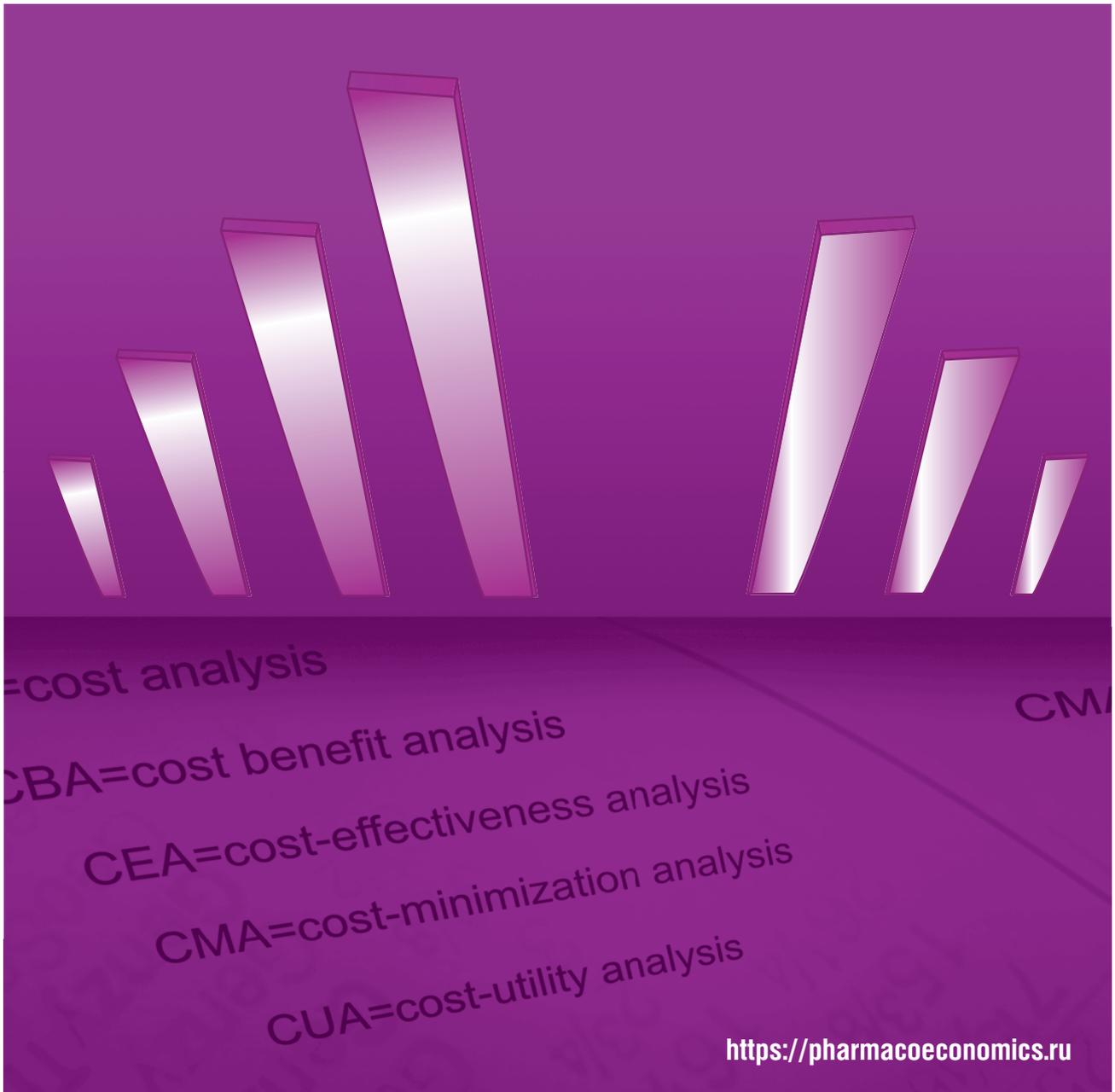


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию об авторских правах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

## FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 2

# №2

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.179>

ISSN 2070-4909 (print)  
ISSN 2070-4933 (online)

