЛУ МБТ, доля ПТП в затратах увеличивается. При этом, по данным международного систематического обзора [139], при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ доля затрат на ПТП увеличилась более чем в 3 раза по сравнению с туберкулезом без ЛУ МБТ. На долю диагностики, мониторинга эффективности терапии, амбулаторных посещений и прочих затрат приходится не более четверти от суммарных затрат. Таким образом, суммарная величина затрат на лечение туберкулеза с ЛУ МБТ зависит в основном от длительности пребывания пациента в стационаре и стоимости ПТП.

Таблица 2 – Структура затрат на лечение туберкулеза по литературным данным

Виды затрат	Структура затрат на лечение больных туберкулезом (%)		
	без ЛУ МБТ	МЛУ МБТ	ШЛУ МБТ
Пребывание в стационарных условиях	73,6% [139]	61,8% [139]	–
	0% [148]	61,0% [148]	56,1% [148]
	–	40,6% [28]	–
Противотуберкулезные препараты	–	53,6% [141]	–
	4,6% [139]	17,2% [139]	–
	21,0% [148]	23,2% [148]	36,0% [148]
Диагностика и мониторинг состояния	–	52,9% [28]	–
	–	20,0% [141]	–
	4,1% [139]	1,2% [139]	–
Амбулаторные посещения	58,6% [148]	9,8% [148]	5,3% [148]
	–	6,5% [28]	–
	5,9% [139]	17,9% [139]	–
Прочие затраты	17,1% [148]	4,4% [148]	1,3% [148]
	–	25,3% [141]	–
	11,7% [139]	2,0% [139]	–
	3,27% [148]	1,7% [148]	1,3% [148]

Примечание: Ссылка [139] – данные международного систематического обзора; [148] – данные ЮАР, [28] – данные Республики Карелия, [141] – данные Новой Зеландии.

С клинической точки зрения проблема туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ

решается добавлением в IV и V РХТ традиционных ПТП второго ряда и новых препаратов. В многочисленных клинических исследованиях и симуляционных исследованиях показано, что эффективность терапии туберкулеза с МЛУ, прешЛУ и ШЛУ МБТ возрастает при включении в схему бедаквилина [9, 14, 16, 62, 83, 131, 173, 174], деламанида [83, 98, 171, 173], линезолида [7, 14, 16, 173], фторхинолонов (моксифлоксацина, левофлоксацина) [14, 131], претоманида [131]. Режимы химиотерапии на основе бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина/левофлоксацина также значительно повышали эффективность терапии туберкулеза у ВИЧ-положительных пациентов [17, 66]. Критериями оценки эффективности терапии, как правило, выступала частота абациллирования/излечения, реже – сохраненные годы жизни, QALY.

Включение новых противотуберкулезных препаратов в РХТ для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ, как правило, приводит к увеличению общих затрат. Исследования «затраты-эффективность», выполненные в Германии [173] и Италии [84], показали, что дополнительная эффективность новых препаратов может обходиться в €16 000 – 87 000. Аналогичное исследование, выполненное в Великобритании [174], напротив, показало, что добавление бедаквилина к базовому режиму химиотерапии приводит к снижению общих затрат (по сравнению с базовым РХТ) в сочетании с увеличением QALY. В симуляционном исследовании, сравнивающем эффективность РХТ на основе бедаквилина с РХТ на основе инъекционных противотуберкулезных препаратов с использованием статистических данных, было показано, что при применении РХТ на основе бедаквилина на треть возрастает число излеченных от туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ и снизятся общие затраты, включая затраты на закупку ПТП, стационарное лечение и затраты на купирование нежелательных реакций противотуберкулезных препаратов [126].

Особого внимания заслуживают данные, представленные И.А. Васильевой и соавт., 2018 года [14]. В этом исследовании оценивали эффективность и стоимость лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, проходивших лечение в ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». Сравнивали четыре схемы терапии, в которых к

базовой схеме пиперазид + канамицин/амикацин + циклосерин (теризидон) + протионамид + аминосалициловая кислота добавляли:

- офлоксацин, моксифлоксацин + амоксициллин/кларитромицин,
- моксифлоксацин + линезолид,
- моксифлоксацин/левофлоксацин + линезолид + бедаквилин.

При заметном росте затрат на химиотерапию наблюдали и значительный рост эффективности, что при пересчете на стоимость единицы достигнутого эффекта показало преимущество более затратных режимов химиотерапии (табл. 3). Важно также учесть, что всем пациентам, не достигшим излечения, потребуется повторный курс лечения, что увеличит итоговые затраты на их лечение. Поэтому чем больше таких пациентов при менее затратных РХТ, тем более выгодным является назначение эффективных схем с новыми и более дорогими препаратами, несмотря на более высокую стоимость первичного курса терапии.

Исследование И. А. Васильевой с соавт. (2018) построено в методическом плане в полном соответствии с современными требованиями [74, 75, 76, 77], однако отсутствие указаний на пути рекрутирования 175 больных, разделенных на четыре подгруппы, и малое число пациентов, получавших режим химиотерапии, соответствующий последним рекомендациям ВОЗ (21 чел.), позволяют предположить, что учтены не все аспекты эффективности и переносимости лечения в условиях реальной клинической практики (*real-life*).

Таблица 3 – Результаты лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ при различных режимах химиотерапии по данным И. А. Васильевой с соавт. [14]

Параметр	Офлоксацин + базовая схема	Моксифлоксацин + амоксициллин/кларитромицин + базовая схема	Моксифлоксацин + линезолид + базовая схема	Моксифлоксацин/левофлоксацин + линезолид + бедаквилин + базовая схема
Общие затраты на 1 пациента, рублей	841 656	1 058 078	1 318 962	1 420 119
Затраты на ПТП, рублей	154 948	371 370	632 254	733 411
Частота абациллирования, %	35,3	65,9	89,3	95,2
Коэффициент «затраты – эффективность», рублей	2 384 300	1 605 600	1 477 000	1 494 900

Сравнивая затратную эффективность новых ПТП при лечении туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ, чаще всего наиболее затратно-эффективными признавали схемы на основе бедаквилина, показавшие преимущество перед схемами с включением деламанида [106, 173], линезолида [173], офлоксацина [14], моксифлоксацина, амоксициллина/кларитромицина [14].

Также, согласно расчетам, схема на основе деламанида оказывалась предпочтительнее схемы на основе линезолида [173], схема на основе моксифлоксацина и линезолида – схемы на основе моксифлоксацина/левофлоксацина, линезолида и бедаквилина [14], а в одном случае затратная эффективность схемы на основе бедаквилина была сопоставима с таковой для схемы на основе капреомицина [152].

Нежелательные реакции (НР) противотуберкулезной терапии достаточно распространены. По данным отечественного исследования, в котором проведена оценка частоты возникновения НР на фоне рекомендованных ВОЗ в 2019 г. схем терапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ, НР наблюдали у 64,8% пациентов [19, 20].

Оценка затрат на нежелательные реакции в рамках фармакоэкономического анализа является нетривиальной задачей, так как не все НР требуют затрат на купирование или затраты уже входят в случай оплаты, поэтому их учет может зависеть реальные затраты. Поэтому более надежным может являться учет затрат на самые тяжелые нежелательные реакции, к которым могут быть отнесены нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести [100]. По данным упомянутого исследования [20], они наблюдались у 24,6% пациентов. Также у 26,2% пришлось временно или полностью отменить один из препаратов из-за развившихся на его фоне нежелательных реакций. В другом исследовании частота временной или полной отмены некоторых противотуберкулезных препаратов по причине нежелательных реакций составила 17,9% [23].

Ряд публикаций был посвящен оценке экономической целесообразности некоторых организационных мероприятий в области терапии туберкулеза. Было показано, что снижение длительности пребывания в стационаре позволяет снизить

затраты и тем самым увеличить доступность терапии [140], стандартизация всех этапов медицинской помощи пациентам с туберкулезом позволяет снизить общие издержки [110, 163].

Отечественный опыт показал, что внедрение такой меры социальной поддержки, как обеспечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ продуктовыми наборами, позволяет повысить приверженность лечению, что повышает общую эффективность лечения и снижает затраты в целом. В итоге, по данным Ю. М. Маркелова и соавт. [28, 29], с 2012 г. по 2014 г. затраты на излечение одного больного туберкулезом с МЛУ МБТ снизились более, чем в два раза.

Перспективным направлением во фтизиатрии и с клинической точки зрения, и с точки зрения применимости фармакоэкономического анализа является внедрение краткосрочных режимов лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Предварительные результаты указывают, что при применении современных противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, деламанид, линезолид, претоманид и моксифлоксацин) возможно значительное сокращение длительности лечения туберкулеза по сравнению с минимальной длительностью в 20 мес. при применении IV и V РХТ, при сохранении высокой клинической эффективности. Ключевым звеном в реализации нового подхода является применение наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов. Важно отметить, что на данный момент краткосрочные режимы находятся в фазе активного изучения, однако накопленного объема данных недостаточно для рекомендации к их внедрению в повседневную практику [30, 56]. Сокращение сроков лечения и сопутствующее снижение длительности госпитализации должны способствовать снижению затрат, однако применение комбинаций новейших ПТП, наоборот должно увеличивать стоимость режимов, поэтому итоговое заключение о экономических аспектах применения краткосрочных режимов лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ можно сделать лишь на основе фармакоэкономического анализа.

Фармакоэкономическое моделирование позволяет существенно расширить сферу применения фармакоэкономических методов исследования и получить практически значимые результаты [58, 59].

Использование марковских моделей для принятия решений и построения прогнозов в медицине было предложено в 1983 году J.R. Beck и S.G. Pauker [81]. С этого момента число исследований, посвященных применению марковских моделей в различных задачах медицинской информатики, постоянно растет, а также активно разрабатывается программное обеспечение [153, 160, 172].

Для использования модели Маркова в медицинских задачах важно выделить и описать отдельные взаимоисключающие стадии заболевания, которые будут в полной мере отражать состояние больных. Изменение численностей когорт, находящихся в данных состояниях, моделируется на определенном промежутке времени, который разделяют на отдельные равные периоды – марковские циклы. При наступлении каждого нового цикла осуществляется переход моделируемой группы больных между состояниями. Симуляция завершается либо по истечении определенного времени, либо абсорбирующим (или терминальным) состоянием, в которое в итоге попадает вся группа больных.

Используемые вероятности перехода должны соответствовать вероятности наступления события в промежуток времени, равный продолжительности марковского цикла (вероятности могут меняться в зависимости от цикла, если модель неоднородна). Нахождение в определенном марковском состоянии может быть связано с соответствующими затратами, что позволяет, считая длительность нахождения больных в различных состояниях, рассчитать затраты для моделируемой группы больных и для усредненного представителя этой группы. В настоящее время для моделирования используются стандартные математические программы.

Резюме

Эпидемиологические показатели туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ в Российской Федерации свидетельствуют о постоянном росте доли таких пациентов, среди впервые выявленных больных, и пациентов, проходящих повторные курсы лечения, что является значимой проблемой отечественной фтизиатрии. Возможность ее решения с применением режимов химиотерапии на основе новых противотуберкулезных препаратов с клинической точки зрения

полностью обоснована: результаты исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности режимов с включением новых противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Результаты клинико-экономических исследований не так однозначны – чаще всего применение новых противотуберкулезных препаратов связано со значительным ростом затрат, что может ограничивать их широкое использование. Однако те работы, в которых было выявлено преимущество новых противотуберкулезных препаратов, объединяет учет широкого набора затрат на лечение туберкулеза, что позволило более полно рассмотреть и оценить их влияние на повседневную клиническую практику.

Более детальный анализ, а также учет разных исходов лечения (включая необходимость повторных курсов лечения, частоту прекращения лечения и т. д.) позволили бы более точно и полно оценить все экономические и организационные последствия внедрения новых противотуберкулезных препаратов, что могло бы служить обоснованием для расширения их использования, что потребует дополнительных затрат на федеральном уровне и на уровне субъектов Российской Федерации.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика использованного клинического материала

Для разрешения поставленных задач в рамках диссертационной работы проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование.

Больные для участия в исследовании отобраны среди пациентов, получавших лечение в Клиниках № 1 и № 2 и в филиалах ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в течение 2014–2019 годов по поводу туберкулеза органов дыхания с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

Оценка *клинической эффективности* лечения больных была основана на анализе исходов курсов химиотерапии, в соответствии с определениями ВОЗ [25, 161, 162], и по результатам диспансерного наблюдения, в соответствии с отечественными правилами [32, 36, 64, 65].

В качестве основного критерия эффективности лечения пациента принят *исход курса лечения*, зарегистрированный на конец 24-го месяца лечения (или наблюдения – при прекращении химиотерапии уже после 18 месяцев лечения и ранее). Исход лечения («*treatment outcome*») оценивали в соответствии с классическими рекомендациями ВОЗ [162], при этом исходы «излечен» («*cured*») и «лечение полностью завершено» («*treatment completed*» – положительная клинико-рентгенологическая динамика при условии документированного приёма не менее 85% назначенных суточных доз противотуберкулезных препаратов за отведенный на лечение период) при анализе объединены в исход «лечение успешно завершено» («*treatment success*»). Исход «успешное лечение» (констатировано клиническое излечение туберкулеза и пациент переведен в III группу диспансерного наблюдения) сопоставляли с исходом «неэффективное лечение», который объединил все остальные («умер от туберкулеза», «умер не от туберкулеза», «неэффективное лечение – сохранение бактериовыделения», «досрочное прекращение лечения», «рецидив», «выбыл из-под наблюдения»).

Сформированы две когорты пациентов, страдавших туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и начавших лечение с апреля 2013 года по апрель 2016 года. У всех пациентов были зарегистрированы исходы лечения на конец 24-го месяца лечения или лечения и наблюдения (при лечении в течение менее 24 мес.).

В *первую когорту* вошли 1093 больных, получавших этиотропную химиотерапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями 2015 года [65]. Им назначали т. н. «оптимизированный базисный режим» (ОБР), в который противотуберкулезные препараты (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 этиотропную химиотерапию в соответствии с режимом, аналогичным рекомендациям ВОЗ от 2018–2019 гг. [40, 167], но который в г. Москве начали назначать с апреля 2014 года [9]. Пациентам назначали (в порядке очередности как минимум пять препаратов): бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин (или левофлоксацин), циклосерин (или теризидон), пипразинамид, протионамид, аминосалициловую кислоту, этамбутол, карбапенемы (имипенем-циластатин или меропенем) в сочетании с амоксициллином+клавулановой кислотой.

Существенных различий по основным характеристикам пациентов между когортами не отмечено (табл. 4), за исключением достоверного преобладания в когорте, получавших лечение в соответствии с новым режимом химиотерапии более широкого спектра лекарственной устойчивости МБТ: среди них было достоверно больше случаев, когда МЛУ была комбинирована с устойчивостью МБТ к фторхинолонам и инъекционным препаратам – 54,7% против 23,3% ($p < 0,05$). Как показывает международный и отечественный опыт, эффективность химиотерапии при таком спектре лекарственной устойчивости МБТ значительно снижается [13, 105].

Таблица 4 – Характеристика больных туберкулезом легких с МЛУ или ШЛУ возбудителя, включенных в исследование экономической эффективности этиотропной химиотерапии

Характеристика	Режим этиотропной химиотерапии				Достоверность различий (<i>p</i>)
	ОБР (<i>n</i> = 1093)		Новый режим (<i>n</i> = 294)		
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	
Мужской пол	823	75,3 (72,7-77,9)	211	71,8 (66,6-76,9)	<i>p</i> > 0,05
Возраст (лет)					
до 18	2	0,2 (0,0-0,44)	–	–	<i>p</i> > 0,05
18-24	54	4,9 (3,7-6,2)	26	8,8 (5,6-12,1)	<i>p</i> > 0,05
25-34	262	24,0 (21,4-26,5)	98	33,2 (27,9-38,7)	<i>p</i> < 0,05
35-44	317	29,0 (26,3-31,7)	74	25,2 (20,2-30,2)	<i>p</i> > 0,05
45-54	233	21,3 (18,9-23,8)	50	17,0 (12,7-21,3)	<i>p</i> > 0,05
55-64	131	12,0 (10,1-13,9)	35	11,9 (8,2-15,6)	<i>p</i> > 0,05
более 64	94	8,6 (6,9-10,3)	11	3,7 (1,6-5,9)	<i>p</i> < 0,05
Форма туберкулеза					
очаговый	27	2,5 (1,6-3,4)	–	–	
инфильтративный	503	46,0 (43,1-49,0)	155	52,7 (47,0-58,5)	<i>p</i> > 0,05
туберкулема	77	7,0 (5,5-8,6)	12	4,1 (1,8-6,4)	<i>p</i> > 0,05
диссеминированный	233	21,3 (18,9-23,8)	42	14,3 (10,3-18,3)	<i>p</i> < 0,05
казеозная пневмония	9	0,8 (0,3-1,4)	5	1,7 (0,2-3,2)	<i>p</i> > 0,05
кавернозный	7	0,6 (0,2-1,1)	1	0,3 (0,0-1,0)	<i>p</i> > 0,05
фиброзно-кавернозный	202	18,5 (16,2-20,8)	64	21,8 (17,0-26,5)	<i>p</i> > 0,05
цирротический	35	3,2 (2,2-4,3)	15	5,1 (2,6-7,6)	<i>p</i> > 0,05
Спектр лекарственной устойчивости МБТ					
только МЛУ	838	76,7 (74,2-79,2)	133	45,2 (39,5-51,0)	<i>p</i> < 0,05
пре-ШЛУ и ШЛУ	255	23,3 (20,8-25,8)	161	54,7 (49,1-60,5)	<i>p</i> < 0,05
Наличие полостей распада легочной ткани	774	70,8 (68,1-73,5)	251	85,4 (81,3-89,4)	<i>p</i> < 0,05
Группа пациентов при начале лечения*:					
впервые выявленные	364	33,3 (30,5-36,1)	94	32,0 (26,6-37,3)	<i>p</i> > 0,05
рецидивы	146	13,4 (12,9-17,1)	41	13,9 (10,0-17,9)	<i>p</i> > 0,05
после неэффективного курса лечения	307	28,1 (25,4-30,8)	81	27,6 (22,4-32,7)	<i>p</i> > 0,05
после прерывания химиотерапии	101	9,2 (7,5-11,0)	22	7,5 (4,5-10,5)	<i>p</i> > 0,05
переведенные	28	2,6 (1,6-3,5)	5	1,7 (0,2-3,2)	<i>p</i> > 0,05
прочие	147	13,4 (11,4-15,5)	51	17,3 (13,0-21,7)	<i>p</i> > 0,05

* в соответствии с приказом Минздрава России № 50 [36].

Статистически достоверными, но клинически малозначимыми являлись бóльшая доля среди получавших новые режимы химиотерапии больных пациентов в возрасте 25–34 лет (33,2% против 24,0%), а в когорте получавших ОБР – пациентов старше 64 лет (8,6% против 3,7%).

Среди больных, получавших ОБР химиотерапии, было несколько больше больных диссеминированным туберкулезом (21,3% против 14,3%, $p < 0,05$), достоверных различий в частоте иных форм туберкулеза легких между когортами пациентов не выявлено.

Среди больных, получавших лечение в соответствии с новым режимом химиотерапии, было больше пациентов с полостями распада легочной ткани: 85,4% против 70,8% больных ($p < 0,05$), лечившихся по ОБР.

Между обеими когортами не выявлено достоверных различий в зависимости от истории лечения: в обеих когортах одна треть больных была впервые выявленными, немногим более 13% имели рецидивы заболевания, 27%–28% начали очередной курс после предыдущего неэффективного лечения и 7,5%–9,2% предыдущий курс лечения досрочно прервали.

Таким образом, 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 *безопасности и переносимости* лечения основана на анализе частоты нежелательных реакций (НР) и доле больных, прервавших лечение в связи с НР этиотропной терапии [151]. Тяжесть НР определяли по модифицированным критериям токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критериям DMID [100]; связь НР и препаратов в составе схемы лечения — с использованием шалы Наранжо [144] и методов экспертной оценки [41].

Для оценки безопасности этиотропной химиотерапии в исследование включены 162 пациента, имевших тщательно отраженные в медицинской документации сведения о переносимости и безопасности проводимой химиотерапии и разделенных на две группы в зависимости от режима лечения:

I группа – 82 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, получавших лечение в период 2014-2016 гг. по традиционным схемам с применением противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда (из первой когорты больных).

II группа – 80 пациентов (из числа пациентов, включенных во вторую когорту), 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).

Критерии включения в исследования эффективности и безопасности лечения:

- Возраст 18 лет и старше;
- Установленный диагноз туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя;
- Тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского [129] (больной способен сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала).

Критерии невключения в исследования эффективности и безопасности лечения:

- Злокачественные новообразования любой локализации;
- ВИЧ-инфекция.

Критерии невключения только в исследования безопасности лечения:

- Беременность и лактация;
- Наличие значительных отклонений в исходных биохимическом и клиническом анализах крови (активность aminотрансфераз более 3 нормальных значений, общий билирубин сыворотки более 2 нормальных значений; креатинин сыворотки более 1,5 нормальных значений; калий сыворотки менее 3,0 ммоль/л; гемоглобин – менее 80 г/л; тромбоциты – менее 50×10^9 /л).

Частоту и спектр нежелательных реакций (НР) оценивали по результатам клинико-лабораторного мониторинга с использованием вышеуказанных методик.

Тяжесть НР определяли по модифицированным критериям токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критериям DMID [100]; связь НР и препаратов в составе схемы лечения – с использованием шкалы Наранжо [144] и методов экспертной оценки [41].

Прием противотуберкулезных препаратов (препарата-виновника, нескольких подозрительных или всех, включенных в режим) прекращали при НР III и IV степени тяжести, а также при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом. Купирование НР осуществляли в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [64, 65], международными руководствами по ведению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ [123, 161, 162] и опытом МНПЦ борьбы с туберкулезом [19, 20, 54].

Анализировали частоту, спектр и тяжесть всех возникающих НР; оценивали влияние НР на исходы курса химиотерапии; определяли затраты на купирование каждого из типов НР, в зависимости от степени тяжести. На следующем этапе проведен анализ затрат на купирование НР на фоне обоих вариантов режимов химиотерапии, из расчета на 100 человек, с учетом стоимости купирования каждого типа реакций и частоты этих реакций в каждой группе.

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).

Для сопоставления затрат на купирование НР на фоне различных режимов химиотерапии и выделения наиболее эффективной с экономической точки зрения схемы химиотерапии использовали анализ «затраты – эффективность» [75, 76] (см. ниже).

2.2. Фармакоэпидемиологические методы исследования

Фармакоэпидемиологический фрагмент исследования посвящен изучению применения лекарственных средств и их эффектов на уровне популяции или больших групп людей с целью повысить эффективность и безопасность фармакотерапии. На включенных в исследование когортах пациентов проведен *обзор потребления лекарственных средств (surveys of drug use)* с противотуберкулезным действием – анализ количественных данных о структуре использования препаратов [79].

Полученные данные сопоставлены со спектром лекарственной устойчивости МБТ, данными о частоте нежелательных реакций лечения и коморбидной патологии для установления степени влияния этих факторов на необходимости коррекции стандартных режимов химиотерапии IV и V.

2.3. Фармакоэкономические методы исследования

Фармакоэкономика изучает клинические, экономические и гуманистические аспекты применения фармацевтической продукции и услуг, а также других медицинских вмешательств.

В настоящем исследовании изучены экономические затраты на лечение больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя и проведен анализ клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии. Для этого использована классическая методика анализа «затраты–эффективность», которая заключается в определении соотношения затрат (денежной стоимости) использованных лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения, технологии здравоохранения, к полученному в результате эффекту.

Согласно Р.И. Ягудиной с соавт. [75, 76], анализ «затраты–эффективность» – это фармакоэкономический метод, позволяющий определять оптимальные технологии здравоохранения по критерию стоимости достижения целей терапии (диагностики, профилактики, реабилитации) посредством сравнительной оценки результатов и затрат при двух и более технологий здравоохранения, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

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

$$CER = C/Ef \text{ где}$$

CER – показатель эффективности затрат;

Ef – эффективность лечения;

C – затраты.

Поскольку более эффективным схемам лечения соответствовали большие прямые медицинские затраты, рассчитывали инкрементальные (т.е. соответствующие *увеличению* эффективности на определённую величину) затраты на использование более дорогой методики лечения. Использована следующая формула:

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

ICER – показатель приращения эффективности затрат;

C₁ – затраты при использовании «нового» режима химиотерапии;

C₂ – затраты при использовании ОБР;

Ef₁ и Ef₂ – 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/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, для предотвращения и купирования нежелательных реакций лечения, для лечения коморбидной патологии. Использовали предложенные О. В. Родиной [54] и Д. А. Ивановой с соавт. [20] комплексы диагностических и лечебных методов при наиболее частых нежелательных реакций лечения.

Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, был определен в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2020 г. [64].

Объем лабораторных, рентгенологических и инструментальных исследований определен в соответствии с Приказом № 951 Минздрава России, действовавшими клиническими рекомендациям по лечению больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя [38, 64, 65] и с учетом дополнительных исследований, в связи с развитием нежелательных реакций лечения и коморбидной патологией [19, 20, 54].

Анализ *непрямых затрат*, не связанных с процессом лечения непосредственно (заработок, утраченный 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 настоящего исследования был анализ затрат бюджетных учреждений здравоохранения, тогда как не прямые 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 плана финансово-хозяйственной деятельности 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 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 лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, публикуемом на официальном сайте Минздрава России (<https://minzdrav.gov.ru/>).

Определение цен на лекарственные препараты, не входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и медицинских изделий, 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 лекарственные препараты, включенные в режим химиотерапии, с учетом длительности курса.

Стоимость медицинских услуг сформирована по технологическим картам на каждую услугу (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.

2.4. Фармакоэкономическое моделирование

Разработана модель Маркова, как наиболее подходящая для описания длительно протекающего заболевания при возможности четкого определения перехода больного из одного состояния в другое [21, 81, 153].

Марковская модель динамики состояний пациента

Марковские модели эффективны, когда проблема принятия решения связана с рисками, которые сохраняются постоянными с течением времени. В нашем случае, таким риском является рецидив болезни или смерть. Важной характеристикой таких рисков является неопределенность момента времени, когда рисковое событие может произойти. Вторая характеристика таких рисков состоит в том, что событие может произойти более одного раза. Традиционный подход в теории принятий решений состоит в анализе дерева возможных событий [130]. Однако, в случае существования рисков повторения событий, дерево принятия решений будет иметь много ветвей. Модель Маркова обеспечивает более удобный

способ моделирования прогноза клинических проблем с постоянным риском осложнений и смерти.

Модель предполагает, что пациент всегда находится в одном из конечного числа состояний здоровья, называемых состояниями Маркова. Все интересующие события моделируются как переходы из одного состояния в другое. Каждому состоянию можно приписать некоторый вес и вклад этого веса в общий прогноз зависит от продолжительности времени, проведенного в данном состоянии.

Последовательность дискретных случайных величин $\{X_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ называется простой цепью Маркова с дискретным временем, если вероятность перехода из состояния n в состояние $n+1$ можно записать следующей формулой

$$P = (X_{n+1} = s_{n+1} | X_n = s_n, X_{n-1} = s_{n-1}, \\ X_{n-2} = s_{n-2}, \dots) = P(X_{n+1} = s_{n+1} | X_n = s_n)$$

Это определяет основное свойство цепей Маркова: распределение вероятности перехода в следующее состояние зависит только от текущего состояния и не зависит от всех предыдущих состояний [21]. Матрицей перехода $P^{m \times m}(n)$ на шаге n , называется матрица размера $m \times m$, где m – количество состояний, а элемент с индексами i и j равен вероятности перехода их состояния i в состояние j :

$$P_{ij}(n) = P(X_{n+1} = j | X_n = i).$$

При этом сумма вероятностей перехода из состояния i во все состояния, включая и само состояние i , должна быть равна 1.

Пусть $v^0 = (v_1, v_2, \dots, v_k)$ – вектор, где каждый элемент v_i равен размеру когорты, находящейся в i -ом состоянии в начальный момент времени, тогда v^0 называется начальным распределением цепи Маркова. Ход моделирования заключается в последовательном умножении вектора v^0 (численностей пациентов в каждом состоянии) на матрицу перехода $P^{m \times m}(n)$ (вероятностей) справа. Каждому умножению соответствует перераспределение моделируемых групп пациентов между состояниями. Каждому такому перераспределению ставится в

соответствие некоторый фиксированный промежуток времени, называемый Марковским циклом. Точность модели и вероятности переходов матрицы непосредственно зависят от длины цикла.

Критерии эффективности лечения

Выбор критериев эффективности лечения является важным этапом планирования исследования. Это могут быть положительные изменения результатов инструментальных и лабораторных исследований или клинического состояния пациента. В фармакоэкономике такие критерии относятся к 1-й и 2-й группам и считаются менее надежными, так как с течением времени значения этих показателей могут измениться, например, состояние больного ухудшиться. Поэтому в фармакоэкономических исследованиях рекомендуется использовать более надежные критерии 3-й и 4-й групп – конечные точки [75]. В случае лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя конечными точками являются состояния излечения от туберкулеза и смерть пациента.

Использование этих состояний для оценки эффективности терапии требует продолжения исследования до тех пор, пока все пациенты, начавшие исследование, не перейдут в одну из конечных точек или выпадут из наблюдения. То есть в случае неудачного лечения пациенты должны повторять курсы лечения. Выполнение этого условия может потребовать исследования длительностью до 10 лет, что затрудняет использование критериев 3-й и 4-й групп для оценки эффективности лечения туберкулеза. Для преодоления этих трудностей используется модель динамики состояний пациента.

Принцип построения и применения модели динамики состояний пациента

Создана модель, описывающая набор состояний пациентов, который используется фтизиатрами для анализа динамики состояний пациентов. Также описаны переходы между этими состояниями. Это описание сначала делается в виде рисунков (рис. 1) и таблиц, описывающих результаты лечения в основной и контрольной группах. Скорости переходов из одного состояния в другое (например, из состояния «курс лечение» в состояние «успешное завершение лечения») исходно считали неизвестными и оценивали по результатам клинических

наблюдений в течение первых двух лет исследования. После завершения двухлетнего исследования эффективности лечения туберкулеза остается некоторое количество больных. Динамика лечения этих оставшихся больных описывается моделью динамики состояний с уже полученными для данной выборки величинами скоростей 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. Например, вероятность успешного лечения не зависит от того был ли раньше у данного пациента неудачный курс лечения или нет. В нашем случае длина цикла составляет два года

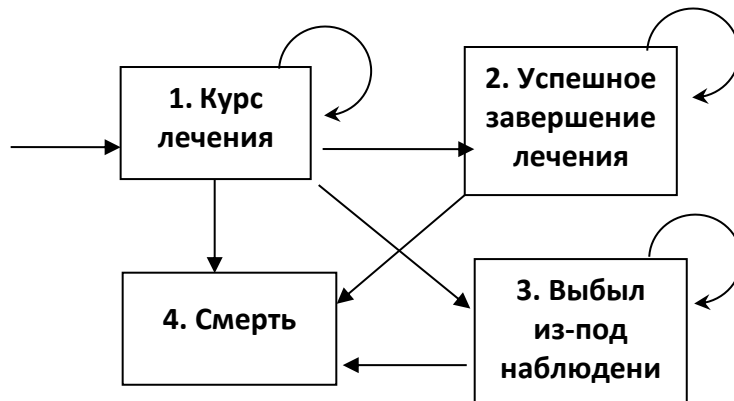


Рисунок 1 – Блок-схема модели лечения туберкулеза, используемой для оценки эффективности лечения туберкулеза. Прямоугольники обозначают состояния пациентов, прямые стрелки – переходы пациента из одного состояния в другое, круглые стрелки обозначают, что пациент остается в данном состоянии на следующий шаг по времени. Шаг по времени – 2 года.

Модель лечения туберкулеза описывает переходы между четырьмя состояниями пациента:

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

Такой набор состояний позволяет решить основную задачу – оценить эффективность схемы лечения.

Описание алгоритма работы модели лечения туберкулеза

В начальное состояние 1 попадают пациенты, проходящие курс лечения. В случае успешного завершения лечения они переходят в состояние 2 (прямая стрелка из прямоугольника 1 в прямоугольник 2).

Пациенты, нуждающиеся в повторном курсе лечения, снова попадают в состояние 1 (круглая стрелка справа вверху прямоугольника 1). Часть пациентов выпадает из-под наблюдения (прямая стрелка в состояние 3), часть пациентов умирает (состояние 4).

Предполагается, что излечившиеся пациенты остаются в состоянии 2 (круглая стрелка) вплоть до возможной смерти от причин, не связанных с туберкулезом, которая моделируется средним по популяции коэффициентом смертности.

2.5. 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%-ного доверительного интервала (95%ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [8, 48].

2.6. Этические критерии исследования

Базы данных не включали какие-либо сведения, позволяющие персонифицировать пациентов. Дополнительных диагностических и лечебных мероприятий в связи с настоящим исследованием не требовалось. Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» на заседании от 30 апреля 2016 г., протокол № 2.

Глава 3. Оценка затрат на лечение больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Множественная лекарственная устойчивость¹ (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) и следствие ее амплификации – широкая лекарственная устойчивость² (ШЛУ) – считаются основным фактором, снижающим эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая и Россию [13, 167].

Применение традиционных противотуберкулезных препаратов II ряда недостаточно эффективно [105], требует чрезвычайно длительных сроков лечения (до 24 месяцев) [138] и сопровождается выраженными побочными эффектами [20, 175]. В подобной ситуации необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на новых противотуберкулезных препаратах, стала общепризнанной [13, 96, 125, 138, 147]. Этот подход реализован в новых рекомендациях ВОЗ по лечению больных с МЛУ/ШЛУ МБТ (2019) [167] и в российских клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» (2020) [64].

Однако литературные данные об экономической эффективности режимов этиотропного лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя достаточно ограничены, а в части предложенных ВОЗ новых режимов (где основой является сочетание бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина (либо левофлоксацина), циклосерина (либо теризидона) и клофазимины) – единичны.

Это обуславливает необходимость фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований для подтверждения экономической эффективности новых режимов химиотерапии туберкулеза и совершенствования процедуры их формирования.

¹ Лекарственная устойчивость МБТ одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам

² Лекарственная устойчивость МБТ одновременно к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозиду или полипептиду (канамицину и/или амикацину и/или капреомицину), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Первым этапом фармакоэкономических исследований является определение затрат на лечение пациентов. В рамках настоящего исследования рассмотрены основные виды материальных затрат, относящиеся к *прямым* затратам и подразделенные на медицинские и немедицинские.

3.1. Оценка затрат на лекарственные препараты для этиотропной терапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Стоимость суточной дозы различных противотуберкулезных препаратов, даже относящихся к одной группе, колебалась в очень существенных пределах (табл. 5).

Так, амикацин (Am) превосходил по цене канамицин (Km) в 4,9 раза (цены суточных доз соответственно 47,22 руб. и 9,58 руб.), а капреомицин (Сm) (стоимость суточной дозы 329,25 руб.) был дороже амикацина в 7 раз, а канамицина – в 34,4 раза.

Из фторхинолонов наиболее дорогим был моксифлоксацин (Mfx) (цена суточной дозы 164,0 руб.), который превосходил по стоимости левофлоксацин (Lfx) (цена суточной дозы 1,0 18,76 руб.) в 8,7 раза и спарфлоксацин (Sfx) (цена суточной дозы 76,81 руб.) в 2,1 раза.

Теризидон (Tz) (цена суточной дозы 221,48 руб.) был дороже своего аналога циклосерина (Cs) (цена суточной дозы 117,08 руб.) в 1,9 раза.

Наиболее дешевыми, естественно, были препараты основного ряда – этамбутол (E) (цена суточной дозы 4,69 руб.) и пипразинамид (Z) (5,7 руб.), а также традиционный препарат резервного ряда протионамид (Pto) (цена суточной дозы 6,92 руб.), однако цена аналога последнего – этионамида (Eto) была больше в 3,3 раза (23,0 руб.). Наиболее дорогим из традиционных препаратов была аминосалициловая кислота (PAS), цена ее суточной дозы составляла 601,41 руб.

Таблица 5 – Стоимость противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Лекарственный препарат	Способ введения	Суточная доза (г)	Стоимость (в рублях):							
			суточной дозы	1 нед. лечения	1 мес. лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	8 мес. лечения	9 мес. лечения	12 мес. лечения
Капреомицин	в/м	1,0	329,25	2304,75	9877,5	29632,5	59265	79020	88897,5	118530
Канамицин	в/м	1,0	9,58	67,06	287,4	862,2	1724,4	2299,2	2586,6	3448,8
Амикацин	в/м	1,0	47,22	330,54	1416,6	4249,8	8499,6	11332,8	12749,4	16999,2
Левифлоксацин	per os	1,0	18,76	131,32	562,8	1688,4	3376,8	4502,4	5065,2	6753,6
Моксифлоксацин	per os	0,4	164,0	1184,0	4920,0	14760,0	29520,0	39360,0	44280,0	59040,0
Спарфлоксацин	per os	0,2	76,81	537,67	2304,3	6912,9	13825,8	18434,4	20738,7	27651,6
Пиразинамид	per os	1,5	5,7	39,9	171,0	513,0	1026,0	1368,0	1539,0	2052,0
Циклосерин	per os	0,8	117,08	819,56	3512,4	10537,2	21074,4	28099,2	31611,6	42148,8
Теризидон	per os	0,5	221,48	1550,36	6644,4	19933,2	39866,4	53155,2	59799,6	79732,8
Протионамид	per os	0,8	6,92	48,44	207,6	622,8	1245,6	1660,8	1868,4	2491,2
Этионамид	per os	0,8	23,0	161,0	690,0	2070,0	4140,0	5520,0	6210,0	8280,0
Аминосалициловая кислота	per os	12,0	601,41	4209,87	18042,3	54126,9	108253,8	144338,4	162380,7	216507,6
Этамбутол	per os	1,2	4,69	32,83	140,7	422,1	844,2	1125,6	1266,3	1688,4
Бедаквилин**	per os	0,2	1151,1	16115,4	39137,4	66763,8	108203,4	135829,8	149643	191082,6
Линезолид	per os	0,6	995,05	6965,35	29851,5	89554,5	179109	238812	268663,5	358218
Имипенем-циластатин	в/в	2,0	977,52	6842,64	29325,6	87976,8	175953,6	234604,8	263930,4	351907,2
Меропенем	в/в	3,0	2019,6	14137,2	60588	181764	363528	484704	545292	727056

Таблица 5 (продолжение)

Лекарственный препарат	Способ введения	Суточная доза	Стоимость (в рублях):							
			суточной дозы	1 нед. лечения	1 мес. лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	8 мес. лечения	9 мес. лечения	12 мес. лечения
Амоксициллин + Клавулановая кислота***	per os	1,0 + 0,25	33,44	234,08	1003,2	3009,6	6019,2	8025,6	9028,8	12038,4
Тиоуреидоиминометил-пиридиния перхлорат	per os	0,4	395,34	2767,38	11860,2	35580,6	71161,2	94881,6	106741,8	142322,4

Примечания:

* в/м – внутримышечное введение, per os – пероральный прием, в/в – внутривенное введение.

** Бедаквилин выпускается в таблетках по 0,1, в течение первых 14 дней суточная доза – 0,4, затем с 3-ей по 24-ю неделю (а также и в дальнейшем – при продлении сроков приема препарата по решению врачебной комиссии) – суточная доза (СД) составляет 0,2 3 раза в неделю. При установлении средней суточной дозы равной 0,2, в течение 1-й и 2-й недель пациент принимает по 14 СД, в течение 1-го месяца – 34 СД, в течение 3 месяцев – 58 СД, в течение 6 месяцев – 94 СД, 8 месяцев – 118 СД, 9 месяцев – 130 СД, 12 месяцев – 166 СД.

*** Препарат не рассматривается как обладающий противотуберкулезным действием и назначается только в комплексе с карбапенемами; суточная доза указана равной 2 таблеткам 0,5 + 0,125.

Из новых препаратов достаточно дешевым был бедаквилин (Bdq): цена его суточной дозы в первые 2 недели составляла 1151,1 руб., а в последующем – 575,55 руб. (причем эту дозу больной должен принимать только 3 раза в неделю). Суточная доза линезолида (Lz) стоила 995,05 руб., тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Trp) – 395,34 руб. Высокую стоимость имели препараты для парентерального применения из группы карбапенемов: суточная доза имипенема-циластатина (Imp) стоила 977,52 руб., меропенма (Mpm) – 2019,6 руб.; при этом суточная доза обязательно назначаемого в сочетании с ними комбинированного препарата амоксициллин + клавулановая кислота (Amx) обходилась еще в 33,44 руб.

В случае применения не пероральных форм препаратов цена суточной дозы существенно возрастала: аминосалициловой кислоты – от 1216,44 руб. до 2407,90 руб. (в зависимости от фирмы-производителя), что дороже суточной дозы перорального препарата в 2,0 – 4,0 раза, левофлоксацина – до 111,99 руб. (дороже в 6,0 раз), моксифлоксацина – до 1777,46 руб. (дороже в 10,8 раз), линезолида – до 1349,5 руб. (дороже в 1,4 раза).

Исходя из стоимости суточных доз, были определены расходы на противотуберкулезные препараты для традиционных режимов химиотерапии, причем для каждого режима рассматривали различные варианты формирования режима и длительности его реализации, исходя из действовавших и действующих инструктивных документов [64, 65]. Стоимость основных вариантов оптимизированного базисного (ОБР) и нового режима этиотропной химиотерапии представлены в таблице 6.

Полученные данные показывают, что стоимость режимов противотуберкулезной химиотерапии, сформированных на основании одного и того же инструктивного документа, может различаться в несколько раз.

Таблица 6 – Стоимость этиотропной химиотерапии больных туберкулезом при различных вариантах формирования режимов лечения.

Режим химиотерапии	Этап реализации	Включенные препараты	Стоимость (в рублях)	
IV ОБР	Интенсивная фаза 8 мес. 24 варианта	Cap, Lev, Z, Cs, Pto, PAS	258 988,8	
		Am, Lev, Z, Cs, Pto, PAS	191 301,6	
		Km, Lev, Z, Cs, Pto, PAS	182 268,0	
		Cap, Lev, Z, Cs, Pto, E	115 776,0	
		Am, Lev, Z, Cs, Pto, E	48 088,8	
		Km, Lev, Z, Cs, Pto, E	39 055,2	
		Cap, Lev, Z, Tz, Pto, PAS	284 044,8	
		Am, Lev, Z, Tz, Pto, PAS	216 357,6	
		Km, Lev, Z, Tz, Pto, PAS	207 324,0	
		Cap, Lev, Z, Tz, Pto, E	140 832,0	
		Am, Lev, Z, Tz, Pto, E	73 144,8	
		Km, Lev, Z, Tz, Pto, E	64 111,2	
		Cap, Mox, Z, Cs, Pto, PAS	293 846,4	
		Am, Mox, Z, Cs, Pto, PAS	226 159,2	
		Km, Mox, Z, Cs, Pto, PAS	217 125,6	
		Cap, Mox, Z, Cs, Pto, E	150 633,6	
		Am, Mox, Z, Cs, Pto, E	82 946,4	
		Km, Mox, Z, Cs, Pto, E	73 912,8	
		Cap, Mox, Z, Tz, Pto, PAS	318 902,4	
		Am, Mox, Z, Tz, Pto, PAS	251 215,2	
		Km, Mox, Z, Tz, Pto, PAS	242 181,6	
		Cap, Mox, Z, Tz, Pto, E	175 689,6	
		Am, Mox, Z, Tz, Pto, E	108 002,4	
		Km, Mox, Z, Tz, Pto, E	98 968,8	
		Bdq ₆	108203,4	
		Tpp	94 881,6	
		Фаза продолжения 12 мес. 8 вариантов	Lev, Z, Cs, Pto, PAS	269 953,2
			Lev, Z, Tz, Pto, PAS	307537,2
			Lev, Z, Cs, Pto, E	55 134,0
			Lev, Z, Tz, Pto, E	92 718,0
			Mox, Z, Cs, Pto, PAS	322 239,6
			Mox, Z, Tz, Pto, PAS	359 823,6
			Mox, Z, Cs, Pto, E	107 420,4
	Mox, Z, Tz, Pto, E		145 004,4	
V ОБР	Интенсивная фаза 8 мес. 12 вариантов	Cap, Mox, Z, Cs, PAS, Bdq ₆	400 389,0	
		Cap, Mox, Z, Tz, PAS, Bdq ₆	425 445,0	
		Cap, Mox, Z, Cs, PAS, Lz	530 997,6	
		Cap, Mox, Z, Tz, PAS, Lz	556 053,6	
		Cap, Mox, Z, Cs, Bdq ₆ , Lz	494 862,6	
		Cap, Mox, Z, Tz, Bdq ₆ , Lz	519 918,6	
		Cap, Mox, Tz, Bdq ₆ , Lz, Tpp	613 432,2	
		Cap, Mox, Tz, Bdq ₆ , Lz, Imp, Amx	761 181,0	
		Cap, Mox, Tz, Bdq ₆ , Lz, Mrp, Amx	1 011 280,6	
		Cap, Mox, Cs, Bdq ₆ , Lz, Tpp	588,376,2	
		Cap, Mox, Cs, Bdq ₆ , Lz, Imp, Amx	736 125,0	

Таблица 6 (продолжение)

Режим химиотерапии	Этап реализации	Включенные препараты	Стоимость (в рублях)
V ОБР		Сар, Мох, Cs, Bdq ₆ , Lz, Mgp, Amx	986 224,2
		Продление Bdq до 8 мес.	+27 626,4
	Фаза продолжения 12 мес. 5 вариантов	Мох, Z, Cs, PAS, Lz	715 550,4
		Мох, Z, Cs, PAS, E	359 020,8
		Мох, Z, Cs, PAS, Pto	359 823,6
		Мох, Z, Cs, PAS, Imp, Amx	709 239,6
		Мох, Z, Cs, PAS, Mgp, Amx	1 084 388,0
		Включение Bdq на 6 мес.	+108 203,4
		Включение Bdq на 9 мес.	+149 643,0
		Включение Bdq на 12 мес.	+191 082,6
Новые режимы IV и V	Интенсивная фаза 8 мес.	Bdq ₆ , Lz, Мох, Cs	414 474,6
		Bdq ₆ , Lz, Мох, Tz	439 530,6
		Bdq ₈ , Lz, Мох, Cs	442 101,0
		Bdq ₈ , Lz, Мох, Tz	467 157,0
		Bdq ₆ , Lz, Lev, Cs	379 617,0
		Bdq ₆ , Lz, Lev, Tz	404 673,0
		Bdq ₈ , Lz, Lev, Cs	407 243,4
		Bdq ₈ , Lz, Lev, Tz	432 299,4
		Bdq ₆ , Lz, Spr, Tz	418 605,0
		Bdq ₆ , Lz, Spr, Cs	393 549,0
		Bdq ₈ , Lz, Spr, Tz	446 231,4
		Bdq ₈ , Lz, Spr, Cs	421 175,4
		Добавление Сар	+79 020,0
		Добавление Km	+2299,2
		Добавление Am	+11 332,8
		Добавление E	+1125,6
		Добавление Z	+1368,0
		Добавление Pto	+1660,8
		Добавление PAS	+144 338,4
	Добавление Trp	+94 881,6	
	Добавление Imp+Amx	+242 630,4	
	Добавление Mgp+Amx	+492 729,6	
	Фаза продолжения 12 мес.	Lz, Lev, Cs	407 120,4
		Lz, Lev, Tz	444 704,4
		Lz, Мох, Cs	459 406,8
		Lz, Мох, Tz	496 990,8
		Добавление E	+1688,4
		Добавление Z	+2052,0
		Добавление Pto	+2491,2
		Добавление PAS	+216 507,6
		Добавление Trp	+142 322,4
		Сохранение Bdq на 6 мес.	+108 203,4
Сохранение Bdq на 9 мес.		+149 643,0	
Сохранение Bdq на 12 мес.		+191 082,6	

Так, стоимость 8-месячной интенсивной фазы ОБР IV по Федеральным рекомендациям [65] колеблется от 39 055,20 руб. (Km, Lev, Z, Cs, Pto, E) до 318 902,40 руб. (Cap, Mox, Z, Tz, Pto, PAS), т.е. второй вариант дороже в 8,2 раза, причем формально это одна и та же фаза одного и того же режима. Стоимость фазы продолжения может различаться в 6,5 раза: минимальная – 55 134,0 руб. (Lev, Z, Cs, Pto, E), максимальная – 359 823,6 руб. (Mox, Z, Tz, Pto, PAS).