# Оценка клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

Николенко Н.Ю.<sup>1</sup>, Кудлай Д.А.<sup>2,3</sup>, Борисов С.Е.<sup>1</sup>,  
Санникова Т.Е.<sup>4</sup>, Докторова Н.П.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Стромынка, д. 10, Москва 107014, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва 119048, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России (Каширское ш., д. 24, Москва 115522, Россия)

<sup>4</sup> Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук (ул. Губкина, д. 8, Москва 119333, Россия)

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Достоевского, д. 4, корп. 2, Москва 127473, Россия)

Для контактов: Николенко Николай Юрьевич, e-mail: [nunikolenko@me.com](mailto:nunikolenko@me.com)

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** анализ клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя с использованием метода фармакоэкономического моделирования (модель Маркова).

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное когортное исследование с участием пациентов, получавших лечение на базе клиник и филиалов основного противотуберкулезного учреждения г. Москвы в течение 2014–2019 гг. по поводу туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Проанализированы данные 1387 пациентов, из которых 1093 получали «оптимизированный базисный режим» (ОБР) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями 2015 г., 294 – этиотропную терапию (с бедаквилином) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 2018–2019 гг. Для оценки клинико-экономической эффективности использовали метод фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» и фармакоэкономическое моделирование. При оценке экономических затрат, связанных с лечением, учитывали прямые затраты (медицинские и немедицинские).

**Результаты.** В группе с режимом химиотерапии, содержащим бедаквилин, 68,4% больных достигли исхода «лечение успешно завершено» (клиническое излечение туберкулеза или перевод пациента в III группу диспансерного наблюдения), в группе ОБР – 51,8% больных. Применение «новых» режимов этиотропной терапии наиболее экономически оправданно у больных с ШЛУ возбудителя с повторными курсами лечения: инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) – 24 530,20 и 21 526,50 руб. на 1 больного. Разработана модель Маркова, скорости переходов из одного состояния в другое оценивали по результатам клинических наблюдений в течение первых 2 лет исследования.

**Заключение.** Применение модели динамики состояния пациентов позволило уточнить оценку эффективности сравниваемых режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. По результатам моделирования динамики состояния пациентов в течение 2–10 лет от начала лечения применение «новых» режимов по сравнению с ОБР обеспечивает существенное увеличение доли успеха терапии (на 16,1–29,8% у различных групп больных и в различные сроки), снижение летальности (на 6,1–11,0%) и доли прервавших лечение (на 8,0–21,8%).

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Туберкулез органов дыхания, микобактерии туберкулеза, МБТ, множественная лекарственная устойчивость, МЛУ, широкая лекарственная устойчивость, ШЛУ, анализ «затраты–эффективность», модель Маркова, бедаквилин.

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 23.03.2023. В доработанном виде: 20.06.2023. Принята к печати: 27.06.2023. Опубликовано: 30.06.2023.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

**Вклад авторов**

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования**

Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., Санникова Т.Е., Докторова Н.П. Оценка клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (2): 162–175. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.179>.

## Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance

Nikolenko N.Yu.<sup>1</sup>, Kudlay D.A.<sup>2,3</sup>, Borisov S.E.<sup>1</sup>, Sannikova T.E.<sup>4</sup>, Doktorova N.P.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control (10 Stromynka Str., Moscow 107014, Russia)*

<sup>2</sup> *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)*

<sup>3</sup> *Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia)*

<sup>4</sup> *Marchuk Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences (8 Gubkin Str., Moscow 119333, Russia)*

<sup>5</sup> *National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (4 corp. 2 Dostoevsky Str., Moscow 127473, Russia)*

**Corresponding author:** Nikolay Yu. Nikolenko, e-mail: [nynikolenko@me.com](mailto:nynikolenko@me.com)

**SUMMARY**

**Objective:** analysis of clinical and economic efficiency of various etiotropic chemotherapy regimes in patients with respiratory tuberculosis with multidrug- and extensively drug-resistant (MDR and XDR) pathogen using the pharmacoeconomic modeling method (Markov model).

**Material and methods.** A single-centre, observational, retrospective, cohort study was performed, which included patients who received treatment in clinics and affiliated organizations of the main Moscow tuberculosis institution during 2014–2019 regarding respiratory tuberculosis with the MDR/XDR pathogen. The data of 1387 patients were analysed, of which 1093 patients received “optimized basic regimen” (OBR) in accordance with the Federal Clinical Recommendations of 2015, 294 patients received etiotropic therapy in accordance with the recommendations of the World Health Organization of 2018–2019. To evaluate economic efficiency, the pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis and pharmacoeconomic modeling were used. When assessing the economic costs of treatment, the direct costs (medical and non-medical) were taken into account.

**Results.** The study results showed that 68.4% of patients in the group with bedaquiline-containing chemotherapy regimens reached the outcome of “treatment successfully completed” (patient was cured or transferred into the III group of dispensary follow-up) compared to 51.8% in the OBR group. The use of “new” etiotropic therapy regimens is most economically justified in patients with XDR-tuberculosis with repeated treatment courses: incremental cost-effectiveness ratios (ICER) were 24,530.20 and 21,526.50 rubles per 1 patient. Markov model was developed, transitions from one state to another were evaluated according to the results of clinical observations during the first 2 years of research.

**Conclusion.** The use of the dynamic model of the patient state made it possible to refine the estimates of the effectiveness of the compared etiotropic chemotherapy regimens for tuberculosis with MDR/XDR pathogen. Based on the results of modeling the dynamics of patients in the interval of 2 to 10 years of treatment, the use of “new” regimens provides a significant increase in the proportion of treatment success (by 16.1–29.8% in different groups of patients and at different times), a decrease in mortality (by 6.1–11.0%), and in the proportion of those who interrupted treatment (by 8.0–21.8%) in comparison with OBR.

**KEYWORDS**

Respiratory tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, MBT, multidrug-resistant pathogen, MDR, extensively drug-resistant pathogen, XDR, cost-effectiveness analysis, Markov model, bedaquiline.

**ARTICLE INFORMATION**

**Received:** 23.03.2023. **Revision received:** 20.06.2023. **Accepted:** 27.06.2023. **Published:** 30.06.2023.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

**Authors' contribution**

The authors contributed equally to this article.

**For citation**

Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Borisov S.E., Sannikova T.E., Doktorova N.P. Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (2): 162–175 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.179>.

### Основные моменты

#### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Рост числа больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя создает кризисную ситуацию в мировом здравоохранении
- ▶ Известны общие принципы применения противотуберкулезных препаратов (ППП) в зависимости от спектра лекарственной чувствительности возбудителя
- ▶ Существует пять основных режимов химиотерапии туберкулеза (PXT)

#### Что нового дает статья?

- ▶ Проведена сравнительная оценка клинической и экономической эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя при различных PXT
- ▶ Показаны клинико-экономические преимущества применения схем на основе новых ПТП (бедаквилин, линезолид) для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя при различных PXT

#### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные результаты могут способствовать совершенствованию подходов к лечению наиболее сложной категории больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя
- ▶ Данные исследования дополняют доказательную базу для принятия управленческих решений во фтизиатрии
- ▶ Работа повышает уровень знаний медицинских специалистов при оказании медицинской помощи с применением новых ПТП

### Highlights

#### What is already known about the subject?

- ▶ Growing numbers of tuberculosis patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant (MDR and XDR) pathogen create a critical situation in global public health
- ▶ There are general principles of using anti-tuberculosis drugs (ATT) depending on the spectrum of pathogen drug sensitivity
- ▶ There are five main regimens for tuberculosis chemotherapy (RTC)

#### What are the new findings?

- ▶ A comparative assessment of clinical and cost-effectiveness of managing MDR/XDR tuberculosis patients with different RTC was performed
- ▶ The clinical and economic benefits of using new drug regimens (bedaquiline, linezolid) for the treatment of MDR/XDR tuberculosis patients with various RTC were shown