Стоимость интенсивной фазы V ОБР режима химиотерапии в соответствии с Федеральными рекомендациями [65] существенно выше – от 400 389,0 руб. до 1 011 280,6 руб. (различия в 2,5 раза) и зависит, в первую очередь, от того, включены ли в режим карбапенемы. Стоимость фазы продолжения V ОБР режима химиотерапии составляет от 359 020,8 руб. до 1 084 388,0 руб. (разница в 3,0 раза), она заметно выше при включении линезолида и карбапенемов.

При формировании IV и V режимов химиотерапии в соответствии с новыми принципами [64], стоимость обязательного четырехкомпонентного «ядра» из комбинации зарегистрированных в России препаратов групп A и B по ВОЗ [167] – бедаквилина, линезолида, фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин) и циклосерина (либо теризидона) – составляет от 467 157,0 руб. (когда в режим включены более дорогостоящие моксифлоксацин и теризидон, а длительность приема бедаквилина продлена до 8 мес.) до 393 549,0 руб. (когда срок приема бедаквилина ограничен 6 мес. и используются более дешевые спарфлоксацин и циклосерин), т.е. различаются только в 1,2 раза.

Различия стоимости режима в гораздо большей степени зависят от включения в режим химиотерапии пятого и шестого препаратов группы C (по ВОЗ, 2019 [167]). Так, добавление этамбутола (1125,6 руб. на 8 мес.) и пипразинамида (1368,0 руб. на 8 мес.) увеличат стоимость интенсивной фазы только на 2493,6 руб. – только на 0,6% стоимости самого дешевого варианта четырехкомпонентного «ядерного» режима и на 0,5% – наиболее дорогого. Если же будут включены наиболее дорогие препараты – аминосалициловая кислота (144 338,4 руб. на 8 мес.) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (94 881,6 руб. на 8 мес.), то стоимость режима возрастет на 239 220,0 руб., что составит 60,8% наиболее

дешевого четырехкомпонентного «ядра» режима или 51,2% стоимости наиболее дорогого.

При увеличении длительности приема бедаквилина до 8 мес. затраты на этот препарат в целом равны 135 829,8 руб., до 9 мес. – 149 643,0 руб., (увеличение стоимости соответственно на 27 626,4 руб. и 40 859,6 руб. Стоимость использования бедаквилина трижды в неделю в течение одного месяца равна 13 813,2 руб. Это дешевле, чем включение в режим химиотерапии на эти сроки карбапенемов: стоимость имипенема-циластатина на один месяц 29 325,6 руб., меропенема – 60 588,0 руб. (не учитывая стоимости ампициллина+клавулановой кислоты на 1 месяц – 1003,2 руб.).

В фазе продолжения новых режимов химиотерапии обязательное трехкомпонентное «ядро» стоит от 407 120,4 руб. (при использовании более дешевых левофлоксацина и циклосерина) до 496 990,8 руб. (при включении в режим более дорогих моксифлоксацина и теризидона). Цена добавленных к «ядру» этамбутола, пиразинамида и протионамида не достигает и 1% от стоимости трехкомпонентного «ядра». Как и в случае интенсивной фазы, на общую стоимость режима оказывает значительное влияние включение препаратов группы С. Использование аминосалициловой кислоты (216 507,6 руб. на 12 мес.) увеличивает стоимость фазы продолжения сразу на 53,2-43,6%, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (142 322,4 руб. на 12 мес.) – на 35,0–28,7%, а при одновременном их применении (358 830,0 руб. на 12 мес.) – на 88,1–72,2%. Применение в фазу продолжения лечения бедаквилина будет менее затратным: 108 203,4 руб. в течение 6 мес., 149 643,0 руб. в течение 9 мес. и 191 082,6 руб. в течение 12 мес.

Таким образом, стоимость режимов химиотерапии, сформированных как в соответствии с «оптимизированным базисным режимом», так и построенным на новых принципах может существенно различаться. В первую очередь это будет зависеть от спектра лекарственной устойчивости выделенных от больного МБТ, а также от имеющихся связанных с сопутствующими заболеваниями противопоказаний и сведений о плохой переносимости противотуберкулезных препаратов. В итоге

каждый режим может иметь несколько десятков модификаций, детализировать стоимость которых априорно нецелесообразно. Для оценки реальной ситуации с формированием режимов химиотерапии необходимо изучение текущего клинического материала и создание для фармакоэкономического анализа усредненных моделей режимов химиотерапии, формируемых по разным принципам.

3.2. Оценка стоимости лекарственных препаратов для купирования нежелательных реакций этиотропной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Для оценки фармакоэкономических параметров необходимой терапии сопровождения этиотропного лечения в ходе обсервационного смешанного (ретро- и проспективного) открытого исследования были рассмотрены две группы пациентов с детально фиксированными нежелательными реакциями этиотропной химиотерапии, которые получали лечение на базе терапевтических туберкулезных отделений Клиники № 1 и Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

В I группу вошли 82 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, получавших лечение в период 2014–2016 гг. по традиционным схемам с применением противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда. Во II группу включены 80 пациентов, которые получали лечение с применением режима химиотерапии, сформированного по новым принципам (основа режима – левофлоксацин или моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид, в сочетании с иными противотуберкулезными препаратами основного и резервного ряда).

В обеих группах преобладали мужчины: в I группе – 62,2%, во II – 70,0% ($p > 0,05$), пациенты молодого и среднего возраста (доля лиц в возрасте до 50 лет – 80%), заболевшие туберкулезом в течение последнего года до включения в исследование (55,7%, 95%ДИ 49,3–62,0%). У 30,1% (95%ДИ 24,3–36,0%) пациентов длительность анамнеза туберкулеза превышала 5 лет (их доля была выше в II группе – 42,5% (95%ДИ 31,5%–53,5%). В I группе преобладали впервые

выявленные больные: 58,5% (95%ДИ 47,7–69,4%), тогда как во II группе таких больных было достоверно меньше (27,5%, 95%ДИ 17,7–37,4%). Доля пациентов после неэффективного лечения была максимальной в II группе (33,8%, 95%ДИ 23,2–44,3%). В обеих группах преобладали больные инфильтративным (53,7% в I группе, и 41,3% – во II) и фиброзно-кавернозным (в I группе 25,6%, во II – 33,8%) туберкулезом, с распространенным поражением легких (двусторонний процесс у 42,7% и 62,5%, соответственно), распадом легочной ткани (74,4% и 77,5%).

Коморбидная патология (с потенциальным влиянием на течение туберкулеза и переносимость химиотерапии) имела место у 86,6% пациентов I группы и 93,8% во II группе ($p > 0,05$), с преобладанием ХОБЛ (у половины больных в каждой группе). Все пациенты получали терапию сопровождения в соответствии с действовавшими Федеральными клиническими рекомендациями и назначениями врачей-специалистов.

Таким образом, группы были вполне сопоставимы и имелась возможность получения репрезентативных результатов.

Режимы этиотропного лечения туберкулеза формировали в соответствии с актуальными версиями федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания, с учетом спектра лекарственной устойчивости МБТ. Пациентам, начавшим лечение до 2014 года (I группа), лечение назначали в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21.02.2003 г «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [38]. Включение в схемы химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов проводилось по решению Центральной врачебной комиссии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» и при получении информированного согласия пациентов на проведение курса терапии. Частота назначения различных ПТП в группах представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Противотуберкулезные препараты, включенные в режимы химиотерапии у включенных в исследование пациентов ($n = 162$)

Препараты, включенные в начальный режим химиотерапии	Число пациентов			
	I группа ($n = 82$)		II группа ($n = 80$)	
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)
Фторхинолоны, в т.ч.	75	91,5 (83,2-96,1)	60	75,0 (64,5-83,3)
Mfx	19	23,2 (15,3-33,5)	46	57,5 (46,6-67,8)
Lfx	49	59,8 (40,2-87,5)	14	17,6 (9,6-33,4)
Канамицин	9	11,0 (5,7-19,8)	6	7,5 (3,2-15,7)
Капреомицин	2	2,4 (0,2-9,0)	8	10,0 (4,9-18,8)
Амикацин	15	18,3 (11,3-28,1)	2	2,5 (0,2-9,2)
Циклосерин	29	35,4 (25,9-46,2)	60	75,0 (64,5-83,3)
Протионамид	49	59,8 (48,3-69,7)	21	26,3 (17,8-36,9)
Пиразинамид	54	65,9 (55,1-75,2)	23	28,8 (19,9-39,5)
Этамбутол	39	47,6 (37,1-58,2)	13	16,3 (9,6-26,0)
Аминосалициловая кислота	23	28,1 (19,4-38,6)	19	23,8 (15,7-34,2)
Линезолид	–	–	78	97,5 (90,8-99,8)
Бедаквилин	–	–	80	100,0 (94,5-100)
Меропенем	–	–	5	6,3 (2,4-14,2)

Достоверно чаще ($p < 0,05$) у больных II группы использовали моксифлоксацин (57,5% против 23,2%), а у больных I группы – левофлоксацин (59,8% против 17,6% во II группе). Также в I группе достоверно чаще ($p < 0,05$) применяли амикацин (18,3% при 2,5% в I группе), протионамид (59,8% и 26,3%), пиразинамид (65,9% и 28,8%), этамбутол (47,6% и 16,3%). Аминосалициловую кислоту применяли практически одинаково часто в обеих группах (28,1% в I и 23,8% во II). Во II группе чаще применяли циклосерин (75,0% против 35,4% в I группе), а также только во II группе использовали линезолид, бедаквилин и меропенем.

Частота и спектр нежелательных реакций в исследуемых группах

Зарегистрирован 381 эпизод нежелательных реакций у 149 пациентов (92,1%, 95%ДИ 87,9-94,9%): 191 эпизод – в I группе (медиана – 2,5 у одного пациента) и 190 эпизодов – во II группе (медиана – 3 у одного пациента). Существенных, статистически значимых, различий в частоте НР не выявлено (92,7% и 87,5% соответственно в I и II группах, $p > 0,05$).

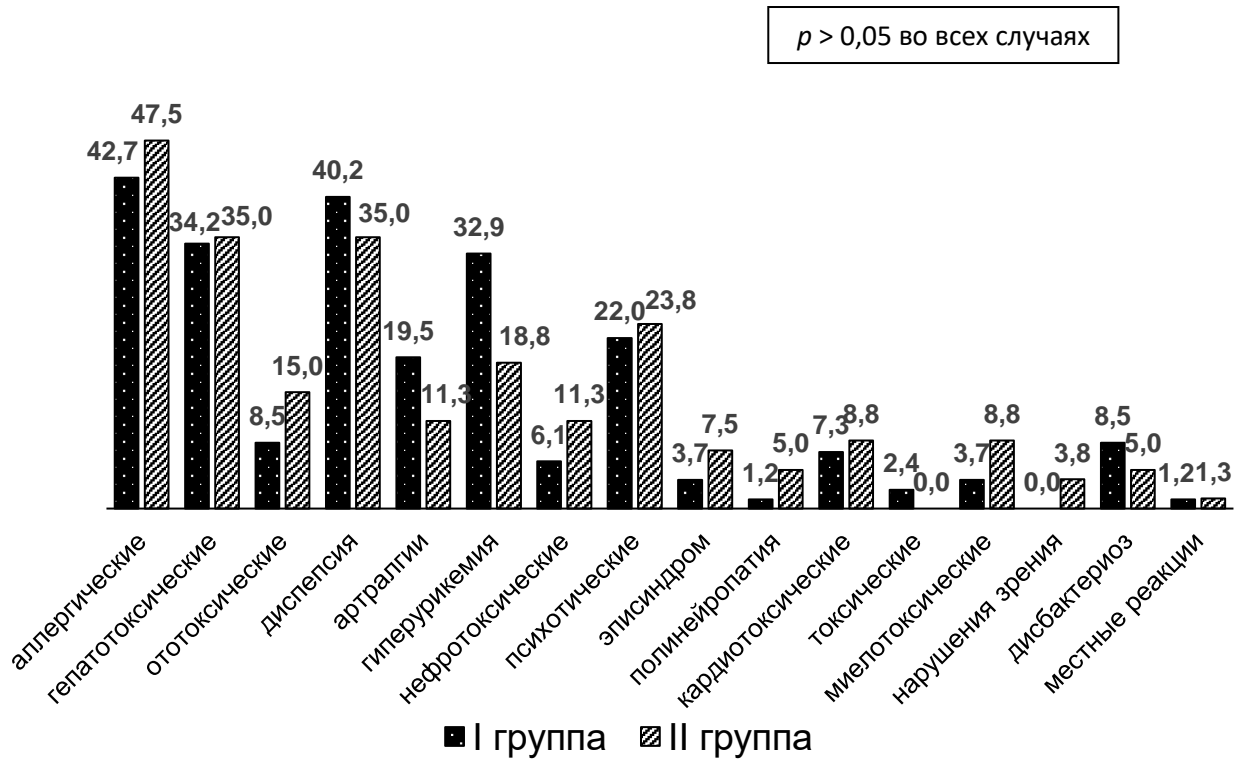


Рисунок 2 – Частота нежелательных реакций всех степеней тяжести в процессе лечения у пациентов обеих групп, %

Преобладали НР легкие и среднетяжелые; НР III–IV степени тяжести отмечены у 21 пациента (13,0%, 95%ДИ 10,7-19,7): 14,6% пациентов I группы (12 чел.) и 11,3% (9 чел.) II группы ($p > 0,05$). Спектр НР в каждой из групп представлен на рис. 2; статистически значимых различий между группами по частоте отдельных типов НР не обнаружено. Распределение НР по степени тяжести (рис. 3) статистически значимо между группами не различалось.

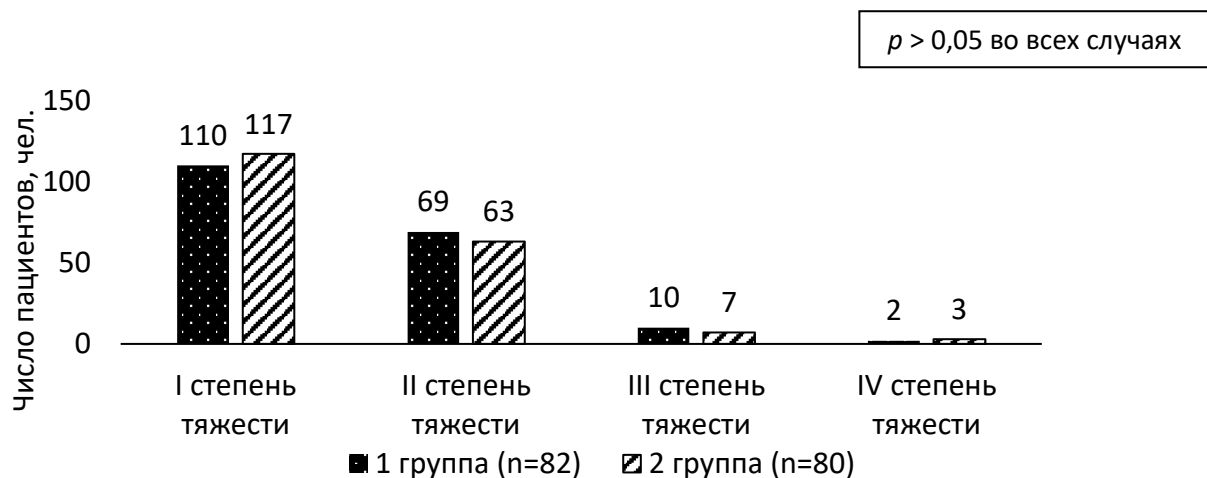


Рисунок 3 – Степень тяжести нежелательных реакций в исследуемых группах (абс.)

Наиболее частыми были аллергические, гастроинтестинальные и гепатотоксические НР. Нейротоксические НР были представлены тремя основными синдромами (психотические реакции, эпилептиформный синдром, периферические полинейропатии): в I группе у 22 чел. (26,8%, 95%ДИ 17,1-36,6%), во II – у 29 чел. (36,3%, 95%ДИ 25,6-47,0%), $p > 0,05$.

Кардиотоксические реакции зарегистрированы в I группе у 7,3%, во II - у 8,8% ($p > 0,05$). Включение моксифлоксацина и бедаквилина не приводило к росту кардиотоксических НР, что соответствует и международному опыту [82, 175]. Гематологические НР в 2 раза чаще отмечены у пациентов II группы (8,8% по сравнению с 3,7% в I группе, $p > 0,05$), что может быть связано с приемом линезолида. Нарушения зрения отмечены только у 3 пациентов (3,8%) во II группе (в 2 случаях связаны с приемом этамбутола и в одном – линезолида). У одного пациента в I группе отмечено сочетание высокой лихорадки (до 39 °С), тошноты и рвоты, без изменений лабораторных показателей, обозначенное как «общетоксический синдром». Степень тяжести данной НР варьировала от II до IV степени, ее купирование требовало обязательного контроля лабораторных данных, назначения дезинтоксикационной терапии, в тяжелых случаях – применения экстракорпоральных методов детоксикации, в том числе в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Затраты на купирование разных типов НР

Рассчитанный объем затрат на устранение каждого из типов реакций представлен в таблице 8.

На следующем этапе рассчитывали стоимость купирования различных НР при лечении 100 человек с применением каждого из двух типов исследуемых режимов, с учетом доли реакций каждого типа и степени тяжести в соответствующей группе. Результаты расчетов представлены в таблицах 9 и 10. Очевидно, что применение режима с включением бедаквилина и линезолида требует наименьших суммарных затрат на купирование НР, вероятнее всего вследствие меньшей частоты дорогостоящих тяжелых нежелательных реакций III и IV степени.

Таблица 8 – Затраты на купирование основных типов нежелательных реакций (расчет на одну реакцию) в зависимости от степени тяжести

Тип реакции	Объем затрат на устранение одной реакции в зависимости от степени тяжести (руб.)			
	I степень	II степень	III степень	IV степень
Аллергические	1065,5	1219,8	36938,1/ 41 318,1 *	205365,9/ 227265,9**
Гастроинтестинальные	1711,5	54 493,3	62785,48	116 983,1
Гепатотоксические	22 717,8	25 635	71 390,9/ 75 770,9*	290985,35/ 312735,35
Ототоксические реакции, вестибулопатии	6861,6	3860,7	14027,4/18407*	–
Артралгии, миофасциальный синдром	3,75	1725,25	41307,5/54447,5	–
Гиперурикемия	1350	22312,8	49193,2/ 62333,2*	–
Нефротоксические	2470	3820,0	17 310/ 21 690*	–
Удлинение интервала QTc	670	60192,0	137212,0	233050,8
Психотические реакции	2007,2	5925,3	35246,8	51 109,4
Судорожный синдром	–	2482,2	5232,2	39 599,3
Полинейропатия	4285,8	7524,7	63 117,1/ 76 607,1*	–
Миелотоксические	5671,2	11326,0	121287,3/ 134427,3	295 974,9/ 317 914,7
Общетоксический синдром (лихорадка выше 38 °С, тошнота и рвота)	67001,64/ 82769,64	236 469,22/ 282 073,22	–	–
Дисбактериоз	296,1	15563,1	–	–

Примечания: *в зависимости от используемого метода экстракорпоральной гемокоррекции (гемосорбция vs плазмаферез);

** с учетом стоимости пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (указаны минимальные и максимальные затраты). «-» означает отсутствие реакций соответствующего типа и степени тяжести в исследуемых группах (что не позволило рассчитать затраты на их купирование).

Наибольшая доля затрат в обеих группах пришлась на купирование гепатотоксических, диспептических, кардиотоксических и миелотоксических реакций. При этом в I группе больше стоимость купирования диспепсии (что скорее всего связано с более частым использованием протионамида) и миелотоксических реакций (их зарегистрировано всего три, но две из них были отнесены к тяжелым и потребовали более дорогостоящего лечения). Объем затрат на купирование кардио- и нейротоксических реакций на фоне применения

режимов, включающих оба новых препарата относительно невелик (при наибольшей доле расходов на купирование гепатотоксических реакций – 33,3% от стоимости купирования всех НР в этой группе).

На 100 больных, получающих химиотерапию в соответствии с новым режимом, на купирование НР приходится 2 649 983,89 руб. или 2 699 377,89 руб. (в зависимости от используемого метода экстракорпоральной гемокоррекции и с учетом стоимости возможного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии), либо 26 499,84 руб. или 26 993,78 руб. на 1 больного. При использовании оптимизированного базисного режима химиотерапии для купирования НР требовалось 3 650 937,09 руб. или 3 730 263,09 руб., а на 1 больного – 36 509,37 руб. или 37 302,63 руб. Эти данные впоследствии были подвергнуты фармакоэкономическому анализу (глава 4).

3.3. Затраты на лабораторное, рентгенологическое и инструментальное обследование больных в ходе лечения

Стоимость необходимых обследований и консультаций в течение всего курса лечения, предусмотренных российскими клиническими рекомендациями [64, 65], на одного больного составила 210 761,08 руб. (таблица 11).

Таблица 9 – Общая стоимость купирования нежелательных реакций в группе больных, получавших оптимизированный базисный режим химиотерапии (без включения линезолида и бедаквилина) (расчет на 100 человек)

Вид НР	Степень тяжести												ВСЕГО
	1			2			3			4			
	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	
Аллергические	20	24,4	25999,18	11	13,4	16345,05	4	4,9	180996,64/ 202458,64	–	–	–	223 340, 87/ 244 802,87
Гепатотоксические	27	32,9	747 415,62	1	1,2	30762	–	–	–	–	–	–	778 177,62
Ототоксические, вестибулопатия	2	2,4	16467,84	5	6,1	23550,27	–	–	–	–	–	–	40 018,11
Диспепсия	16	19,5	33373,86	16	19,5	1062618,96	1	1,2	75342,58	–	–	–	1 171 335,4
Артралгия, миофас- циальный синдром	6	7,3	27,38	10	12,2	21048,05	–	–	–	–	–	–	21 075,43
Гиперурикемия	26	31,7	427,95	1	1,2	26775,36	–	–	–	–	–	–	27 203,31
Нефротоксические	2	2,4	5928	3	3,7	14134,0	–	–	–	–	–	–	20 062,0
Психотические	7	8,5	17061,2	10	12,2	72288,66	1	1,2	42296,22	–	–	–	131 646,08
Судорожный с-м	–	–	–	1	1,2	2978,64	1	1,2	6278,64	1	1,2	47519,21	56 776,49
Полинейропатия	–	–	–	1	1,2	9029,64	–	–	–	–	–	–	9029,64
Кардиотоксические	–	–	–	5	6,1	367171,2	1	1,2	164654,4	–	–	–	531 825,6
Общетоксический с-м	–	–	–	–	–	–	1	1,2	67001,64/ 82769,64	–	–	–	67001,64/ 82769,64
Миелотоксические	–	–	–	1	1,2	13591,2	1	1,2	145544,75/ 161312,75	1	1,2	355169,59/ 381497,59	514 305,54/55 6 401,54
Дисбактериоз	4	4,9	1450,89	3	3,7	57583,4	–	–	–	–	–	–	59 034,29
Местные реакции	–	–	–	1	1,2	105,07	–	–	–	–	–	–	105,07
ИТОГО	110		848 151,92	69		1 717 981,5	10		682114,87/ 735112,87	2		402688,8/ 429016,8	3 650 937,09/ 3 730 263,09

Таблица 10 – Общая стоимость купирования нежелательных реакций в группе больных, получавших новый режим химиотерапии (с включением линезолида и бедаквила) (расчет на 100 человек)

Вид НР	Степень тяжести												ВСЕГО
	1			2			3			4			
	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	абс.	%	Стоимость, руб.	
Аллергические	31	42,5	45285,45	5	6,3	7684,61	2	2,5	92345,23/ 103295,23	–	–	–	145 315,29/ 156 265,29
Гепатотоксические	21	26,3	597478,14	6	7,5	192262,5	1	1,3	92808,24/ 98502,24	–	–	–	882 548,88/ 888 242,88
Ототоксические, вестибулопатия	1	1,3	8920,08	11	13,8	53277,66	–	–	–	–	–	–	62 197,74
Диспепсия	22	27,5	47065,7	5	6,3	343307,66	–	–	–	1	1,3	152077,98	542 451,34
Артралгия, миофас- циальный синдром	2	2,5	9,38	7	8,8	15182,2	–	–	–	–	–	–	15 191,58
Гиперурикемия	14	17,5	23625	1	1,3	29006,64	–	–	–	–	–	–	52 631,64
Нефротоксические	5	6,3	15561,0	4	4,9	18718,0	–	–	–	–	–	–	34 279,0
Психотические	6	7,5	15054,0	13	16,3	96582,39	–	–	–	–	–	–	111 636,39
Судорожный с-м	–	–	–	2	2,5	6205,5	2	2,5	13080,5	2	2,5	98998,35	118 284,35
Полинейропатия	3	3,8	16286,04	1	1,3	9782,11	–	–	–	–	–	–	26 068,15
Кардиотоксические	3	3,8	2546,0	4	4,9	294940,8	–	–	–	–	–	–	297 486,8
Общетоксический с-м	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	-
Миелотоксические	2	2,5	14178,0	3	3,8	43038,8	2	2,5	303218,23/ 336068,23	–	–	–	360 435,03/ 393 285,03
Дисбактериоз	4	4,9	1450,89	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1450,89
Местные реакции	1	1,3	6,81	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6,81
ИТОГО	117		787 466,49	63		1 109 988,87	7		501452,2/ 550946,2	3		251076,33	2 649 983,89/ 2 699 377,89

Таблица 11 – Стоимость обследования пациентов, получающих лечение по IV и V режимам химиотерапии

Вид исследования	Месяц лечения								И Ф	Сумма в руб.	Месяц лечения										ФП	Сумма в руб.	Стои- мость 1 услуги	Мин. число на курс	Сумма в руб.
	1	2	3	4	5	6	7	8			9	10	11	12	13	14	15	16	17	18					
Микроскопическое исследование мокроты или др. на <i>M. tuberculosis complex</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	8	6048,0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	4536,0	756,0	14	10584,0
Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или др. на <i>M. tuberculosis complex</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	8	8815,2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	6611,4	1101,90	14	15426,6
Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы	1	1	1	1	1	1	1	1	8	8400	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	6300,0	1050,0	12	12600,0
Биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ; глюкоза крови	1	1	1	1	1	1	1	1	8	10800	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	8100,0	1350,0	12	16200,0
Определение уровня креатинина и мочевины, расчет клиренса креатинина	1	1	1	1	1	1	1	1	8	11448	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	8586,0	1431,0	20	28620,0
Определение уровня мочевой кислоты	1	1	1	1	1	1	1	1	8	3168,0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	2376,0	396,0	20	7920,0
Определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови	1	1	1	1	1	1	1	1	8	14880,0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	11160,0	1860,0	20	37200
Определение уровня тиреотропного гормона перед назначением Трр, PAS и Pto и в динамике при назначении Трр каждые 2 мес. (у остальных каждые 6 мес.)	1	1	1	1	1	1	1	1	4	1980,0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	2970,0	495,0	10 (3)	4950,0/ 6435,0
Общий анализ мочи	1	1	1	1	1	1	1	1	8	3479,2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	2609,4	434,9	14	6088,88
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	1	1	1	1	1	1	1	1	4	8402,2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	12603,3	2 100,55	12	25206,6
ЭКГ (интервал QT)	1	1	1	1	1	1	1	1	8	8822,0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	13233	1102,75	20	22055,0

Таблица 11 (продолжение)

Вид исследования	Месяц лечения								И Ф	Сумма в руб.	Месяц лечения										ФП	Сумма в руб.	Стои- мость 1 услуги	Мин. число на курс	Сумма в руб.		
	1	2	3	4	5	6	7	8			9	10	11	12	13	14	15	16	17	18						19	20
Осмотр офтальмолога перед назначением этамбутола, линезолида																									1400,0	1	1400,0
Осмотр ЛОР-врача и аудиограмма перед назначением канамицина, амикацина, капреомицина																									1040,0	1	
Аудиограмма	1	1	1	1	1	1	1	1	8		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12			20	
Тональная аудиометрия										8320,0														12480,0	1040,0		20800,0
Речевая аудиометрия										7920,0														11880,0	990,0		19800,0
Осмотр неврологом (скрининг периферической полинейропатии) перед назначением линезолида																								1400,0	1400,0	1	1400,0
Консультация врача-торакального хирурга									1	1710,0														1710,0	1710,0	1	1710,0
																											210 761,08

Примечание: ИФ – интенсивная фаза;
ФП – фаза продолжения

3.4. Затраты на оплату труда медицинского персонала

Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников медицинской организации, непосредственно принимающих участие в оказании медицинской помощи (медицинской услуги) определяли исходя из средней заработной платы по каждой категории медицинского персонала (врачи, средний и младший медицинский персонал), занятого оказанием медицинской помощи, с учетом нормы времени, затрачиваемым на ведение/сопровождение одного больного. Средняя заработная плата по основным категориям персонала устанавливается в соответствии с указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 597 О мероприятиях по реализации государственной социальной политики»; уровень средней заработной платы по категории врачи установлен 200% среднего дохода от трудовой деятельности по региону, по категориям средний медицинский персонал и младший медицинский персонал установлен 100% среднего дохода от трудовой деятельности по региону. Выплаты на оплату труда персонала составляют 30,2% от суммы средств, направляемых на оплату труда персонала.

Затраты на фонд оплаты труда медицинского персонала на 1 койко-день рассчитаны по формуле $((150000+72000+68000) \times 1,302/126/15) \times 6$, где:

150 000, 72 000, 68 000 – средняя заработная плата основного персонала в месяц (в рублях);

1,302 – коэффициент начислений на заработную плату;

126 – среднемесячная норма рабочего времени персонала;

15 – норматив ведения больных МЛУ на единицу медицинского персонала;

6 – норма рабочего времени на одну ставку в день.

Затраты по фонду оплаты труда медицинских работников на 1 койко-день составили 1198,68 руб.

3.5. Затраты на питание больных

Затраты на питание рассчитаны исходя из норм, утвержденных приказом Минздрава России от 21 июня 2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» (Нормы лечебного питания при соблюдении диеты с повышенным

количеством белка (высокобелковая диета)), умноженных на общее количество койко-дней, проведенных больными в круглосуточном стационаре (показатель годовой) Суточные затраты на питание взрослого больного туберкулезом в круглосуточном стационаре составили 303,94 руб.

3.6. Оценка немедицинских расходов

Оценка немедицинских расходов на лечение больных требует учета значительного числа аспектов работы медицинских организаций, напрямую не связанных с оказанием пациентам медицинской помощи, но необходимых для нормального функционирования учреждений, без чего оказание адекватной медицинской помощи будет невозможным.

При анализе затрат на пребывание больных в круглосуточном стационаре нами были суммированы расходы по различным кодам операций сектора государственного управления (КОСГУ) МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ (табл. 13), составившие в 2017 г. 424 964 011,16 руб. Исходя из плана койко-дней на 2017 г. (357 345 койко-дней), размеры немедицинских затрат на 1 койко-день пребывания пациента в круглосуточном стационаре составили 1189,23 рубля.

При анализе немедицинских расходов при амбулаторной противотуберкулезной помощи сложно вычленить ту часть немедицинских расходов медицинской организации, которая обусловлена затратами именно на лечение больных, а не на работу с контактными с больными туберкулезом лицами, проведение профилактических мероприятий и проч. В рамках настоящего исследования *затраты на амбулаторную помощь* рассчитаны как средние на одно посещение в соответствии с положениями приказа Минздрава России и Федерального фонда ОМС от 13 ноября 2003 г. № 542/58 «Об утверждении отчетной формы N 62». Стоимость одного посещения пациентом врача в ходе амбулаторного лечения определена равной 1579,24 руб.

3.7. Определение всех прямых затрат на лечение одного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при различных режимах этиотропной химиотерапии

Для определения всех прямых затрат на лечение одного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя были суммированы все затраты, определенные в предшествующих подразделах данной главы. При определении затрат на режим химиотерапии длительность интенсивной фазы и фазы продолжения принята равной таковой в инструктивных документах (соответственно 8 и 12 месяцев) и были представлены максимальное и минимальное значения стоимости.

Общие прямые затраты на лечение одного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя различались в зависимости от режима этиотропной химиотерапии (табл. 12). При использовании режимов химиотерапии, включающих новые противотуберкулезные препараты как основу («новый режим») или как дополнительные препараты (V «оптимизированный базисный режим») стоимость лечения в целом колеблется в пределах 3,008–1,671 млн рублей. При этом стоимость наиболее дорогих возможных вариантов «нового» режима химиотерапии и «оптимизированного базисного режима» практически идентична. Стоимость лечения при режиме, основанном в основном на традиционных препаратах резервного ряда (IV «оптимизированный базисный режим»), составляет 1,006-1,591 млн рублей.

При этом значительную долю затрат составляют расходы на пребывание пациента в круглосуточном стационаре – 646 044 руб., которые не зависят от избранного режима этиотропного лечения. Их доля в общих затратах на лечение составляет от 64% при наиболее дешевом режиме химиотерапии до немногим более 20% при наиболее дорогих.

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

**Таблица 12 – Затраты (в рублях) на лечение одного больн
ого 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 этиотроп- ной химио- терапии	Этиотропная терапия		Купирование нежелатель- ных реакций	Обследо- вание в ходе лечения	Лечение в круглосуточном стационаре			Амбула- торное лечение	Всего	
	Макси- мально	Мини- мально			Оплата труда медпер- сонала	Питание больных	Немеди- цинские расходы		Макси- мально	Мини- мально
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

Резюме

Затраты на этиотропное лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя существенно различаются в зависимости от назначенного режима этиотропной химиотерапии. При этом расчетная стоимость «нового» режима этиотропной химиотерапии колеблется от 759 409,8 руб. до 2 095 668,60 руб. (в зависимости от включения тех или иных противотуберкулезных препаратов из группы С (по ВОЗ [167])).

При этом значительная часть затрат не связана с режимом химиотерапии, а обусловлена организационной формой проведения лечения: оплата труда медицинского персонала, затраты на питание больных и немедицинский расходы на лечение в круглосуточном стационаре составляют 646 044 руб., т.е. не менее 20% от общей стоимости курса лечения

Затраты на купирование нежелательных реакций являются необходимым компонентом при учете общей стоимости лечения больных туберкулезом, независимо от выбранного режима химиотерапии, и должны учитываться при проведении фармакоэкономических исследований. Режимы химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя с одновременным включением бедаквилина и линезолида требуют меньших суммарных затрат на купирование нежелательных реакций (в том числе вследствие меньшей частоты дорогостоящих тяжелых нежелательных реакций 3 и 4 степени).

Глава 4. Анализ «затраты–эффективность» при различных режимах этиотропной терапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Для сравнительной оценки экономических затрат на лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и их эффективности проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное когортное исследование. Поскольку затраты на оплату труда медработников, питание больных в круглосуточном стационаре, немедицинские расходы на пребывание больных в круглосуточном стационаре и стоимость амбулаторного лечения были при ОБР и новом режиме практически идентичны, анализу были подвергнуты затраты на противотуберкулезные препараты и на купирование НР (по отдельности).

4.1. Когорты больных туберкулезом, включенных в исследование «затраты–эффективность» при различных режимах этиотропной терапии

В исследование были включены больные туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя, получавших лечение в соответствии с режимами, предписанными Национальными клиническими рекомендациями (2014 г.) и определяемыми далее, как «оптимизированный базисный режим» (ОБР), и больные, получавшие химиотерапию, основанную на комбинации новых противотуберкулезных препаратов, одобренной в последних рекомендациях ВОЗ 2019 г. [167] и российских клинических рекомендациях 2020 г. [64] (далее – «новый режим»).

Больные были объединены в две когорты, с зарегистрированными исходами на конец 24-го месяца лечения или лечения и наблюдения (при лечении в течение менее 24 мес.). В когорту больных, получавших ОБР включены 1093 чел., в когорту получавших «новый режим» – 294 чел. 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.

4.2. Препараты, включенные в этиотропную химиотерапию больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя при различных принципах формирования режимов лечения (опыт фармакоэпидемиологического исследования)

Как современные, так и действовавшие на протяжении последних 30 лет рекомендации по формированию режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза содержат перечень противотуберкулезных препаратов 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 рассматриваются и в ранее действовавших, и в новейших руководствах [64, 65, 162, 167].

Используемые в настоящее время в практике методы расчета потребности в том или ином противотуберкулезном препарате для проведения бюджетных закупок традиционно базируются в первую очередь на учете числа пациентов, получающих тот или иной препарат в предыдущем году [4]. В реальной же практике при назначении того или иного режима противотуберкулезной химиотерапии приходится учитывать различные ограничения для назначения конкретных препаратов, связанные со спектром лекарственной устойчивости МБТ, непереносимостью того или иного препарата и побочными реакциями, развившимися у пациента при предыдущем лечении.

Поскольку, как было показано в предыдущей главе, стоимость IV и V режимов химиотерапии может существенно различаться в зависимости от включенных в схему лечения препаратов, были проанализированы конкретные комбинации противотуберкулезных препаратов у включенных в наше исследование пациентов (табл. 13).

Новый режим этиотропной химиотерапии туберкулеза достоверно ($p < 0,05$) отличался от оптимизированного базисного режима более редким включением канамицина, амикацина, пиразинамида, этамбутола, протионамида, аминосалициловой кислоты и левофлоксацина, а также достоверно ($p < 0,05$) более частым использованием моксифлоксацина, линезолида, бедаквилаина, теризидона и

меропенема. По частоте использования капреомицина, циклосерина, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората и имипенема+циластатина достоверных различий между режимами не отмечено.

Таблица 13 – Препараты, включенные в лечение у больных туберкулезом легких с МЛУ или ШЛУ возбудителя при оптимизированном базисном и при новом режимах этиотропной терапии

Противотуберкулезные препараты	Режим этиотропной химиотерапии				Достоверность различий (<i>p</i>)
	ОБР (<i>n</i> = 1093)		Новый режим (<i>n</i> = 294)		
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	
Капреомицин	262	24,0 (21,4-26,5)	57	19,4 (14,9-23,9)	<i>p</i> > 0,05
Канамицин	223	20,4 (18,0-22,8)	18	6,1 (3,4-8,9)	<i>p</i> < 0,05
Амикацин	124	11,3 (9,5-13,2)	16	5,4 (2,8-8,1)	<i>p</i> < 0,05
Пиразинамид	805	73,7 (71,0-76,3)	82	27,9 (22,7-33,0)	<i>p</i> < 0,05
Этамбутол	459	42,0 (39,1-44,9)	53	18,0 (13,6-22,4)	<i>p</i> < 0,05
Протионамид	638	58,4 (55,5-61,3)	83	28,2 (23,1-33,4)	<i>p</i> < 0,05
Циклосерин	627	57,4 (54,4-60,3)	163	55,4 (49,7-61,2)	<i>p</i> > 0,05
Теризидон	168	15,4 (13,2-17,5)	88	29,9 (24,7-35,2)	<i>p</i> < 0,05
Аминосалициловая кислота	711	65,1 (62,2-67,9)	103	35,0 (29,6-40,5)	<i>p</i> < 0,05
Левифлоксацин	740	67,7 (64,9-70,5)	79	26,9 (21,8-32,0)	<i>p</i> < 0,05
Спарфлоксацин	18	1,7 (0,9-2,4)	9	3,1 (1,1-5,0)	<i>p</i> > 0,05
Моксифлоксацин	259	23,7 (21,2-26,2)	203	69,0 (63,7-74,4)	<i>p</i> < 0,05
Линезолид	142	13,0 (11,0-15,0)	282	95,9 (93,7-98,2)	<i>p</i> < 0,05
Бедаквилин	–	–	294	100,0	<i>p</i> < 0,05
Тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат	18	1,7 (0,9-2,4)	11	3,7 (1,6-5,9)	<i>p</i> > 0,05
Имипенем+циластатин	4	0,4 (0,01-0,7)	4	1,4 (0,03-2,7)	<i>p</i> > 0,05
Меропенем	–	–	23	7,8 (4,7-10,9)	<i>p</i> < 0,05
Амоксициллин+клавулановая кислота	4	0,4 (0,01-0,7)	27	9,2 (5,9-12,5)	<i>p</i> < 0,05

Следует отметить, что при реализации нового режима химиотерапии далеко не во всех случаях полностью выполнены рекомендации ВОЗ [167] и российские национальные рекомендации [64].

Так, только бедаквилин был назначен всем 100% больных. Линезолид был назначен 95,9% больных, фторхинолоны – 99,0% (чаще всего моксифлоксацин – 69,0%, левофлоксацин – 26,9%, спарфлоксацин – 3,1%), циклосерин – 55,4% и теризидон – 29,9% (в сумме у 85,3%). Таким образом, все четыре приоритетных, наиболее эффективных препарата получали не более 85% больных.

Инъекционные препараты были включены в «новый» режим химиотерапии у 30,9% пациентов (капреомицин – 19,4%, канамицин – 6,1%, амикацин – 5,4%).

Из препаратов основного ряда пиразинамид был назначен только 27,9%, этамбутол – 18,0%.

Традиционные противотуберкулезные препараты резервного ряда получали протионамид – 28,2%, ацетилсалициловую кислоту – 35,0%

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат назначен 3,7% больных, карбапенемы – 9,2% (имипенем-циластатин – 1,4%, меропенем – 7,8%), во всех случаях назначения карбапенемов пациенты получали также и сочетание амоксициллина с клавулановой кислотой.

Таким образом, частота включения препаратов в режим химиотерапии колебалась в группе вошедших в исследование больных от 100% до 1,4%. При этом из 17 препаратов, включенных в список назначаемых в составе «нового» режима [64], только 4 были назначены более чем 50% больных, и 9 – более, чем 25% пациентов.

Для того, чтобы уточнить причины существующих различий в частоте назначения того или иного препарата в «новый» режим химиотерапии, был проведен дополнительный анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующей патологии и непереносимость больными противотуберкулезных препаратов в прошлом.

Эти результаты необходимо учитывать при формировании заявок на закупку противотуберкулезных препаратов из средств федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации, иначе возможна неэффективная трата средств на препараты, оставшиеся невостребованными, и нехватка наиболее востребованных препаратов.

4.2.1. Влияние лекарственной устойчивости МБТ на формирование новых режимов химиотерапии больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

При анализе когорты включенных в исследование пациентов, которым были назначены новые режимы химиотерапии по поводу туберкулеза с множественной

или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, было выявлено частое наличие у них устойчивости возбудителя не только к традиционным препаратам резервного ряда, но и к препаратам, являющимся «ядром» новых режимов (табл. 14).

Таблица 14 – Число и доля пациентов, у которых выявлена устойчивость 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

Так, у 9,2% выявлены МБТ, устойчивые к моксифлоксацину, и у 10,9% – устойчивые к левифлоксацину. Устойчивость к циклосерину имели МБТ у 3,1% больных и к линезолиду – у 0,7% больных. Во всех этих случаях не представлялось возможным сформировать предписываемый минимальный четырехкомпонентный режим химиотерапии только на основании использования наиболее эффективных препаратов (группы А и В по ВОЗ).