#### How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The obtained results may contribute to the improvement of approaches to treatment of the most complicated category of tuberculosis patients with MDR/XDR pathogen
- ▶ The data of the study add to the evidence base for management decisions in phthisiology
- ▶ The work increases the knowledge of medical professionals on medical care with new ATT

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Туберкулез является одним из распространенных заболеваний и среди инфекционных болезней лидирует по смертности. Согласно глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заболеваемость туберкулезом ежегодно снижается примерно на 2%. Совокупное снижение заболеваемости в период с 2015 по 2019 гг. составило около 9%, что меньше значения, предусмотренного в Стратегии по ликвидации туберкулеза на период 2015–2020 гг. (20%).

Наиболее серьезную угрозу здоровью населения представляет туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. По данным международных экспертов, рост числа больных с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) создает кризисную ситуацию в мировом здравоохранении [1, 2]. Согласно отчету ВОЗ в 2019 г. было выявлено и поставлено на учет на 10% больше пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ по сравнению с 2018 г. В то же время эффективность лечения больных с МЛУ МБТ не превышает 57% [1].

Таким образом, туберкулез органов дыхания продолжает оставаться проблемой здравоохранения мирового масштаба. Общеизвестно, что для его ликвидации необходимо повсеместное внедрение комплексных программ профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий в рамках государственных программ. При этом важным аспектом является государственное планирование лекарственного обеспечения больных туберкулезом. Наличие лекарственной устойчивости МБТ дополнительно повышает медико-биологическую и экономическую значимость проблемы туберкулеза, повышая уровень затрат, связанных с лечением [1, 2].

Предложено пять основных режимов химиотерапии туберкулеза (PXT). В соответствии с клиническими рекомендациями до 2022 г. пациентам с впервые диагностированным заболеванием или больным с рецидивом, но с наличием МБТ без лекарственной

устойчивости назначают I или III PXT. В случае устойчивости возбудителя только к изониазиду (препарату первого ряда) показан II PXT, в состав которого могут быть включены препараты второго ряда – антибиотики из группы фторхинолонов. При развитии устойчивости к рифампицину назначают IV PXT, включающий комбинацию не менее четырех противотуберкулезных препаратов (ППП), в т.ч. фторхинолоны и другие ППП второго ряда. В составе IV PXT в интенсивную фазу (не менее 8 мес) могут быть назначены фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин или спарфлоксацин), бедаквилин (6 мес), линезолид, циклосерин (или теризидон). Кроме того, могут быть включены капреомицин или аминокликозиды, этамбутол, пипразинамид, протионамид (этионамид), аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат. В фазу продолжения IV PXT (12–18 мес) продолжают прием фторхинолона, линезолида, циклосерина (или теризидона) при возможном комбинировании с этамбутолом, пипразинамидом, протионамидом (или этионамидом), аминосалициловой кислотой, тиюреидоиминометилпиридиния перхлоратом. Продолжительность лечения в IV PXT составляет не менее 20 мес, длительность I, II и III PXT – не менее 6 мес. В случае развития резистентности к рифампицину и фторхинолону назначают V PXT, включающий не менее пяти ППП. Интенсивная фаза V PXT (не менее 8 мес) должна включать бедаквилин (6 мес), линезолид, фторхинолон, циклосерин (или теризидон), могут быть назначены дополнительные препараты; фаза продолжения (12–18 мес) – линезолид, фторхинолон, циклосерин (или теризидон), при необходимости этамбутол, пипразинамид, протионамид (или этионамид), аминосалициловая кислота, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат [3].

Таким образом, пациенты с туберкулезом, вызванным МБТ с лекарственной устойчивостью, получают более длительное лечение (20 мес вместо 6 мес), предусматривающее применение резервных препаратов, которые отличаются более высокой стоимостью по сравнению с ППП первого ряда. Некоторые из этих препаратов предназначены для парентерального применения, что требует

вмешательства медицинского персонала и дополнительно увеличивает общую стоимость лечения [3].