Однако гораздо чаще, что вполне естественно, имела место устойчивость выделенных от пациентов МБТ к традиционным противотуберкулезным препаратам, 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. Устойчивость к аминосалициловой кислоте выявлена у 40,1%, к пиразинамиду – у 51,4%, к этамбутолу – у 64,6%, канамицину – у 67,3% и к этионамиду/протионамиду – у 68,4%. При таком распространении лекарственной устойчивости МБТ вопрос о формировании режима из пяти-шести потенциально эффективных противотуберкулезных препаратов становится достаточно сложным.

4.2.2. Влияние непереносимости противотуберкулезных препаратов на формирование новых режимов химиотерапии больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Непереносимость противотуберкулезных препаратов в прошлом – т. е. развитие нежелательных реакций, потребовавших отмены того или иного противотуберкулезного препарата, является еще одним фактором, ограничивающим практическую реализацию рекомендуемых режимов химиотерапии.

Из включенных в исследуемую когорту 294 пациентов ранее получали плечение по поводу туберкулеза 200 чел., однако точные сведения о переносимости этого лечения имелись только у 178 пациентов, которые и послужили базой данного фрагмента исследования (табл. 15).

Лидерами по частоте непереносимости по анамнестическим данным явились пипразинамид (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).

Таблица 15 – Число и доля пациентов, у которых в прошлом имели место явления непереносимости противотуберкулезных препаратов, в когорте получавших режим химиотерапии с использованием новых препаратов ($n = 178$)

Противотуберкулезный препарат	Наличие явлений непереносимости		
	абс.	%	95%ДИ
Линезолид	1	0,6	0,0-1,7
Моксифлоксацин	2	1,1	0,0-2,7
Левифлоксацин	4	2,3	0,1-4,4
Циклосерин/теризидон	6	3,4	0,7-6,0
Пипразинамид	11	6,2	2,6-9,7
Этамбутол	6	3,4	0,7-6,0
Канамицин	8	4,5	1,4-7,6
Амикацин	6	3,4	0,7-6,0
Капреомицин	6	3,4	0,7-6,0
Этионамид/протионамид	11	6,2	2,6-9,7
Аминосалициловая кислота	9	5,1	1,8-8,3

4.2.3. Влияние коморбидности на формирование новых режимов химиотерапии больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Проанализирована частота наличия у пациентов основных групп сопутствующей патологии, способной ограничить назначение противотуберкулезных препаратов, которые рекомендуется включать в новые режимы химиотерапии туберкулеза [64, 167] (табл. 16).

Наиболее часто в реальной практике мы сталкивались с наличием энцефалопатии (противопоказан циклосерин) – более чем у 25% больных, гепатитами различного генеза (противопоказан пиразинамид) – 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 (имевшая место у 4,1% больных) и патология почек (у 6,1%), служившие препятствием к формированию оптимального режима химиотерапии, встречались значительно реже, но в то же время, с клинической точки зрения, обусловленные ими противопоказания были весьма серьезными.

Таблица 16 – Ограничения в назначении противотуберкулезных препаратов, обусловленные сопутствующими заболеваниями, в когорте получавших режим химиотерапии с использованием новых препаратов (n = 294)

Сопутствующее заболевание	Какие препараты противопоказаны	Частота регистрации		
		абс.	%	95%ДИ
Энцефалопатия	Циклосерин	79	26,9	21,8-32,0
Гепатиты	Пиразинамид	64	21,8	17,0-26,5
Патология почек	Канамицин, амикацин, капреомицин	18	6,1	3,4-8,9
Патология органа зрения	Этамбутол, линезолид	76	25,9	20,8-30,9
Патология органа слуха	Канамицин, амикацин, капреомицин	47	16,0	11,8-20,2
Кардиальная патология	Бедаквилин, моксифлоксацин	12	4,1	1,8-6,4

Таким образом, наличие сопутствующей патологии препятствует назначению по крайней мере одного из показанных противотуберкулезных

препаратов, входящих в число наиболее эффективных (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, циклосерин), не менее, чем у 25% пациентов.

Противопоказания к назначению противотуберкулезных препаратов вследствие серьезных сопутствующих заболеваний не являются абсолютными (сохраняется возможность их назначения по жизненным показаниям), но практически всегда требуются дополнительные медикаментозные назначения и проведение дополнительных и/или более частых контрольных исследований. Анализ связанных с этим расходов находился вне рамок проведенного исследования.

Таким образом, значительное разнообразие вариантов режимов химиотерапии, основанных на применении в первую очередь новых противотуберкулезных препаратов, обусловлено ограничениями, накладываемыми как спектром лекарственной чувствительности МБТ, так и плохой переносимостью некоторых препаратов пациентами в прошлом и/или коморбидным фоном.

4.3. Определение стоимости режимов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя при их реализации в повседневной клинической практике

После того как была определена частота (в процентах) назначения каждого из противотуберкулезных препаратов в той или иной 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 противотуберкулезные препараты мы исходили из следующего допущения. Если на 100 пациентов приходится, например, 73,7% назначений курса пиразинамида, то и затрачено на 100 пациентов будет 73,7% стоимости соответствующих по длительности 100 курсов пиразинамида. Общая стоимость пиразинамида на весь курс лечения тогда составит: $0,737 \times (\text{стоимость 9 мес. лечения в интенсивной фазе}) + 0,737 \times (\text{стоимость 12 мес. лечения в фазе продолжения})$. Рассчитанные по такому принципу значения затрат на входящие в режим химиотерапии препараты приведены в таблице 17.

В соответствии с проведенными расчетами, средняя стоимость этиотропной химиотерапии на 1 пациента составила при оптимизированном базисном режиме 425 613,19 руб., а при новом режиме химиотерапии – 1 058 492,94 или 1 099 932,54 руб. (в зависимости от длительности приема бедаквилина, равной 6 или 9 месяцам, что стоит соответственно 108 203,40 или 149 643,00 руб.).

Таблица 17 – Стоимость (в рублях) препаратов при оптимизированном базисном и при новом режимах этиотропной терапии при усредненном расчете на 1 больного

Противотуберкулезные препараты	Режим этиотропной химиотерапии							
	Оптимизированный базисный режим				Новый режим			
	% включения	Стоимость			% включения	Стоимость		
		9 мес. ИФ	12 мес. ФП	всего курса		9 мес. ИФ	12 мес. ФП	всего курса
Капреомицин	24,0	21335,40	–	21335,40	19,4	17246,12	–	17246,12
Канамицин	20,4	527,67	–	527,67	6,1	157,78	–	157,78
Амикацин	11,3	1440,68	–	1440,68	5,4	688,47	–	688,47
Пиразинамид	73,7	1134,24	1293,88	2428,12	27,9	1134,24	1293,88	2428,12
Этамбутол	42,0	531,85	606,70	1138,54	18,0	353,30	403,02	756,32
Протионамид	58,4	1091,15	1244,71	2335,86	28,2	526,89	601,04	1127,93
Циклосерин	57,4	18145,06	20698,81	38843,87	55,4	17512,83	19977,59	37490,42
Теризидон	15,4	9209,14	10505,24	19714,38	29,9	17880,08	20396,54	38276,62
Аминосалициловая кислота	65,1	105709,80	120587,50	226297,30	35,0	56833,25	64832,00	121665,25
Левифлоксацин	67,7	3429,14	3911,76	7340,90	26,9	1362,54	1554,30	2916,84
Спарфлоксацин	1,7	352,56	402,18	754,74	3,1	642,90	733,38	1376,28

Таблица 17 (продолжение)

Противотуберкулезные препараты	Режим этиотропной химиотерапии							
	Оптимизированный базисный режим				Новый режим			
	% включения	Стоимость			% включения	Стоимость		
		9 мес. ИФ	12 мес. ФП	всего курса		9 мес. ИФ	12 мес. ФП	всего курса
Моксифлоксацин	23,7	10494,36	11971,34	22465,70	69,0	30553,20	34853,28	65406,48
Линезолид	13,0	34926,26	39841,80	74768,06	95,9	257648,30	293909,90	551558,20
Бедаквилин	–	–	–	–	100,0	108203,4 / 149643,0*	–	108203,40 / 149643,00*
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	1,7	1814,61	2070,00	3884,61	3,7	3949,45	4505,30	8454,75
Имипенем+циластатин	0,4	1055,72	1204,31	2260,03	1,4	3695,03	4215,07	7910,10
Меропенем	–	–	–	–	7,8	42532,78	48518,87	91051,65
Амоксициллин+клавулановая кислота	0,4	36,12	41,20	77,31	9,2	830,65	947,56	1778,21
Всего		211 233,76	214 379,43	425 613,19		561 75,21 / 603 190,81*	496 741,73	1 058 492,94 / 1 099 932,54*

* при продлении приема бедаквилина до 9 месяцев

4.4. Эффективность оптимизированного базисного и нового режимов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя

В соответствии с определениями ВОЗ [25], основным критерием эффективности лечения к концу 24-го месяца лечения или наблюдения (если лечение было завершено ранее) был исход «успешное лечение» (в соответствии с определениями ВОЗ, объединяющий исходы «пациент излечен» и «лечение полностью завершено») (табл. 18). В современной российской практике это соответствует констатации клинического излечения туберкулеза с переводом пациента в III группу диспансерного наблюдения (ГДН).

Таблица 18 – Доля пациентов с исходом «успешное лечение» в анализируемых когортах и субкогортах пациентов

Когорты и субкогорты	Оптимизированный базисный режим				Новый режим			
	<i>n</i>	Эффективное лечение			<i>n</i>	Эффективное лечение		
		<i>абс.</i>	%	95%ДИ		<i>абс.</i>	%	95%ДИ
Объединенная IV 2013 – IV 2016 гг.	1093	567	51,8	48,9–54,8	294	201	68,4	63,0–73,7
Субкогорты								
Впервые выявленные больные и рецидивы (I ГДН)	744	466	62,6	59,2–66,1	180	142	78,9	72,9–84,9
Повторные курсы лечения (IIА ГДН)	165	67	40,6	33,1–48,2	50	35	70,0	57,0–83,0
Повторные курсы лечения у больных с гиперхроническим течением туберкулеза (IIБ ГДН)	184	34	18,5	12,8–24,1	64	24	37,5	25,4–49,6
Только МЛУ МБТ	838	454	54,2	50,8–57,6	133	96	72,2	64,5–79,9
Только ШЛУ МБТ	197	78	39,6	32,7–46,5	162	106	65,4	58,1–72,8
Больные с деструктивными изменениями в легочной ткани	774	351	45,3	41,8–48,9	251	163	64,9	59,0–70,9

Режим химиотерапии, основанный на новых противотуберкулезных препаратах, оказался достоверно ($p < 0,05$) более эффективным как у всех пациентов в целом (68,4% против 51,8% при оптимизированном базисном режиме

– ОБР, т.е. выше на 16,6%), так и во всех субкогортах, выделенных на основании особенностей течения туберкулезного процесса.

У впервые выявленных больных (ранее не получавших противотуберкулезной терапии в течение более чем 1 месяца) и больных с рецидивами туберкулеза (ранее проходивших лечение и признанных клинически излеченными) эффективность лечения была наиболее высокой: 62,6% при ОБР и на 16,3% выше (78,9%) при «новом» режиме химиотерапии ($p < 0,05$).

Эффективность повторных курсов лечения, как правило после неэффективного предыдущего курса или после досрочного прекращения терапии, при применении ОБР была равна 40,6%, а эффективность «нового» режима составила 70,0% – выше на 29,4% ($p < 0,05$).

При лечении больных с гиперхроническим течением туберкулеза и повторными неэффективными курсами этиотропной терапии в прошлом лечение было наименее эффективным, но даже и среди них «новый» режим химиотерапии был более действенным – 37,5% при только 18,5% при ОБР (разница в 19,0%, $p < 0,05$).

При лечении больных туберкулезом только с МЛУ МБТ (устойчивость к рифампицину и изониазиду при сохранении чувствительности к аминогликозидам/полипептиду и фторхинолонам) ОБР был эффективен у 54,2% пациентов, а «новый» режим – у 72,2% (на 18,0% больше, $p < 0,05$).

При лечении больных туберкулезом с ШЛУ МБТ (устойчивость к рифампицину и изониазиду с одновременной устойчивостью к аминогликозидам/полипептиду и фторхинолонам) ОБР был эффективен только у 39,6% пациентов, тогда как «новый» режим обеспечил эффективное лечение у 65,4% (на 25,8% больше, $p < 0,05$). Очень показательно, что достоверных статистически различий эффективности применения «нового» режима у больных туберкулезом с МЛУ и с ШЛУ возбудителя не было отмечено.

Достоверно более эффективным был «новый» режим химиотерапии и у больных с деструктивными изменениями в легочной ткани – 64,9% против 45,3% при ОБР, т. е. на 19,6% больше ($p < 0,05$).

Таким образом, режимы этиотропной химиотерапии туберкулеза продемонстрировали достоверно более высокую по сравнению с ОБР эффективность у всех групп больных, вне зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ, истории предыдущего лечения пациентов и особенностей проявления туберкулезного процесса. Следующей задачей было определить, насколько эффективны дополнительные затраты на химиотерапию, поскольку выше было показано, что на одного пациента, получающего этиотропную химиотерапию в соответствии с «новым» режимом, затраты значительно превышают таковые при использовании оптимизированного базисного режима (1 058 492,94 / 1 099 932,54 руб. против 425 613,19 руб.).

4.5. Анализ «затраты–эффективность» различных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя

Для оценки традиционных и новых режимов этиотропной химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ возбудителя с фармакоэкономических позиций был избран метод «затраты–эффективность», позволяющий учесть как клинические, так и экономические данные [75, 76, 77].

Поскольку значительная часть прямых затрат на лечение больного туберкулезом не связана с назначенным режимом химиотерапии (глава 3), при сравнении экономической эффективности мы рассматривали только затраты на противотуберкулезные препараты.

Общие затраты на химиотерапию всех пациентов, получавших ОБР, составили 465 195 216,67 руб., а на всех пациентов, получавших «новый» режим химиотерапии – 311 196 924,36 руб. При этом лечение 100 больных обходилось 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. 19).

При использовании ОБР значение CER оказалось по данным когорт в целом равным 821 647,08 руб. на 1% эффективного лечения, для нового режима CER составил 1 547 504,3 руб. на 1% эффективности (т.е. в 1,88 раза больше).

У впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза значения CER ОБР и «нового» режима различались в 1,97 раза (679 893,27 и 1 341 562,66 руб. на 1% эффективного лечения), у больных с только МЛУ МБТ – в 1,87 раза (785 264,2 и 1 466 056,7 руб. на 1% эффективного лечения), у больных с деструктивными процессами в легких – в 1,74 раза (939 543,5 и 1 630 959,9 руб. на 1% эффективного лечения).

Меньшими были различия CER ОБР и «нового» режима у больных, получавших повторные курсы лечения (1 048 308,4 и 1 512 132,8 руб. на 1% эффективности соответственно – в 1,44 раза больше), у пациентов с гиперхроническим течением туберкулеза (2 300 611,8 и 2 822 647,8 – в 1,23 раза больше) и больных с ШЛУ МБТ (1 074 780,8 и 1 618 490,7 – в 1,5 раза больше).

Таблица 19 – 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*	<i>n</i>	% эффективного лечения	CER*	ICER**
Объединенная IV 2013 – IV 2016 гг.	1093	51,8	821 647,9	294	68,4	1 547 504,3	3 812 528,6
Субкогорты							
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

Примечание: *на 1 излеченного больного

** на 100 больных

Коэффициент ICER, показывающий стоимость повышения эффективности на 1% у 100 больных, составил для всех когорт в целом 3 812 528,6 руб. или в среднем 38 125,0 руб. на 1 больного). Для впервые выявленных больных и больных с рецидивами ICER равен 3 882 697,9 руб. (или в среднем 38 827,0 руб. на 1 больного), больных с повторными курсами лечения – 2 152 652,2 руб. (21 526,5 на 1 больного), больных с гиперхроническим течением – 3 330 946,1 руб. (33 309,5 руб. на 1 больного), больных только с МЛУ МБТ – 3 515 998,6 руб. (35 160,0 руб. на 1 больного), больных с ШЛУ МБТ – 2 453 022,3 руб. (24 530,2 руб. на 1 больного), больных с деструктивным поражением легких – 3 228 978,3 руб. (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 самый минимальный). Однако и для остальных рассмотренных категорий больных дополнительные расходы на новые противотуберкулезные препараты не являются существенными: они составляют не более 9,0% стоимости среднего курса оптимизированного базисного режима химиотерапии для одного больного (425 613,19 руб.).

4.6. Фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность» купирования нежелательных реакций этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Фармакоэкономический анализ нежелательных реакций на лекарственные препараты должен быть неотъемлемой частью клинико-экономических исследований [31], тем более при туберкулезе, когда побочные реакции на этиотропную химиотерапию неизбежны [19, 20].

Затраты на купирование нежелательных реакций на этиотропную химиотерапию в пересчете на одного пациента, получающего лечение, составили при «оптимизированном базисном режиме» 36 509,37 / 37 302,63 руб. и при «новом» режиме – 26 499,84 / 26 993,78 руб. (см. главу 3).

Поскольку основной целью купирования нежелательных реакций является возможность продолжения этиотропной химиотерапии, представляется возможным оценить эти затраты с помощью анализа «затраты–эффективность».

При анализе эффективности лечения 162 пациентов, включенных в исследование, получены результаты, представленные в таблице 20.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности всех использованных режимов, с очевидными преимуществами лечения с включением новых препаратов. Статистически значимых различий по показателю эффективности в исследуемых группах не получено.

Таблица 20 – Эффективность химиотерапии у включенных в исследование пациентов по критерию прекращения бактериовыделения

Группа	Количество пациентов, лечение которых эффективно		
	<i>абс.</i>	%	95%ДИ
Оптимизированный базисный режим химиотерапии (<i>n</i> = 82)	72	87,5	78,3-93,3
«Новый» режим химиотерапии (<i>n</i> = 80)	73	91,5	82,5-96,4

На следующем этапе произведен расчет показателя «затраты-эффективность» для каждого из вариантов лечения. Результаты представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительный анализ коэффициента «затраты-эффективность» для купирования нежелательных реакций при использовании исследуемых режимов

Режим химиотерапии	Стоимость купирования всех НР на 100 пациентов, руб.	Эффективность (в %)	Коэффициент CER (затраты на единицу эффективности), руб.
Оптимизированный базисный режим (<i>n</i> = 82)	3 650 937,09	87,5	41 725,0
«Новый» режим (<i>n</i> = 80)	2 649 983,89	91,5	28 961,57

Полученные данные показывают, что при использовании режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением двух новых препаратов (бедаквилина и линезолида) коэффициент «затраты-эффективность» в отношении купирования нежелательных реакций лечения имел наименьшее значение. Таким

образом, данный режим требует меньших затрат на купирование нежелательных реакций при сопоставимой эффективности, и является более предпочтительным с экономической точки зрения (без учета общей стоимости лечения).

Резюме

Проведение анализа «затраты–эффективность», несмотря на всю наглядность, в случае туберкулеза не отражает всех аспектов применения новых режимов этиотропной терапии, поскольку за пределами исследования остается судьба больных туберкулезом, 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 продолжают оставаться опаснейшим источником инфицирования здорового населения. Стоимость же их лечения, сэкономленная при лечении в соответствии с «новым» режимом, при анализе «затраты–эффективность» не рассматривается. Этот недостаток может быть исправлен применением методов фармакоэкономического моделирования, чему посвящена следующая глава настоящей работы.

Глава 5. Сравнение эффективности режимов противотуберкулезной химиотерапии: подход с использованием марковской модели

Использование марковской модели, описывающей переходы между состояниями больного в процессе лечения, позволяет промоделировать динамику состояния пациентов за пределами периода наблюдения (2 года), на интервал до 10 лет. Моделирование лечения на увеличенном интервале позволяет учесть возможные рецидивы и эффективность повторных курсов лечения на интервале от 2 до 10 лет от начала исследования. Результатом является точная оценка относительной эффективности сравниваемых режимов лечения.

5.1. Результаты сравнения режимов лечения

В таблице 22 приведены результаты лечения для основной и контрольной групп пациентов после двух лет исследования. Видно, что процент больных с успешным исходом достоверно выше в основной группе («новый» режим химиотерапии) – 68,4%, чем в контрольной группе – 51,8%. Достоверные отличия между этими группами наблюдаются также в доле летальных исходов – 7,5% в основной группе и 13,6% в контрольной группе и в доле прервавших лечение – 9,5% в основной группе и 22,8% в контрольной группе.

Эти результаты показывают достоверно более высокую эффективность «нового» режима химиотерапии. Однако следует обратить внимание на значительное число пациентов с неудачным лечением – 14,6% при использовании новых режимов и 11,8% – при оптимизированном базисном режиме.

Следует также отметить неодинаковые результаты лечения в различных группах пациентов (табл. 23). Для дальнейшего исследования выделены группа впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза (I группа диспансерного наблюдения) – как пациенты, имеющие наилучшие результаты лечения, и больные с хроническими формами туберкулеза, химиотерапия которых по прежним представлениям не является перспективной (IIБ группа диспансерного наблюдения).

Таблица 22 – Результаты лечения пациентов в основной и контрольной группах. Все пациенты. Длительность курса – 2 года.

Исходы	«Новый» режим химиотерапии		Оптимизированный базисный режим химиотерапии		p
	n	Доля в % (95%ДИ)	n	Доля в % (95%ДИ)	
Успешный курс	201	68,4% (63,0-73,7)	566	51,8% (48,8-54,8)	<0,05
Летальный исход	22	7,5% (4,5-10,5)	149	13,6% (11,6-15,7)	<0,05
Неудачное лечения	43	14,6% (10,6-18,7)	129	11,8% (9,9-13,7)	>0,05
Прервал лечение или выбыл из-под наблюдения	28	9,5% (6,2-12,9)	249	22,8% (20,2-25,3)	<0,05
Всего	294	100,0	1093	100,0	

Таблица 23 – Результаты лечения пациентов при использовании различных режимов химиотерапии. Длительность курса – 2 года.

Исходы	«Новый» режим химиотерапии		Оптимизированный базисный режим химиотерапии		p
	n	Доля в % (95%ДИ)	n	Доля в % (95%ДИ)	
Пациенты впервые выявленные и рецидивы (I ГДУ)					
Успешный курс	142	78,9% (72,9-84,9)	466	62,6% (59,2-66,1)	<0,05
Летальный исход	4	2,2% (0,1-4,4)	77	10,4% (8,2-12,5)	<0,05
Неудачное лечения	17	9,45% (5,1-13,8)	68	9,1% (7,1-11,2)	>0,05
Прервал лечение или выбыл из-под наблюдения	17	9,45% (5,1-13,8)	133	17,9% (15,1-20,6)	<0,05
Всего	180	100,0	744	100,0	
Пациенты с хроническим течением туберкулеза (II Б ГДУ)					
Успешный курс	24	37,5% (25,4-49,6)	34	18,5% (12,8-24,1)	<0,05
Летальный исход	13	20,3% (10,3-30,4)	57	31,0% (24,3-37,7)	>0,05
Неудачное лечения	21	32,8% (21,1-44,5)	41	22,30% (24,3-37,7)	>0,05
Прервал лечение или выбыл из-под наблюдения	6	9,4% (2,1-16,7)	52	28,2% (21,7-34,8)	<0,05
Всего	64	100,0	184	100,0	

Для оценки влияния на итоговую эффективность лечения пациентов с неудачным лечением мы использовали модель лечения туберкулеза с параметрами

из таблиц 22 и 23. Расчеты по этой модели позволили описать изменения численности групп пациентов с различными исходами на интервале до 10 лет от начала исследования.