В глобальном отчете ВОЗ 2020 г. рекомендован новый ускоренный (9–11 мес) РХТ с использованием только препаратов для приема внутрь у пациентов с МЛУ МБТ при отсутствии устойчивости МБТ к фторхинолонам [1].

При выборе наиболее экономически эффективных медицинских технологий, повышении качества лечения и оптимизации затрат государства на терапию заболеваний целесообразно использование методов фармакоэкономического анализа. Фармакоэкономическое моделирование, в т.ч. с применением модели Маркова, позволяет существенно расширить сферу использования клиничко-экономических методов исследования и получить практически значимые результаты применительно к выбору лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ [4, 5]. Для использования модели Маркова в клиничко-экономических исследованиях важно выделить и описать отдельные стадии заболевания, в полной мере отражающих состояние больных. Вероятности перехода между состояниями должны соответствовать вероятности наступления события в промежутке времени, равный продолжительности марковского цикла. Нахождение в определенном марковском состоянии связано с соответствующими затратами, что позволяет рассчитать расходы для моделируемой группы больных и для усредненного представителя этой группы на основании продолжительности нахождения пациентов в различных состояниях.

**Цель** – анализ клиничко-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя с использованием метода фармакоэкономического моделирования (модель Маркова).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Дизайн исследования / Study design

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование, в котором участвовали пациенты, получавшие лечение в клиниках № 1 и № 2 и в филиалах ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ в течение 2014–2019 гг. по поводу туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Оценку клинической эффективности терапии проводили на основании анализа исходов курсов химиотерапии в соответствии с определениями ВОЗ [6–8] и по результатам диспансерного наблюдения согласно национальным клиническим рекомендациям [9, 10]. В качестве основного показателя эффективности терапии использовали исходы лечения на момент завершения 24-месячного курса (или наблюдения – при прекращении химиотерапии до этого срока). Исход лечения оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [7, 8]. Исходы «излечен» (англ. cured) и «лечение полностью завершено» (англ. treatment completed) означали положительную клиничко-рентгенологическую динамику при условии документированного приема не менее 85% назначенных суточных доз ПТП за период, отведенный на лечение. При анализе эти исходы были объединены в исход «лечение успешно завершено» (англ. treatment success). Исход «успешное лечение» (подтверждено клиничко-экономическое излечение туберкулеза, пациент переведен в III группу диспансерного наблюдения) сопоставляли с исходом «неуспешное лечение», который включал остальные состояния («умер от туберкулеза», «умер от причин, не связанных с туберкулезом», «рецидив», «досрочное прекращение лечения», «неэффективное лечение – сохранение бактериовыделения», «выбыл из-под наблюдения»).

### Группы пациентов / Patient groups

В рамках исследования были сформированы две группы пациентов, страдавших туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и начавших лечение с апреля 2013 г. по апрель 2016 г. У всех больных были зарегистрированы исходы на конец 24-го месяца после начала лечения.

В 1-ю (контрольную) группу включены 1093 пациента, получавшие этиотропную химиотерапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями 2015 г. [11] – «оптимизированный базисный режим» (ОБР), включавший по меньшей мере пять ПТП, которые назначались в следующем порядке: капреомицин (или амикацин, или канамицин), левофлоксацин (или спарфлоксацин, или моксифлоксацин), циклосерин (или теризидон), пипразинамид, протионамид, аминосалициловая кислота, этамбутол, линезолид.

Во 2-ю (основную) группу вошли 294 пациента, получавшие этиотропную химиотерапию, аналогичную РХТ, включенному в рекомендации ВОЗ 2018–2019 гг. [7, 8], но который в г. Москве начали использовать в 2014 г. [12]. Пациентам назначали как минимум пять ПТП в следующем порядке: бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин (левофлоксацин), циклосерин (теризидон), пипразинамид, протионамид, аминосалициловая кислота, этамбутол, карбапенемы (имипенем-циластатин или меропенем) в сочетании с амоксициллином и клавулановой кислотой.

### Оценка эффективности терапии / Evaluation of therapy effectiveness

Оценку клиничко-экономической эффективности проводили с использованием метода фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» и фармакоэкономического моделирования.

### Анализ «затраты–эффективность»

Для сравниваемых РХТ туберкулеза рассчитывали соотношение «затраты–эффективность» с учетом затрат на купирование нежелательных побочных реакций (НПР) по формуле:

$$CER = C / Ef,$$

где CER – показатель эффективности затрат (англ. cost-effectiveness ratio); C – затраты на купирование НПР; Ef – эффективность лечения.

Поскольку более эффективным схемам лечения соответствовали более высокие прямые медицинские затраты, рассчитывали инкрементальные затраты при применении более дорогой методики лечения по формуле:

$$ICER = (C_1 - C_2) / (Ef_1 - Ef_2),$$

где ICER – показатель приращения эффективности затрат (англ. incremental cost-effectiveness ratio); C<sub>1</sub> и C<sub>2</sub> – затраты при использовании «нового» режима химиотерапии и ОБР соответственно; Ef<sub>1</sub> и Ef<sub>2</sub> – эффективность лечения при использовании «нового» режима химиотерапии и ОБР соответственно.

При оценке экономических затрат на лечение учитывали прямые медицинские и немедицинские затраты. К медицинским затратам относили затраты на фармакотерапию, врачебные манипуляции/операции, лабораторные и инструментальные исследования и иные терапевтические процедуры, оплату труда медицинских работников. В перечень немедицинских затрат включили затраты на питание, плату за использование медицинского оборудования, площадей и средств, оплату пребывания в стационаре, административные расходы.

Объем лабораторных, инструментальных и рентгенологических исследований определяли в соответствии с приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 [9], действующими клиническими рекомендациями по лечению больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ [3, 11, 13] и с учетом возникших НПР на терапию и/или наличия сопутствующей патологии [14–16].

Анализ не прямых затрат, не связанных непосредственно с терапией (доход, утраченный вследствие потери или снижения работоспособности, оплата больничного листа, расходы лиц, осуществляющих уход за больным, расходы социальных служб), не проводили, поскольку основной целью исследования являлся анализ затрат бюджетных учреждений здравоохранения.

Структуру расходов на противотуберкулезный стационар определяли на основании плана финансово-хозяйственной деятельности (ПФХД). Формирование ПФХД осуществляется в соответствии с требованиями приказа Минфина России от 31 августа 2018 г. № 186н [17].

Цены на лекарственные препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения и перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в т.ч. назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, утвержденные распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р [18], установлены на основании Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, публикуемом на официальном сайте Минздрава России [19].

Цены на лекарственные препараты, не вошедшие в перечень ЖНВЛП, и медицинские изделия определяли в соответствии с требованиями ст. 22 Федерального закона от 5 апреля 2013 г. № 44-ФЗ [20] и приказом Минздрава России от 15 мая 2020 г. № 450н [21].

При определении стоимости лекарственного препарата на курс лечения выполняли следующую последовательность действий:

- 1) определение суточной дозы препарата в соответствии с действующими клиническими рекомендациями;
- 2) определение числа суточных доз, содержащихся в упаковке препарата;
- 3) расчет стоимости суточной дозы препарата с учетом стоимости упаковки;
- 4) определение стоимости препарата на 1 нед, 1, 3, 6, 8, 9 и 12 мес лечения в соответствии с актуальными в период лечения рекомендациями.

Общую стоимость курса лечения определяли как сумму затрат на все лекарственные препараты, включенные в РХТ, с учетом ее продолжительности.

Стоимость медицинских услуг определяли по технологическим картам на каждую услугу (приказ Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н [22]) в соответствии с Порядками оказания медицинской помощи больным при различных нозологиях.