Исходя из данных, приведенных в таблицах 22 и 23, получены оценки параметров модели лечения туберкулеза, приведенные в таблице 24.

Таблица 24 – Результаты моделирования исходов лечения на интервале 2–10 лет. Значение параметров модели, описывающей данные.

Параметр	Группа пациентов	Значение параметра
Все больные		
Вероятность успешного завершения лечения	«Новый» режим	0,684
	ОБР	0,518
Вероятность неуспешного лечения	«Новый» режим	0,146
	ОБР	0,118
Вероятность летального исхода	«Новый» режим	0,075
	ОБР	0,136
Вероятность потери для наблюдения	«Новый» режим	0,095
	ОБР	0,228
Вероятность смерти после выздоровления*	Обе группы	0,03
Пациенты впервые выявленные и рецидивы (I ГДУ)		
Вероятность успешного завершения лечения	«Новый» режим	0,789
	ОБР	0,626
Вероятность неуспешного лечения	«Новый» режим	0,0945
	ОБР	0,091
Вероятность летального исхода	«Новый» режим	0,022
	ОБР	0,104
Вероятность потери для наблюдения	«Новый» режим	0,0945
	ОБР	0,179
Вероятность смерти после выздоровления*	Обе группы	0,03
Пациенты с хроническим течением туберкулеза (II Б ГДУ)		
Вероятность успешного завершения лечения	«Новый» режим	0,375
	ОБР	0,185
Вероятность неуспешного лечения	«Новый» режим	0,328
	ОБР	0,223
Вероятность летального исхода	«Новый» режим	0,203
	ОБР	0,31
Вероятность потери для наблюдения	«Новый» режим	0,094
	ОБР	0,282
Вероятность смерти после выздоровления*	Обе группы	0,03

*оценка по таблице смертности http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=56

В таблице 25 представлены результаты моделирования исходов для двух рассматриваемых режимов химиотерапии на интервале 2–10 лет. Это оценки числа исходов лечения, в случае если бы исследование продолжалось бы до полного излечения всех больных. В строке для летальных исходов показано число таких исходов за соответствующий двухлетний интервал, а в скобках накопленная сумма за прошедшее время исследования.

Таблица 25 – Результаты лечения пациентов при различных режимах химиотерапии (число больных и накопленное число летальных исходов). Длительность курса – 2 года. Данные для периодов 4, 6, 8 и 10 лет получены с помощью модели лечения туберкулеза

Исходы	«Новый» режим химиотерапии					Оптимизированный базисный режим химиотерапии				
	2 года	4 года	6 лет	8 лет	10 лет	2 года	4 года	6 лет	8 лет	10 лет
Все больные										
Успешный курс	201	225	222	216	210	566	616	605	588	570
Летальный исход*	22	10 (32)	6 (38)	8 (46)	7 (53)	149	42 (191)	29 (220)	27 (247)	25 (272)
Неудачное лечение	43	6	1	0	0	129	15	2	0	0
Выбыл из-под наблюдения	28	31	33	32	31	249	271	266	258	251
Всего	294	272	262	256	248	1093	944	902	873	846
Пациенты впервые выявленные и рецидивы (I ГДУ)										
Успешный курс	142	151	148	144	139	466	494	483	469	455
Летальный исход*	4	5 (9)	5 (14)	5 (19)	5 (24)	77	25 (102)	20 (122)	19 (141)	18 (159)
Неудачное лечение	17	2	0	0	0	68	6	1	0	0
Выбыл из-под наблюдения	17	18	18	17	17	133	142	138	134	130
Всего	180	176	171	166	161	744	667	642	622	603
Пациенты с хроническим течением туберкулеза (II Б ГДУ)										
Успешный курс	24	31	33	33	32	34	41	41	40	39
Летальный исход*	13	5 (18)	3 (21)	2 (23)	1 (24)	57	15 (72)	6 (78)	4 (82)	3 (86)
Неудачное лечение	21	7	2	0	0	41	9	2	0	0
Выбыл из-под наблюдения	6	8	8	8	8	52	62	63	62	60
Всего	64	51	46	43	41	184	127	112	106	102

* число и накопленное число летальных исходов

Для сравнения вклада периодов 2–4, 4–6, 6–8 и 8–10 лет в оценку эффективности режимов химиотерапии, сопоставлено распределение исходов в получавших то или иное лечение группах больных, для интервала 0–2 года с результатами моделирования на интервалах от 2 до 10 лет.

В таблице 26 представлено распределение исходов лечения пациентов в основной и контрольной группах в процентах к исходной численности соответствующих групп. Видно, что в ходе моделирования повторных курсов лечения полностью исчерпываются исходы в неудачное лечение, нарастает доля летального исхода, в основном за счет естественной смертности, не связанной с туберкулезом.

Таблица 26 – Распределение исходов лечения у пациентов, получавших различные режимы химиотерапии (в процентах к исходной численности соответствующих групп пациентов)

Исходы	«Новый» режим химиотерапии					Оптимизированный базисный режим химиотерапии				
	2 года	4 года	6 лет	8 лет	10 лет	2 года	4 года	6 лет	8 лет	10 лет
Все больные										
Успешный курс	68,4	76,5	75,5	73,5	71,4	51,8	56,35	55,35	53,8	52,1
Летальный исход	7,5	10,9	12,9	15,6	18,0	13,6	17,45	20,1	22,6	24,9
Неудачное лечение	14,6	2,0	0,3	0,0	0,0	11,8	1,4	0,2	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения	9,5	10,6	11,3	10,9	10,6	22,8	24,8	24,35	23,6	23,0
Всего	100,0					100,0				
Пациенты впервые выявленные и рецидивы (I ГДУ)										
Успешный курс	78,9	84,0	82,0	80,0	77,2	62,6	66,4	64,9	63,0	61,15
Летальный исход	2,2	5,0	8,0	10,6	13,3	10,4	13,7	16,4	19,0	21,4
Неудачное лечение	9,45	1,0	0,0	0,0	0,0	9,1	0,8	0,15	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения	9,45	10,0	10,0	9,4	9,5	17,9	19,1	18,55	18,0	17,45
Всего	100,0					100,0				

Таблица 26 (продолжение)

Исходы	«Новый» режим химиотерапии					Оптимизированный базисный режим химиотерапии				
	2 года	4 года	6 лет	8 лет	10 лет	2 года	4 года	6 лет	8 лет	10 лет
Пациенты с хроническим течением туберкулеза (ИБ ГДУ)										
Успешный курс	37,5	48,4	51,5	51,5	50,0	18,5	22,3	22,3	21,7	21,1
Летальный исход	20,3	28,1	33,0	36,0	37,5	31,0	39,1	42,4	44,6	46,5
Неудачное лечение	32,8	11,0	3,0	0,0	0,0	22,3	4,9	1,0	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения	9,4	12,5	12,5	12,5	12,5	28,2	33,7	34,3	33,7	32,4
Всего	100,0					100,0				

Важным результатом моделирования является уточнение процента успешного лечения на интервале 2–4 года, в группе, получавшей новый режим химиотерапии – на 8,1%, а у получавших оптимизированный базисный режим – на 4,55%. Применение модели лечения туберкулеза (табл. 26) позволило:

- уточнить оценку эффективности сравниваемых схем лечения,
- уточнить оценки относительной эффективности схем лечения.

Таким образом, применение марковской модели динамики состояния пациентов позволило получить исчерпывающую оценку относительной эффективности новых режимов химиотерапии по сравнению с оптимизированным базисным. Из таблицы 27 видно, что 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%). Таким образом, менее эффективный оптимизированный базисный режим химиотерапии потребует в конечном итоге более высоких затрат на один успешный курс лечения по сравнению с новыми режимами.

Таблица 27 – Разница в частоте исходов лечения при использовании различных режимов химиотерапии (%)

Исходы	Разница в частоте исходов между новыми и оптимизированным базисным режимами химиотерапии				
	2 года	4 года	6 лет	8 лет	10 лет
Все больные					
Успешный курс	+16,6	+20,1	+20,1	+19,7	+19,3
Летальный исход	-6,1	-6,6	-7,2	-7,0	-6,9
Неудачное лечение	+2,6	+0,6	+0,1	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения	-13,3	-14,4	-13,1	-12,7	-12,4
Пациенты впервые выявленные и рецидивы (I ГДУ)					
Успешный курс	+16,3	+17,6	+17,1	+17,0	+16,1
Летальный исход	-8,2	-8,7	-8,4	-8,5	-8,1
Неудачное лечение	+0,4	+0,2	-0,2	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения	-8,4	-9,1	-8,6	-8,6	-8,0
Пациенты с хроническим течением туберкулеза (II ГДУ)					
Успешный курс	+19,0	+26,1	+29,2	+29,8	+28,9
Летальный исход	-10,7	-11,0	-9,4	-8,6	-9,0
Неудачное лечение	+10,5	+6,1	+2,0	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения	-18,8	-21,2	-21,8	-21,2	-19,9

5.2. Анализ «затраты–эффективность» на основании использования марковской модели лечения туберкулеза

В качестве показателя эффективности лечения решено взять **стоимость успешного лечения** (табл. 19). Как было показано выше (глава 4), в течение первого цикла лечения (2 года) общие затраты на химиотерапию всех пациентов, получавших оптимизированный базисный режим химиотерапии, составили 465 195 216,7 руб., а на всех пациентов, получавших «новый» режим химиотерапии – 311 196 924,36 руб. При этом лечение 100 больных обходилось в 42 561 319 руб. при ОБР и в 105 849 294,00 руб. при «новом» режиме химиотерапии. Исходя из этих данных и доли эффективных курсов лечения и были определены CER и ICER

для объединенных когорт в целом и для отдельных субкогорт. В частности, для случаев лечения впервые выявленных больных и рецидивов стоимость одного излеченного больного составила 679 893,27 руб. при оптимизированном базисном режиме и 1 341 562,66 руб. при применении нового режима химиотерапии. Затраты на успешное лечение пациента с хроническим течением туберкулеза составили, соответственно, 2 300 611,84 руб. и 2 822 647,84 руб.

Для оценки стоимости успешного лечения за время, охватываемое разработанной моделью лечения (стоимости одного случая эффективного лечения) стоимость курса лечения разделим на долю успешных курсов из таблицы 30. Таким образом, в цене успешного лечения будут учтены расходы на неуспешные курсы лечения (табл. 28).

Таблица 28 – Результаты анализа «затраты–эффективность» на основании марковской модели лечения туберкулеза

Период	Цена успешного курса лечения по «новому» режиму (руб.)	Цена успешного курса лечения по ОБР (руб.)
Все больные		
2 года	1 547 504,30	821 647,08
4 года	1 383 650,90	755 302,91
6 лет	1 401 977,40	768 948,85
8 лет	1 440 126,45	791 102,58
10 лет	1 482 483,11	816 915,91
Пациенты впервые выявленные и рецидивы (I ГДУ)		
2 года	1 341 562,66	679 769,80
4 года	1 260 110,64	644 751,36
6 лет	1 290 845,05	654 670,62
8 лет	1 323 116,18	675 453,81
10 лет	1 371 104,84	696 015,03
Пациенты с хроническим течением туберкулеза (II Б ГДУ)		
2 года	2 822 647,84	2 300 611,84
4 года	2 186 968,88	1 908 579,33
6 лет	2 055 326,10	1 908 579,33
8 лет	2 055 326,10	1 961 351,11
10 лет	2 116 985,88	2 017 124,12

Видно, что стоимость эффективно использованных противотуберкулезных препаратов в случае использования «нового» режима химиотерапии у больных с хроническим течением туберкулеза на один случай успешного лечения начинает снижаться с 4-го года наблюдения, что подтверждает бóльшую экономическую

эффективность применения нового режима химиотерапии у данной группы больных.

Резюме

Применение модели динамики состояния пациентов позволило уточнить оценки эффективности сравниваемых режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Показано, что «новый» режим химиотерапии 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%). Стоимость эффективно использованных противотуберкулезных препаратов в случае использования «нового» режима химиотерапии у больных с хроническим течением туберкулеза на один случай успешного лечения начинает снижаться с 4-го года наблюдения, что подтверждает бóльшую 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза, широко распространенная в мире и в Российской Федерации, является одним из основных препятствий на пути выполнения планов ВОЗ о ликвидации туберкулеза как проблемы общественного здравоохранения.

Реализуемые с 90-х годов XX века программы лечения больных туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя оказались недостаточно эффективными, что стимулировало разработку новых противотуберкулезных препаратов с оригинальным механизмом действия и создание новых режимов химиотерапии, основанных на их применении. Новая концепция формирования режимов химиотерапии туберкулез 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 таких препаратов как бедаквилин, линезолид и фторхинолоны последнего поколения режимы химиотерапии достаточно эффективны, но пока что не решен целый ряд вопросов, связанных с показаниями к их применению в реальной практике у различных групп больных и с их безопасностью. Несмотря на наличие отдельных публикаций, явно недостаточно и работ по изучению экономических аспектов применения новых режимов.

Фармакоэкономические исследования, направленные на оценку конкретных препаратов или режимов лечения, позволят выбрать наиболее экономически эффективные медицинские технологии для определенной группы пациентов, тем самым повышая качество лечения и оптимизируя затраты государства на лечение больных. Эти соображения побудили к выполнению настоящей работы, целью которой мы ставили определить экономическую эффективность этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от режима химиотерапии.

Одноцентровое обсервационное ретроспективное когортное исследование основано на сведениях о больных, получавших лечение в ГБУЗ города Москвы

«Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в течение 2014–2019 годов по поводу туберкулеза органов дыхания с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

В первую когорту вошли 1093 больных, получавших этиотропную химиотерапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями 2015 года, которым назначали т.н. «оптимизированный базисный режим» (ОБР), в который противотуберкулезные препараты (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 этиотропную 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 препаратов): бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин (или левофлоксацин), циклосерин (или теризидон), пипразинамид, протионамид, аминосалициловую кислоту, этамбутол, карбапенемы (имипенем-циластатин или меропенем) в сочетании с амоксициллином+клавулановой кислотой.

Для оценки безопасности этиотропной химиотерапии в исследование были также включены 162 пациента, имевших тщательно отраженные в медицинской документации сведения о переносимости и безопасности проводимой химиотерапии и разделенных на две группы в зависимости от режима лечения: I группа – 82 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, получавших лечение в период 2014-2016 гг. по традиционным схемам с применением противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда и II группа – 80 пациентов, которые получали лечение с применением режима химиотерапии, сформированного по новым принципам.

Как современные, так и действовавшие на протяжении последних 30 лет рекомендации по формированию режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза

содержат перечень противотуберкулезных препаратов 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 рассматриваются и в ранее действовавших, и в новейших руководствах. В связи с этим проведено *фармакоэпидемиологическое исследование* – обзор потребления лекарственных средств (*surveys of drug use*) с противотуберкулезным действием – анализ количественных данных о структуре использования препаратов при использовании ОБР и новых режимов химиотерапии.

Новый режим этиотропной химиотерапии туберкулеза достоверно ($p < 0,05$) отличался от ОБР более редким включением канамицина, амикацина, пипразинамида, 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, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората и имипенема+циластатина достоверных различий между режимами не отмечено.

Следует отметить, что при реализации нового режима химиотерапии далеко не во всех случаях полностью выполнены рекомендации ВОЗ и российские национальные рекомендации.

Так, только бедаквилин был назначен всем 100% больных. Линезолид был назначен 95,9% больных, фторхинолоны – 99,0% (чаще всего моксифлоксацин – 69,0%, левофлоксацин – 26,9%, спарфлоксацин – 3,1%), циклосерин – 55,4% и теризидон – 29,9% (в сумме у 85,3%). Таким образом, все четыре приоритетных, наиболее эффективных препарата получали не более 85% больных.

Инъекционные препараты были включены в «новый» режим химиотерапии у 30,9% пациентов (капреомицин – 19,4%, канамицин – 6,1%, амикацин – 5,4%). Из препаратов основного ряда пипразинамид был назначен только 27,9%, этамбутол – 18,0%. Традиционные противотуберкулезные препараты резервного ряда получали протионамид – 28,2%, ацетилсалициловую кислоту – 35,0%.

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат назначен 3,7% больных, карбапенемы – 9,2% (имипенем-циластатин – 1,4%, меропенем – 7,8%), во всех случаях назначения карбапенемов пациенты получали также и сочетание амоксициллина с клавулановой кислотой. Таким образом, частота включения препаратов в режим химиотерапии колебалась в группе вошедших в исследование больных 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. Для того, чтобы уточнить причины существующих различий в частоте назначения того или иного препарата в «новый» режим химиотерапии, был проведен дополнительный анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующей патологии и непереносимость больными противотуберкулезных препаратов в прошлом.

Было установлено частое наличие устойчивости возбудителя не только к традиционным препаратам резервного ряда, но и к препаратам, являющимся «ядром» новых режимов. Так, у 9,2% выявлены МБТ, устойчивые к моксифлоксацину, и у 10,9% – устойчивые к левофлоксацину. Устойчивость к циклосерину имели МБТ у 3,1% больных и к линезолиду – у 0,7% больных. Во всех этих случаях не представлялось возможным сформировать предписываемый минимальный четырехкомпонентный режим химиотерапии только на основании использования наиболее эффективных препаратов (группы А и В по ВОЗ).

Однако гораздо чаще, что вполне естественно, имела место устойчивость выделенных от пациентов МБТ к традиционным противотуберкулезным препаратам, 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. Устойчивость к аminosалициловой кислоте выявлена у 40,1%, к пипразинамиду – у 51,4%, к этамбутолу – у 64,6%, канамицину – у 67,3% и к этионамиду/протионамиду – у 68,4%. При таком распространении лекарственной устойчивости МБТ вопрос о формировании режима из пяти-шести потенциально эффективных противотуберкулезных препаратов становится достаточно сложным.

Непереносимость противотуберкулезных препаратов в прошлом – т. е. развитие нежелательных реакций, потребовавших отмены того или иного противотуберкулезного препарата, является еще одним фактором, ограничивающим практическую реализацию рекомендуемых режимов химиотерапии.

Из включенных в исследуемую когорту 294 пациентов ранее получали противотуберкулезную терапию 200 чел. (табл. 16), однако точные сведения о переносимости этого лечения имелись только у 178 пациентов, которые и послужили базой данного фрагмента исследования (табл. 19).

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).

Проанализирована частота наличия у пациентов основных групп сопутствующей патологии, наличие которой накладывает ограничения на назначение тех или иных противотуберкулезных препаратов, которые рекомендуется включать в новые режимы химиотерапии туберкулеза.

Наиболее часто в реальной практике мы сталкивались с наличием энцефалопатии (противопоказан циклосерин) – более чем у 25% больных, гепатитами различного генеза (противопоказан пиразинамид) – 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 (имевшая место у 4,1% больных) и патология почек (у 6,1%), служившие препятствием к формированию оптимального режима химиотерапии, встречались значительно реже, но в то же время, с клинической точки зрения, обусловленные ими противопоказания были весьма серьезными. Таким образом, наличие сопутствующей патологии препятствует назначению по крайней мере одного из показанных противотуберкулезных препаратов, входящих

в число наиболее эффективных (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, циклосерин), не менее, чем у 25% пациентов.

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

Первым этапом **фармакоэкономического исследования** было определение затрат на лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя. В рамках настоящего исследования рассмотрены 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/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.

Анализ **непрямых** затрат, не связанных с процессом лечения непосредственно (заработок, утраченный пациентами вследствие потери или снижения работоспособности, расходы лиц, осуществляющих уход за больным, оплата больничного листа, расходы социальных служб и т.п.) в рамках настоящего исследования не проводили.

В первую очередь были рассчитаны затраты на лечение отдельными ПТП в рамках режима химиотерапии. Наименее затратным было лечение с использованием препаратов основного ряда – этамбутола, цена его суточной дозы равна 4,69 руб., пиразинамида (5,7 руб.) и протионамида (6,92 руб.) Наиболее дорогим из традиционных препаратов резерва была аминосалициловая кислота (цена суточной дозы – 601,41 руб., а в случае применения парентеральной формы – от 1 216,44 руб. до 2 407,90 руб.). С ценой аминосалициловой кислоты была сопоставима цена ряда новых препаратов: цена суточной дозы бедаквила в первые 2 недели составляла 1 151,1 руб., а в последующем препарат применялся 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 препараты из группы карбапенемов: суточная доза имипенема-циластатина стоила 977,52 руб., меропенема – 2 019,6 руб.

В итоге оказалось, что стоимость 8-мимесячной интенсивной фазы ОБР IV по Федеральным рекомендациям была минимальной при комбинации канамицина, левофлоксацина, пиразинамида, циклосерина, протионамида и этамбутола и составила 39 055,20 руб., тогда как при назначении капреомицина, моксифлоксацина, пиразинамида, теризидона, протионамида и аминосалициловой кислоты её размер возрастал до 318 902,40 руб. – в 8,2 раза дороже. Выявлено, что стоимость фазы продолжения колебалась в меньших пределах: в 6,5 раза от минимальной – 55 134,0 руб. (при назначении левофлоксацина, пиразинамида, циклосерина, протионамида и этамбутола) до максимальной в размерах 359 823,6 при назначении моксифлоксацина, пиразинамида, теризидона, протионамида и аминосалициловой кислоты. Максимальная (678 726,0 руб.) стоимость комбинации ПТП по IV РХТ в рамках ОБР была выше минимальной (94 189,2 руб.) в 7,2 раза. Стоимость комбинации ПТП по V РХТ в рамках ОБР, была существенно выше. Максимальную стоимость – 2 095 668,6 руб. имел режим с использованием в интенсивной фазе капреомицина, моксифлоксацина, теризидона, бедаквила (по 24-недельной программе), линезолида, меропенема и

амоксициллина+клавулановой кислоты, а в фазе продолжения – моксифлоксацина, пиперазида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, меропенема и ампициллина+клавулановой кислоты. Минимальную стоимость (400 389,0 руб.) имела комбинация в интенсивной фазе капреомицина, моксифлоксацина, пиперазида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, бедаквила (на 24 недели) и в фазе продолжения (359 020,8 руб.) - моксифлоксацина, пиперазида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, этамбутола. Всего за курс стоимость ПТП составила 759 409,8 руб., что меньше максимума в 2,75 раза.

В реальной клинической практике границы между IV и V РХТ стираются в связи с выявлением расширяющегося спектра ЛУ в процессе лечения, наличием противопоказаний и непереносимости химиотерапии в связи с НР и оценить стоимость условно обобщенного «IV РХТ» или «V РХТ» как единого режима 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 проведено без разделения на IV и V РХТ.

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).

Исходя из полученных данных оказалось, что максимальная стоимость ОБР V даже немного выше, чем у новых режимов, а минимальная стоимость практически равна

Следующей задачей был расчет стоимости купирования различных НР при лечении 100 человек с применением каждого из двух типов исследуемых режимов, с учетом доли реакций каждого типа и степени тяжести в соответствующей группе. Оказалось, что применение режима с первоочередным включением бедаквила и линезолида требует в итоге наименьших затрат на купирование НР за счет меньшей частоты тяжелых нежелательных реакций 3-й и 4-й степени, требующих дорогостоящих лечебных и диагностических вмешательств в процессе лечения.

Было показано, что наибольшая доля затрат во всех 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 на одного пациента 26 499,84 руб., а в группе ОБР – 36 509,37 руб., что в 1,4 раза выше.

В итоге новые режимы продемонстрировали меньшую затратность при купировании НР: на 100 больных, получающих химиотерапию в соответствии с новым режимом, на этот раздел лечения пришлось 2 649 983,89 руб., что на одного больного составило в среднем 26 499,84 руб., тогда как при использовании оптимизированного базисного режима химиотерапии на эти цели потребовалось 3 650 937,09 руб., а на одного больного – 36 509,37 руб. соответственно в 1,4 раза больше.

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

Затраты на оплату труда медицинских работников оценивались 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 множественной лекарственной устойчивостью возбудителя различаются в зависимости от режима этиотропной химиотерапии. При использовании режимов химиотерапии, включающих новые противотуберкулезные препараты как основу («новый режим») или как дополнительные препараты («оптимизированный базисный режим») стоимость лечения в целом колеблется в пределах 1,7-3,0 млн рублей. При этом стоимость наиболее дорогих возможных вариантов «нового» режима химиотерапии и «оптимизированного базисного режима» практически

идентична. Стоимость лечения при режиме, основанном в основном на традиционных препаратах резервного ряда (IV «оптимизированный базисный режим»), 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 этиотропного лечения. Их доля в общих затратах на лечение составляет от 64% при наиболее дешевом режиме химиотерапии до немногим более 20% при наиболее дорогих.

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

При этом значительная часть затрат не связана с комбинацией химиопрепаратов, а обусловлена организационной формой проведения лечения: оплата труда медицинского персонала, затраты на питание больных и немедицинский расходы на лечение в круглосуточном стационаре составляют 646 044 руб., т. е. не менее 20% от общей стоимости всего двадцатимесячного курса лечения.

Затраты на купирование нежелательных реакций являются необходимым компонентом при учете общей стоимости лечения больных туберкулезом, независимо от выбранного режима химиотерапии, и должны учитываться при проведении фармакоэкономических исследований. Применение режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя с одновременным включением бедаквилина и линезолида требует меньших суммарных затрат на купирование нежелательных реакций (в том числе вследствие меньшей частоты дорогостоящих тяжелых нежелательных реакций 3 и 4 степени).

Учитывая сопоставимые сроки лечения больных в условиях стационара и в последующем на амбулаторном этапе, а также практически идентичные расходы по немедицинским статьям расходов на проведение основного курса лечения, затраты на исходное обследование и периодическое контрольное обследование, расходы на оплату труда медицинских работников при реализации ОБР и новых

режимов химиотерапии, при фармакоэкономическом анализе «затраты-эффективность» мы рассматривали затраты на противотуберкулезные препараты и, отдельно, на купирование побочных эффектов.

После того как была определена частота (в процентах) назначения каждого из противотуберкулезных препаратов в той или иной 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 противотуберкулезные препараты мы исходили из следующего допущения. Если на 100 пациентов приходится, например, 73,7% назначений курса пиразинамида, то и затрачено на 100 пациентов будет 73,7% стоимости соответствующих по длительности 100 курсов пиразинамида. Общая стоимость пиразинамида 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).

В соответствии с проведенными расчетами, средняя стоимость этиотропной химиотерапии на 1 пациента составила при оптимизированном базисном режиме 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.

Для каждого режима этиотропной химиотерапии туберкулеза рассчитывали соотношение затраты/эффективность. Далее рассчитывали инкрементальные (т.е. соответствующие увеличению эффективности на определённую величину) затраты на использование более дорогой методики лечения. Инкрементальные затраты рассчитывались по формуле:

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

ICER – показатель приращения эффективности затрат;

C_1 – затраты при использовании «нового» режима химиотерапии;

C_2 – затраты при использовании ОБР;

Ef_1 и Ef_2 – эффективность лечения при использовании соответственно «нового» режима химиотерапии и ОБР.

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 обходилось 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.

При использовании ОБР значение CER оказалось по данным когорт в целом равным 821 647,08 руб. на 1% эффективного лечения, для нового режима CER составил 1 547 504,3 руб. на 1% эффективности (т. е. в 1,88 раза больше). Ниже были значения CER оптимизированного базисного режима и во всех анализируемых субкогортах.

У впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза значения CER ОБР и «нового» режима различались практически 2,0 раза (679 893,3 и 1 341 562,7 руб. на 1% эффективного лечения), у больных с только МЛУ МБТ – в 1,88 раза (785 264,2 и 1 466 056,7 руб. на 1% эффективного лечения), у больных с деструктивными процессами в легких – в 1,74 раза (939 543,5 и 1 630 959,9 руб. на 1% эффективного лечения).

Меньшими были различия CER ОБР и «нового» режима у больных, получавших повторные курсы лечения (1 048 308,4 и 1 512 132,8 руб. на 1% эффективности соответственно – в 1,44 раза больше), у пациентов с гиперхроническим течением туберкулеза (2 300 611,8 и 2 822 647,8 – в 1,23 раза больше) и больных с ШЛУ МБТ (1 074 780,8 и 1 618 490,7 – в 1,5 раза больше).

Коэффициент ICER, показывающий стоимость повышения эффективности на 1% у 100 больных, составил для всех когорт в целом 3 812 528,6 руб. или в среднем 38 125,0 руб. на 1 больного). Для впервые выявленных больных и больных с рецидивами ICER равен 3 882 697,9 руб. (или в среднем 38 827,0 руб. на 1

больного), больных с повторными курсами лечения – 2 152 652,2 руб. (21 526,5 на 1 больного), больных с гиперхроническим течением – 3 330 946,1 руб. (33 309,5 руб. на 1 больного), больных только с МЛУ МБТ – 3 515 998,6 руб. (35 160,0 руб. на 1 больного), больных с ШЛУ МБТ – 2 453 022,3 руб. (24 530,2 руб. на 1 больного), больных с деструктивным поражением легких – 3 228 978,3 руб. (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 противотуберкулезные препараты не являются существенными: они составляют не более 9,0% стоимости среднего курса оптимизированного базисного режима химиотерапии для одного больного (425 613,19 руб.).

Полученные данные показывают, что применение режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением двух новых препаратов (бедаквилина и линезолида) ассоциировалось с наименьшим значением коэффициента «затраты–эффективность» в отношении купирования нежелательных реакций лечения: коэффициент CER (затраты на единицу эффективности) составил при ОБР 41 725,0 руб. и при новом режиме химиотерапии – 28 961,57 руб.,

Проведение анализа «затраты–эффективность», несмотря на всю наглядность, в случае туберкулеза не отражает всех аспектов применения новых режимов этиотропной терапии, поскольку за пределами исследования остается судьба больных туберкулезом, 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 продолжают оставаться опаснейшим источником инфицирования здорового населения. Стоимость же их лечения, сэкономленная при лечении в соответствии с «новым» режимом, при анализе «затраты–эффективность» не

рассматривается. Этот недостаток может быть исправлен применением методов фармакоэкономического моделирования.

Использована марковская модель, описывающей переходы между состояниями больного в процессе лечения. Модель лечения туберкулеза описывает переходы между четырьмя состояниями пациента:

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

Расчеты по этой модели позволили описать изменения численности групп пациентов с различными исходами на интервале до 10 лет от начала исследования. Оценено число различных исходов лечения в случае, если бы исследование продолжалось бы до полного излечения всех больных. Результатом является точная оценка относительной эффективности сравниваемых режимов лечения. Важным преимуществом является экономия времени и ресурсов на исследование, которое продолжается 2 года вместо 10 лет. Применение марковской модели динамики состояния пациентов позволило получить исчерпывающую оценку относительной эффективности новых режимов химиотерапии по сравнению с оптимизированным базисным.

Это позволило на основании анализа эффективности затрат и фармакоэкономического моделирования оценить экономическую целесообразность различных вариантов лечения больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Если в качестве показателя эффективности лечения взять стоимость успешного лечения – расходы бюджета, как на успешные, так и на неуспешные курсы лечения, конечные доли которых установлены с использованием марковского моделирования, то низкая стоимость ОБР в сочетании с более низкой долей успешных курсов лечения, оказывается относительной, а число случаев успешного лечения на одинаковое количество израсходованных средств бюджета выше для новых режимов химиотерапии.

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 противотуберкулезных препаратов 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 бóльшую 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.

В результате проведенного исследования становится очевидным, что затраты на реализацию новых режимов не так уж и велики и при сравнении одного эффективно излеченного больного по старым и новым режимам разница уменьшается при нарастании сложности случая, однако 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 с повторными курсами 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 необходимо 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринбойм, О.Н. Медико-экономические возможности оптимизации лечения туберкулеза у больных с лекарственной устойчивостью / О.Н. Баринбойм: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 22 с.
2. Бат, Н.М. Теоретические основы формирования системы управления на региональном уровне качеством лекарственной помощи больным туберкулезом / Н.М. Бат: Автореф. дисс. ... докт. фарм. наук. – Пятигорск, 2009. – 42 с.
3. Богородская, Е.М. Всемирная эпидемия туберкулеза / Е.М. Богородская, К.Г. Пучков, С.А. Стерликов / Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 123-129.
4. Богородская, Е.М. Способ расчета потребности в противотуберкулезных препаратах в Российской Федерации / Е.М. Богородская, Н.В. Антонова, М.И. Перельман, К.Г. Пучков, Т.Н. Иванушкина, С.А. Стерликов // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 3. – С. 3–10.
5. Богородская, Е.М. Организация противотуберкулезной работы в г. Москве в период пандемии новой коронавирусной инфекции / Е.М. Богородская, Е.А. Котова / В кн.: Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.) / Под ред. Е.М. Богородской. – Издательство «Спутник+», 2021. – С. 16-30.
6. Богородская, Е.М. Эпидемиология туберкулеза в России / Е.М. Богородская, М.В. Шилова / Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 130-137.
7. Борисов, С.Е. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий / С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова, Ю.Ю. Гармаш // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 34-41.
8. Борисов, С.Е. Методология и организация доказательных научно-медицинских исследований во фтизиатрии / С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, Н.В. Долгушина, Д.А. Воронов / Под ред. И. А. Васильевой [Общероссийская

общественная организация «Российское общество фтизиатров»]. – М.: Нью Терра, 2017. – 175 с.

9. Борисов, С.Е. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты / С.Е. Борисов, А.В. Филиппов, Д.А. Иванова, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова, Ю.Ю. Гармаш // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40.

10. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 9-21. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21>.

11. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 7. – С. 8-16. <http://dx.doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-7-8-16>.

12. Васильева, И.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов, М.В. Сеницын // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 8-18. <http://dx.doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-1>.

13. Васильева, И.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-17. <http://dx.doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.

14. Васильева, И.А. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, А.В. Рудакова, О.В. Ловачева,

К.А. Глебов, Л.Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.

15. Галкин, В.Б. Исходы лечения больных туберкулезом / В.Б. Галкин, С.Б. Пономарев, С.С. Саенко / В кн. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018-2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – С. 19-29.

16. Голубчиков, П.Н. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты / П.Н. Голубчиков, Е.А. Крук, С.П. Мишустин, Т.И. Петренко, Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 8. – С. 38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.

17. Данилова, Т.И. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) / Т.И. Данилова, Ю.В. Корнеев, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Николенко // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 9. – С. 56-62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.

18. Докторова, Н.П. Особенности оптимального режима химиотерапии туберкулеза на основе фармакоэкономического анализа / Н.П. Докторова, Л.Е. Паролина // Сибирский мед. журнал. – 2006. - № 7. – С. 46-49.

19. Иванова, Д.А. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 22-29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29>.

20. Иванова, Д.А. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, О.В. Родина, А.В. Филиппов, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.

21. Кельберт, М.Я. Вероятность и статистика в примерах и задачах. Т. II: Марковские цепи как отправная точка теории случайных процессов и их приложения / М.Я. Кельберт, Ю.М. Сухов. – М.: МЦНМО, 2009. – 587 с.
22. Коломиец, В.М. Фармакоэкономический анализ эффективности основного курса лечения туберкулеза в условиях стационара / В.М. Коломиец, Н.Б. Дремова, А.В. Абрамов, Н.В. Рублева // Курский научно-практич. вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1. – С. 45-50.
23. Кононец, А.С. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России / А.С. Кононец, С.Г. Сафонова, С.В. Сидорова, Н.Е. Хорошилова, Л.И. Голубева, В.Ю. Мишин // Пульмонология. – 2020. – № 3. – С. 67–72. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-3-67-72>.
24. Котельникова, И.Г. Фармакоэкономические аспекты оптимизации использования противотуберкулезных лекарственных препаратов в условиях стационара / И.Г. Котельникова: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – М., 2003. – 25 с.
25. Лечение туберкулеза: рекомендации. 4-е изд. (WHO/HTM/TB/2009.420). – ВОЗ, 2011. – 183 с.
26. Ломакин, А.В. Оптимизация лекарственной помощи больным лекарственно-устойчивым туберкулезом на основе фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований / А.В. Ломакин: Автореф. дис. ... канд. фармацевтических наук. – Пятигорск, 2009. – 24 с.
27. Ломакин, А.В. Фармакоэкономическая оценка современных режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / А.В. Ломакин, Р.И. Ягудина // Новая аптека. – 2009. – № 3. – С. 61-63.
28. Маркелов, Ю.М. Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Ю.М. Маркелов, А.С. Лесонен // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 9. – С. 50–54.

29. Маркелов, Ю.М. Фармакоэкономический анализ эффективности лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при введении клиент-ориентированного подхода / Ю.М. Маркелов, А.С. Лесонен, О. Костина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 2. – С. 51-56. doi: 10.21626/vestnik/2019-2/05.

30. Марьяндышев, А.О. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях / А.О. Марьяндышев, А.И. Кулижская, Е.С. Химова, Д.В. Перхин, О.М. Свешникова, С.Э. Преснова, Н.П. Курочкина, А.С. Сотников, Н.А. Лещева, И.А.В. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 7. – С. 5-10. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>.

31. Матвеев, А.В. Фармакоэкономический анализ нежелательных лекарственных реакций при проведении лекарственной терапии на примере отечественных клинико-экономических исследований / А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, И.С. Крысанов, В.С. Крысанова, Е.А. Егорова // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т. 6. – № 3 – С. 18-29.

32. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Утверждены приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951.

33. Московская декларация по ликвидации туберкулеза: первая глобальная министерская конференция ВОЗ «Ликвидировать туберкулез в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход», Москва, Российская Федерация, 16-17 ноября 2017 г. [Электронный ресурс] URL: <https://www.trbzdrav.ru/download/moscow-declaration-on-elimination-of-tuberculosis.pdf> (Дата обращения: 05.11.2020).

34. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 8. – С. 15-24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.

35. Нечаева, О.Б. Туберкулез в России. В кн. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачев, С.Б. Пономарев. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с. – С. 4-12.

36. О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза: приказ Минздрава России от 13 февраля 2004 г. № 50. – ГАРАНТ (garant.ru). [Электронный ресурс]. URL: base.garant.ru/12134728/ (Дата обращения 01.11.2021).

37. О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации: Федеральный закон от 18 июня 2001 г. N 77-ФЗ (с изменениями и дополнениями). – ГАРАНТ (garant.ru). [Электронные ресурс] URL: base.garant.ru/12123352/ (Дата обращения 01.11.2021).

38. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 23.03.2003 г. Приложение 6. Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом. [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/4179360/7dedebac8f25be619ed07c17ed1c62c9/> (Дата обращения 01.11.2021).

39. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом: приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 932н (ред. от 21.02.2020) (Зарегистрировано в Минюсте России 07.03.2013 N 27557). [Электронный ресурс] URL: sudact.ru/law/prikaz-minzdrava-rossii-ot-15112012-n-932n/ (Дата обращения 21.11.2021).

40. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ). – ВОЗ, 2018. [Электронный ресурс] URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf. (Дата обращения 11.12.2018).

41. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2015).

42. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 92 с.

43. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018-2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 81 с.

44. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019-2020 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 63 с.

45. Паролина, Л.Е. Фармакоэкономика во фтизиатрии: возможности и перспективы / Л.Е. Паролина, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89. – № 2. – С.8-14.

46. Перельман, М.И. Туберкулез в России / М.И. Перельман // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3. – № 12. – С. 564–568.

47. Перельман, М.И. Учение о туберкулезе / М.И. Перельман / Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 22-29.

48. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А.Петри, К. Сэбин: 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 168 с.

49. Попов, С.А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам / С.А. Попов, Н.И. Мезенцева, С.Б. Пономарев / В кн. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018-2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – С. 14-19.

50. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН от 25 сентября 2015 г. [Электронный ресурс] URL: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N15/291/92/PDF/N1529192.pdf?OpenElement> см. также <https://sustainabledevelopment.un.org/> (Дата обращения 01.11.2021).

51. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2016-2017 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, И.М. Сон, Н.М. Зайченко, С.Б. Пономарев. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 95 с.

52. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018-2019 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачев, С.Б. Пономарев, В.С. Бурыхин. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 99 с.

53. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачев, С.Б. Пономарев. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с.

54. Родина, О.В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О.В. Родина // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 1. – С. 77-91.

55. Руководство по организации пилотных проектов, направленных на лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ). (WHO/CDS/TB/2000.279). – ВОЗ, 2000. – 96 с.

56. Русских, А.Е. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы / А.Е. Русских, Д.М. Кутузова, О.В. Ловачева, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 12. – С. 57–66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.

57. Сводные руководящие принципы ВОЗ по туберкулезу, модуль 4: Лечение – лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. [Электронный ресурс]

URL: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240007048>. (Дата обращения 01.11.2021).

58. Серпик, В.Г. Методологические вопросы описания входа, распределения пациентов и определения курсовой дозы лекарственных препаратов в фармакоэкономических моделях / В.Г. Серпик, А.Ю. Куликов, Р.И. Ягудина // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 6-10.

59. Серпик, В.Г. Идентификация атрибутивных свойств фармакоэкономических моделей / В.Г. Серпик, Р.И. Ягудина // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 6-9.

60. Серпик, В.Г. Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты-эффективность» / В.Г. Серпик, Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 5-8.

61. Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации / Министерство здравоохранения России. – М., 2014. – 47 с.

62. Ставицкая, Н.В. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких / Н.В. Ставицкая, И.Г. Фелькер, Е.М. Жукова, А.И. Тлиф, Н.П. Докторова, Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 7. – С. 56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.

63. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / пер. с англ. / Под ред. И. Бастиан и Ф. Порталс. – М. – 2003. – 357 с.

64. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. ID 16. – 2020. – [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_1. Дата обращения 01.11.2021).

65. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Изд. 3-е. – М., 2015. – 68 с.

66. Филинюк, О.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения / О.В. Филинюк, А.С. Аллилуев, Д.Э. Амичба, П.Н. Голубчиков, Ю.С. Попело, М.Н. Добкина // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – № 2. – С. 45–51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>.

67. Филиппов, А.В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия / А.В. Филиппов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2020. – 27 с.

68. Хоменко, А.Г. Химиотерапия туберкулеза – история и современность / А.Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 3. – С. 2-6.

69. Хоменко, А.Г. Стратегия DOTS и её распространение в России / А.Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 1. – С.4-8.

70. Хоменко, А.Г. Стоимость выявления и лечения больных туберкулезом в Ивановской области Российской Федерации / А.Г. Хоменко, В.В. Пунга, Л.Н. Рыбка, Л.В. Филиппова, Т.А. Гришина, И.Д. Данилова, М. Амброзетти, М. Гржемска, Д.Б. Миглиори, М. Равильони, М.Б. Стоюнин // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 9-13.

71. Шакирова, Д.Х. Фармакоэкономический анализ химиотерапии больных туберкулезом / Д.Х. Шакирова, Р.С. Сафиуллин, Р.Ш. Валиев // Казанский мед. журнал. – 2004. – Т. 85. - № 2. – С. 149-151.

72. Шевченко, Ю.Л. Борьба с туберкулёзом в России на пороге XXI века / Ю.Л. Шевченко // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 3. – С. 2-6.

73. Ягудина, Р.И. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации / Р.И. Ягудина, И.Ю. Зинчук, М.М. Литвиненко // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – № 1. – С. 4-9.

74. Ягудина, Р.И. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – № 2. – С. 9-12.

75. Ягудина, Р.И. Методология анализа «затраты–эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Метелкин // Фармакоэкономика. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 3-8.
76. Ягудина, Р.И. Методологические основы анализа «затраты–эффективность» / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2. – № 2. – С. 23-27.
77. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономика туберкулеза: методологические особенности проведения исследований / Р.И. Ягудина, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С.10-13. doi: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2014.6>.
78. Akkerman, O. Surveillance of adverse events with bedaquiline and delamanid: a global feasibility study / O. Akkerman, A. Aleksa, J.W. Alffenaar et al. // Int. J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 83. – N. 6. – P. 72-76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036.
79. An, J. Antituberculosis drug prescribing for inpatients in a national tuberculosis hospital in China, 2011-2015 / J. An, X. Bai, M. Gao, N. Chu, H. Huang, H. Xu, X. Zhang, B. Li., C. Huang, H. Cai, F. Zhang, Y. Pang, L. Li // J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2018. – Vol. 14. – P. 17-22. doi: 10.1016/j.jgar.2018.02.008.
80. Atun, R.A. Costs and outcomes of tuberculosis control in the Russian Federation: retrospective cohort analysis / R.A. Atun, Y. Samyshkin, F. Drobniowski, Y. Balabanova, I. Fedorin, J. Lord, R.J. Coker // Health Policy Plan. – 2006. – Vol. 21. – N. 5. – P. 353-364. doi: 10.1093/heapol/czl023.
81. Beck, J.R. The Markov process in medical prognosis / J.R. Beck, S.G. Pauker // Medical decision making. – 1983. – Vol. 3. – N. 4. – P. 419-458.
82. Borisov, S.E. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study / S.E. Borisov, K. Dheda, M. Enwerem et al. // Eur. Respir. J. – Vol. 49. – № 5. – 2017. – P. 21–33. doi: 10.1183/13993003.00387-2017.
83. Byun, J.-H. Comparison of effectiveness between delamanid and bedaquiline among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a Markov model

simulation study / J.-H. Byun, J.-A. Park, H.-R. Kang, J.-Y. Shin, E.-K. Lee // *Clin. Drug Investig.* – 2016. – Vol. 36. – № 11. – P. 957–968. doi: 10.1007/s40261-016-0443-6.

84. Codecasa, L.R. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy / L.R. Codecasa, M. Toumi, A. D'Ausilio, A. Aiello, F. Damele, R. Termini, A. Uglietti, R. Hettle, G. Graziano, S. De Lorenzo // *J. Mark. Access Health Policy.* – 2017. – Vol. 5. – N. 1. – P. 1283105. doi: 10.1080/20016689.2017.1283105.

85. The control and eradication of tuberculosis: a series of international studies / ed. by H.G. Sutherland. – Edinburgh and London: William Green & Sons Medical publishers, 1911. – 451 p.

86. Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis // *Lancet.* – 1972. – N. 1. – P. 1079-1085.

87. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis: East African/British Medical Research Council // *Lancet.* – 1974. – N. 2. – P. 1100-1106.

88. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: first report: Third East African/British Medical Research Councils study // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1978. – Vol. 118. – P. 39-48.

89. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months: Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1978. Vol. 118. – P. 219-227.

90. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis: Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council // *Lancet.* – 1981. – N. 1. – P. 171-174.

91. Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the result up to 24 months: Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council // *Tubercle.* – 1982. – Vol. 63. – P. 89-98.

92. Corbett, E.L. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic / E.L. Corbett, C.J. Watt, N. Walker, D. Maher, B.G.

Williams, M.C. Raviglione, C. Dye // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – N. 9. – P. 1009-1021. doi: 10.1001/archinte.163.9.1009.

93. Crofton, J. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210) / J. Crofton, P. Chaulet, D. Maher. – Geneva: WHO, 1997. – 48 p.

94. Daniel, T.M. Selman Abraham Waksman and the discovery of streptomycin / T.M. Daniel // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9. – N. 2. – P. 120–122.

95. Daniel, T.M. The history of tuberculosis / T.M. Daniel // *Resp. Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1862-1870. [Электронный ресурс] URL: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(06\)00401-X/fulltext](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)00401-X/fulltext). (Дата обращения 01.11.2021).

96. van Deun, A. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis / A. van Deun, A.K.J. Maug, M.A.H. Salim, P.K. Das, M.R. Sarker, P. Daru, H.L. Rieder // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol 182. – P 684–692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442432>.

97. Diacon, A.H. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A.H. Diacon, A. Pym, M.P. Grobusch, J.M. de los Rios, E. Gotuzzo, I. Vasilyeva, V. Leimane, K. Andries, N. Bakare, T. De Marez, M. Haxaire-Theeuwes, L. Nacer, P. Meyvisch, E. De Paepe, R.P.G. van Heeswijk, B. Dannemann // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723-732.

98. Diel, R. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Deltyba™ to background regimens in Germany / R. Diel, N. Hittel, T. Schaberg // *Respir. Med.* – 2015. – Vol. 109. – N. 5. – P. 632-641. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.017

99. Diel, R. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation / R. Diel, J. Vandeputte, G. de Vries, J. Stillo, M. Wanlin, A. Nienhaus // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – № 2. – P. 554–565. doi: 10.1183/09031936.00079413.

100. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL:

<http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013).

101. Dolin, P.J. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000 / P.J. Dolin, M.C. Raviglione, A. Kochi // *Bull. World Health Organ.* – 1994. – Vol. 72. – N. 2. – P. 213-220.

102. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 (The official text approved by the Sixty seventh World Health Assembly, May 2014). [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1. (Дата обращения: 05.11.2020).

103. Espinal, M.A. Rational 'DOTS Plus' for the control of MDR-TB / M.A. Espinal, C. Dye, M.C. Raviglione, A. Kochi // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – N. 7. – P. 561-563.

104. Espinal, M.A. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis / M.A. Espinal, S.J. Kim, P.G. Suarez, K.M. Kam, A.G. Khomenko, G.B. Migliori, J. Baéz, A. Koch, C. Dye, M.C. Raviglione // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283. – N. 19. – P. 2537-2545. doi: 10.1001/jama.283.19.2537.

105. Falzon, D. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes / D. Falzon, N. Gandhi, G.B. Migliori, G. Sotgiu, H.S. Cox, T.H. Holtz, M.-G. Hollm-Delgado, S. Keshavjee, K. DeRiemer, R. Centis, L. D'Ambrosio, C.G. Lange, M. Bauer, D. Menzies // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – N. 1. – P. 156-168. doi: 10.1183/09031936.00134712.

106. Fan, Q. Cost-effectiveness of bedaquiline or delamanid plus background regimen for multidrug-resistant tuberculosis in a high-income intermediate burden city of China / Q. Fan, W.-K. Ming, W.-Y. Yip, J.H.S. You // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 78. – P. 44–49. doi: 10.1016/j.ijid.2018.10.007.

107. Farmer, P. Managerial successes, clinical failures / P. Farmer // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – N 5. – P. 365-367.

108. Farmer, P.E. Management of MDR-TB in resource poor countries / P.E. Farmer, J.J. Furin, J. Bayona, M. Becerra, C. Henry, H. Hiatt, J.Y. Kim, C. Mitnick, E. Nardell, S. Shin // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – N. 8. – P. 643-645.
109. Farmer, P.E. Managing multidrug-resistant tuberculosis / P.E. Farmer, J.J. Furin, S.S. Shin // *J. Respir. Dis.* – 2000. – Vol. 21. – N. 1. – P. 53-56.
110. Fitzpatrick, C. Cost-effectiveness of a comprehensive programme for drug-resistant tuberculosis in China / C. Fitzpatrick, Z. Hui, W. Lixia, L. Renzhong, R. Yunzhou, C. Mingting, Z. Yanlin, Z. Jin, S. Wei, X. Caihong, C. Cheng, T. Alston, Q. Yan, L. Chengfei, F. Yunting, H. Shitong, S. Qiang, F. Scano, D.P. Chin, K. Floyd // *Bull. World Health Organ.* – 2015. – Vol. 93. – N. 11. – P. 775–784. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.146274>.
111. Floyd, K. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia / K. Floyd, R. Hutubessy, K. Kliiman, R. Centis, N. Khurieva, W. Jakobowiak, M. Danilovits, G. Peremitin, S. Keshavjee, G.B. Migliori // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40. N. 1. – P. 133–142. doi: 10.1183/09031936.00169411.
112. Fox, W. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications / W. Fox, G.A. Ellard, D.A. Mitchison // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – P. 231-279.
113. Frieden, T.R. The DOTS strategy for controlling the global tuberculosis epidemic / T.R. Frieden, S.S. Munsiff // *Clin. Chest Med.* – 2005. – Vol. 26. – N. 2. – P. 197-205. doi: 10.1016/j.ccm.2005.02.001.
114. Fryatt, R.J. Review of published cost-effectiveness studies on tuberculosis treatment programmes / R.J. Fryatt // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1997. – Vol. 1. – N. 2. – P. 101–109.
115. Glaziou, Ph. Global epidemiology of tuberculosis / Ph. Glaziou, K. Floyd, M.C. Raviglione // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. – 39. – N. 3. – P. 271–285. doi <https://doi.org/10.1055/s-0038-1651492>.
116. The global impact of drug-resistant tuberculosis. – Boston: Harvard Medical School, Open Society Institute. – 1999. – 258 p.

117. The Global Plan to Stop Tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/STB/2001.16).
118. Global Plan to Stop TB 2006-2015. Stop TB Partnership and World Health Organization. (WHO/HTM/TB/ 2006. 35). – Geneva: World Health Organization, 2006.
119. Global tuberculosis control. WHO report 2000 (WHO/CDS/TB/2000.275). – Geneva: WHO, 2000. – P. 10. [Электронный ресурс] URL: <https://1filedownload.com/wp-content/uploads/2020/02/013.-Global-Tuberculosis-Control-Who-Report-2000.pdf>. (Дата обращения 11.11.2021).
120. Global tuberculosis report 2020. – Geneva: WHO, 2020. – 232 p. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/global-tuberculosis-report-2020>. (Дата обращения 05.11.2020).
121. Goble, M. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin / M. Goble, M.D. Iseman, L.A. Madsen, D. Waite, L. Ackerson, C.R. Horsburgh // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – N. 8. – P. 527-532. doi: 10.1056/NEJM199302253280802.
122. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis / ed. by M.A. Aziz et al. – 2nd ed. – Geneva: WHO, 2003. – P. 11-14.
123. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361). – WHO, 2006. – 174 p.
124. Hobby, G.L. Primary drug resistance: a continuing study of drug resistance in tuberculosis in a veteran population within the United States / G.L. Hobby, P.M. Johnson, V. Boytar-Papirnyik // Am. Rev. Respir. Dis. – 1974. – Vol. 110. – N. 1. – P. 95–98. doi: 10.1164/arrd.1974.110.1.95.
125. Implementing the end TB strategy: the essentials. – Geneva: WHO, 2015. – 130 p.
126. Ionescu, A.-M. Bedaquiline-versus injectable-containing drug-resistant tuberculosis regimens: a cost-effectiveness analysis / A.-M. Ionescu, A.M. Agnarson, C. Kambili, L. Metz, J. Kfoury, S. Wang, A. Williams, V. Singh, A. Thomas et al. // Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. – 2018. – Vol. 18. – N. 6. – P. 677–689. doi: 10.1080/14737167.2018.1507821.

127. Iseman, M.D. MDR-TB and the developing world—a problem no longer to be ignored: the WHO announces ‘DOTS Plus’ strategy / M.D. Iseman // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1998. – Vol. 2. – N. 11. – P. 867.

128. Jacobs, B. Cost-effectiveness analysis of the Russian treatment scheme for tuberculosis versus short-course chemotherapy: results from Tomsk, Siberia / B. Jacobs, C. Clowes, F. Wares, V. Polivakho, T. Lyagoshina, G. Peremitin, N. Banatvala // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6. – N. 5. – P. 396-405.

129. Karnofsky, D.A. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer / D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal. In: *Evaluation of chemotherapeutic agents* / ed. by MacLeod C. – New York: Columbia University Press, 1949. – P. 191-205.

130. Karnon, J. Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review / J. Karnon, J. Brown // *Health care management science.* – 1998. – Vol. 1. – N. 2. – C. 133-140.

131. Kendall, E.A. Estimating the impact of a novel drug regimen for treatment of tuberculosis: a modeling analysis of projected patient outcomes and epidemiological considerations / E.A. Kendall, S. Malhotra, S. Cook-Scalise, C.M. Denkinger, D.W. Dowdy // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – N. 1. – P. 794. doi: 10.1186/s12879-019-4429-x.

132. Kimerling, M.E. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB / M.E. Kimerling, H. Kluge, N. Vezhnina, T. Iacovazzi, T. Demeulenaere, F. Portaels, F. Matthys // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – N. 5. – P. 451–453.

133. Koch, R. Die Atiologie der Tuberkulose / R. Koch // *Berliner Klinischen Wochenschrift.* – 1882. – N. 15. – P. 221-230. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/%5BDie-Atiologie-der-Tuberculose.-Facsimile-of-the-by/bee5c2180db394bf0fe1a6a1fe85c768f3cd0e93> (Дата обращения 01.11.2021).

134. Kochi, A. Tuberculosis control – is DOTS the health breakthrough of the 1990s? / A. Kochi // *World Health Forum.* – 1997. – Vol. 18. – N. 3-4. – P. 225-232; discussion 233-247. PMID: 9478136.

135. Koirala, S. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort / S. Koirala, S. Borisov, E. Danila, A. Mariandyshev et al.// *Pulmonology*. – 2021. – Vol. 27. – N. 5. – P. 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.006>.

136. Krutikov, M. New and repurposed drugs / M. Krutikov, J. Bruchfeld, G.B. Migliori, S. Borisov, S. Tiberi. In: *Tuberculosis (ERS Monograph)* / Ed. by: G.B. Migliori, G. Bothamley, R. Duarte, A. Rendon. – Sheffield, European Respiratory Society. – 2018. – 475 p. – Chapter 11. – P. 179-204.

137. Laënnec, R.T.H. De l'Auscultation médiate, ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration / R.T.H. Laënnec. – Paris: J.-A. Brosson et J.-S. Chaude, Libraires, rue Pierre-Sarrazin n. 9, 1819. [Электронный ресурс]. URL: <https://archive.org/details/delauscultationm01laen/page/n1/mode/2up> (Дата обращения 01.11.2021).

138. Lange, C. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis / C. Lange, R.E. Aarnoutse, J.W.C. Alffenaar, G. Bothamley, F. Brinkmann, J. Costa, D. Chesov, R. van Crevel, M. Dediccoat, J. Dominguez, R. Duarte, H.P. Grobbel, G. Günther, L. Guglielmetti, J. Heyckendorf, A.W. Kay, O. Kirakosyan, O. Kirk, R.A. Koczulla, G.G. Kudriashov, L. Kuksa, F. van Leth, C. Magis-Escurra, A.M. Mandalakas, B. Molina-Moya, C.A. Peloquin, M. Reimann, R. Rumetshofer, H.S. Schaaf, T. Schön, S. Tiberi, J. Valda, P.K. Yablonskii, K. Dheda // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2019. – Vol. 23. – N. 6. – P. 645-662. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0622>.

139. Laurence, Y.V. Costs to health services and the patient of treating tuberculosis: a systematic literature review / Y.V. Laurence, U.K. Griffiths, A. Vassall // *Pharmacoeconomics*. – 2015. – Vol. 33. – N. 9. – P. 939–955. doi: 10.1007/s40273-015-0279-6/.

140. Loveday, M. MDR-TB patients in KwaZulu-Natal, South Africa: cost-effectiveness of 5 models of care / M. Loveday, K. Wallengren, T. Reddy, D. Besada, J.C.M. Brust, A. Voce, H. Desai, J. Ngozo, Z. Radebe, I. Master, N. Padayatchi, E.

Daviaud // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – N. 4: e0196003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196003>.

141. McNaughton, A. Comprehensive cost of treating one patient with MDR/pre-XDR-TB in Wellington, New Zealand / A. McNaughton, T. Blackmore, H. McNaughton // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 48. – N. 4. – P. 1256–1259. doi: 10.1183/13993003.00876-2016.

142. Migliori, G.B. Cost-effectiveness analysis of tuberculosis control policies in Ivanovo Oblast, Russian Federation. Ivanovo Tuberculosis Project Study Group / G.B. Migliori, A.G. Khomenko, V.V. Punga, M. Ambrosetti, I.D. Danilova, L.N. Rybka, M. Grzemska, H. Sawert, M.C. Ravilyone // Bull. World Health Organ. – 1998. – Vol. 76. – N. 5. – P. 475-483.

143. Murray, J.F. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective / J.F. Murray, D.E. Schraufnagel, Ph.C. Hopewell // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015. – Vol. 12. – N. 12. – P. 1749-1759. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-632PS.

144. Naranjo, C.A. A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.

145. Ndjeka, N. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen / N. Ndjeka, K. Schnippel, I. Master, G. Meintjes, G. Maartens, R. Romero, X. Padanilam, M. Enwerem, S. Chotoo, N. Singh, J. Hughes, E. Variava, H. Ferreira, J. Te Riele, N. Ismail, E. Mohr, N. Bantubani, F. Conradie // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 52. – N. 6: 1801528 <https://doi.org/10.1183/13993003.01528-2018>.

146. Nosocomial transmission of multidrug-resistant TB to healthcare workers and HIV-infected patients in an urban hospital – Florida: Centers for Disease Control // MMWR. – 1990. – N. 39. – P. 718–722.

147. Pontali, E. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives / E. Pontali, M.C. Raviglione, G.B. Migliori et al. // Eur. Respir. Rev. – 2019. – Vol. 28: 190035. <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2019>.

148. Pooran, A. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? / A. Pooran, E. Pieterse, M. Davids, G. Theron, K. Dheda // *PLoS One. Public Library of Science*, 2013. – Vol. 8. – N. 1. P. e54587. doi: 10.1371/journal.pone.0054587.

149. Raviglione, M.C. Tuberculosis trends in eastern Europe and the former USSR / M.C. Raviglione, H.L. Rieder, K. Styblo, A.G. Khomenko, K. Esteves, A. Kochi // *Tuber. Lung. Dis.* – 1994. – Vol. 75. – N. 6. – P. 400-416. doi: 10.1016/0962-8479(94)90113-9.

150. Raviglione, M.C. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic / M.C. Raviglione, D.E. Snider Jr., A. Kochi // *JAMA.* – 1995. – Vol. 273. – P. 220-226.

151. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).

152. Schnippel, K. Incremental cost effectiveness of bedaquiline for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa: model-based analysis / K. Schnippel, C. Firnhaber, F. Conradie, N. Ndjeka, E. Sinanovic // *Appl. Health Econ. Health Policy.* – 2018. – Vol. 16. – N. 1. – P. 43-54. <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0352-8>.

153. Sonnenberg, F.A. Markov models in medical decision making: a practical guide / F.A. Sonnenberg, J.R. Beck // *Medical decision making.* – 1993. – Vol. 13. – N. 4. – P. 322-338.

154. Sotgiu, G. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: A systematic review by TBNET / G. Sotgiu, G. Ferrara, A. Matteelli, M.D. Richardson, R. Centis, S. Ruesch-Gerdes, O. Toungousova, J.-P. Zellweger, A. Spanevello, D. Cirillo, C. Lange, G.B. Migliori // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – N. 4. – P. 871-881. doi: 10.1183/09031936.00168008.

155. The Stop TB partnership [Электронный ресурс]. URL: <https://www.stoptb.org/about-stop-tb-partnership>. (Дата обращения 15.11.2021).

156. Styblo, K. Surveillance of tuberculosis / K. Styblo // *Int. J. Epidemiol.* – 1976. – Vol. 5. – N. 1. – P. 63-68. doi: 10.1093/ije/5.1.63.
157. Styblo, K. The epidemiological situation of tuberculosis and the impact of control measures / K. Styblo // *Prax. Klin. Pneumol.* – 1983. – Vol. 37. – N. 9. – P. 346-351.
158. Styblo, K. Overview and epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries / K. Styblo // *Rev. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 11. – Suppl. 2. – S339-346. doi: 10.1093/clinids/11.supplement_2.s339.
159. Styblo, K. The impact of HIV infection on the global epidemiology of tuberculosis / K. Styblo // *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* – 1991. – Vol. 66. – N. 1. – P. 27–32.
160. Sun, X. Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations / X. Sun, T. Faunce // *Europ. J. Health Economics.* – 2008. – Vol. 9. – N. 4. – C. 313-323.
161. Treatment of tuberculosis: Guidelines for National programmes. 3rd ed. (WHO/CDS/TB/2003.313). – Geneva, World Health Organization, 2003. – 108 p.
162. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
163. Tupasi, T.E. Feasibility and costeffectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines / T.E. Tupasi, R. Gupta, M.I. Quelapio, R.B. Orillaza, N.R. Mira, N.V. Mangubat, V. Belen, N. Arnisto, L. Macalintal, M. Arabit, J.Y. Lagahid, M. Espinal, K. Floyd // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3. – N. 9: e352. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030352>.
164. Weinstein, M.C. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine / M.C. Weinstein, J.E. Siegel, M.R. Gold, M.S. Kamlet, L.B. Russell // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276. – N. 15. – P. 1253-1258.
165. Weis, S.E. Treatment costs of directly observed therapy and traditional therapy for *Mycobacterium tuberculosis*: a comparative analysis / S.E. Weis, B.

Foresman, K.J. Matty, A. Brown, F.X. Blais, G. Burgess, B. King, P.E. Cook, P.C. Slocum // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – N. 11. – P. 976-984.

166. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. (WHO/CDS/CPC/TB/99.270). – Geneva, World Health Organization, 1999. – 39 p. [Электронный ресурс] URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65979/WHO_CDS_CPC_TB_99.270.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Дата обращения 05.11.2021).

167. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva: World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019).

168. WHO Global Tuberculosis Programme: The End TB Strategy. – 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy> (Дата обращения 07.11.2021).

169. WHO Tuberculosis Programme: framework for effective tuberculosis control. (WHO/TB/94.179). – Geneva, World Health Organization, 1994. – 13 p. [Электронный ресурс] URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58717/WHO_TB_94.179.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Дата обращения 05.11.2021).

170. WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). 2013. [Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf. (Дата обращения 01.11.2021).

171. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). 2014. [Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf. (Дата обращения 01.11.2021).

172. Williams, C. Cost-effectiveness analysis in R using a multi-state modeling survival analysis framework: a tutorial / C. Williams, J.D. Lewsey, A.H. Briggs, D.F.

Mackay // *Med. Decis. Making.* – 2017. – Vol. 37. – N. 4. – C. 340-352. doi: 10.1177/0272989X1665186.

173. Wirth, D. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany / D. Wirth, R. Dass, R. Hettle // *BMC Health Serv. Res.* – 2017. – Vol. 17. – N. 1. – P. 182. doi: 10.1186/s12913-017-2118-2.

174. Wolfson, L.J. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK / L.J. Wolfson, A. Walker, R. Hettle, X. Lu, C. Kambili, A. Murungi, G. Knerer // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – N. 3. – P. e0120763. doi: 10.1371/journal.pone.0120763.

175. Wu, S. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / S. Wu, Y. Zhang, F. Sun, M. Chen, L. Zhou, N. Wang, S. Zhan // *Am. J. Ther.* – 2016. – Vol. 23. – N. 2: e521-530. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБП – антибактериальный препарат
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- В/В – внутривенное введение
- И/М – внутримышечное введение
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГДН – группа диспансерного наблюдения
- ДИ – доверительный интервал
- ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- КИ – клиническое испытание
- ЛУ – лекарственная устойчивость
- ЛЧ – лекарственная чувствительность
- МБТ – *Mycobacterium tuberculosis complex*
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- МНПЦБТ ДЗМ – Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы
- НР – нежелательная реакция
- ОБР – оптимизированный базисный режим химиотерапии
- ООН – Организация Объединенных Наций
- ПТП – противотуберкулезный препарат
- РУ – устойчивость микобактерий туберкулеза к рифампицину
- РХТ – режим химиотерапии
- ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
- ЭКГ – электрокардиография
- Am – амикацин
- Amx_Clv – амоксициллин+клавулановая кислота

Bdq – бедаквилин

Cfx – ципрофлоксацин

Clr – кларитромицин

Cm – капреомицин

Cs – циклосерин

DOTS – directly observe therapy short course (лечение под непосредственным контролем коротким курсом)

E – этамбутол

ERS – European Respiratory Society (Европейское респираторное общество)

H – изониазид

Km – канамицин

Lfx – левофлоксацин

Lzd – линезолид

Me – медиана

Mfx – моксифлоксацин

Mrp – меропенем

Ofx – офлоксацин

PAS – парааминосалициловая кислота

Phz – перхлозон

Pt – протионамид

QALY – quality-adjusted life-year (сохраненные годы жизни)

QTc – QT интервал на ЭКГ, скорректированный с учетом частоты сердечных сокращений

R – рифампицин

S – стрептомицин

Z – пипразинамид