### Модель Маркова

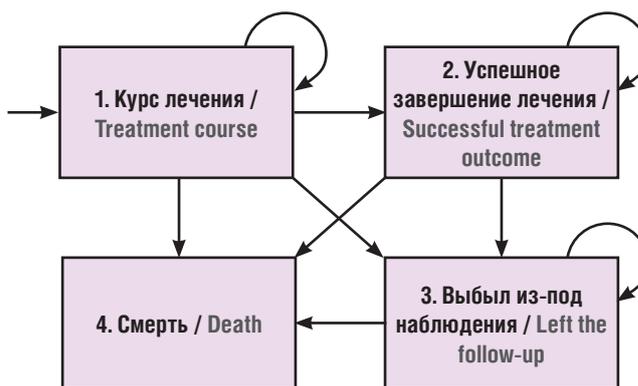
В процессе исследования разработана модель Маркова, являющаяся наиболее подходящим инструментом для описания длительного протекающего заболевания, когда возможно четкое определение состояний больного [4, 5, 23]. Скорости переходов из одного состояния в другое исходно считали неизвестными и оценивали по результатам клинических наблюдений в течение первых 2 лет исследования.

После завершения 2-летнего исследования эффективности ПТП оставалось некоторое количество больных, динамика лечения

которых может быть описана моделью состояний с уже полученными для данной выборки величинами вероятностей переходов. За моделируемый временной период в 2–10 лет все пациенты достигают конечных состояний, что позволяет получать надежную оценку эффективности РХТ. Продолжительность цикла составила 2 года.

Модель терапии туберкулеза описывает переходы между следующими состояниями (рис. 1):

- 1) пациент проходит курс лечения;
- 2) пациент успешно завершил терапию;
- 3) пациент утрачен для последующего наблюдения;
- 4) летальный исход.



**Рисунок 1.** Блок-схема модели лечения туберкулеза, используемой для оценки эффективности терапии. В прямоугольниках указаны состояния пациентов, прямые стрелки означают переход пациента из одного состояния в другое, круглые стрелки – что пациент остается в данном состоянии на следующий шаг по времени

**Figure 1.** Block diagram of the tuberculosis treatment model used to assess the effectiveness of therapy. Rectangles indicate patient states, straight arrows show patient transition from one state to another, round arrows indicate that the patient remains in this state for the next time step

Подобный набор состояний больных позволяет решить основную задачу – оценить эффективность РХТ.

В исходное состояние 1 попадают пациенты, получающие курс лечения. При успешном завершении лечения они переходят в состояние 2. Больные, которым требуется повторный курс лечения, снова попадают в состояние 1. Некоторая часть пациентов выбывает из-под наблюдения (состояние 3), часть умирает (состояние 4). Предполагается, что излечившиеся пациенты остаются в состоянии 2 до возможной смерти от иных причин, которая моделируется с использованием среднего по популяции коэффициента смертности.

Использование модели Маркова, которая описывает переходы пациента, получающего противотуберкулезную терапию, из одного состояния в другое, помогает смоделировать динамику состояния за пределами периода наблюдения. Моделирование лечения на увеличенном временном интервале позволяет учесть возможные рецидивы и эффективность повторных курсов лечения. Результатом является точная оценка относительной эффективности сравниваемых РХТ.

### Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ (протокол № 2 от 30 апреля 2016 г.). Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, заложенными в Хельсинкской декларации, принятой на XVII сессии Всемирной

ассоциации здравоохранения в 1964 г., и принципами надлежащей клинической практики. Перед включением в исследование у всех участников было получено добровольное информированное согласие.

### Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Excel 2013 (Microsoft, США). Применяли методы дескриптивной (описательной) статистики с расчетом 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

### Оценка исходов лечения / Evaluation of treatment outcomes

В таблице 1 приведены основные результаты оценки исходов противотуберкулезной терапии в основной и контрольной группах больных по окончании 24 мес. Так, доля пациентов с успешным исходом была достоверно выше в основной группе («новый» режим химиотерапии) и составила 68,4% по сравнению с 51,8%

в контрольной группе. Достоверные межгрупповые различия также отмечены по частоте летальных исходов (7,5% против 13,6%) и числу пациентов, прекративших лечение (9,5% против 22,8%).

Следует отметить неодинаковые результаты лечения в различных субпопуляциях пациентов (табл. 2). Для дальнейшего анализа больные были распределены в подгруппы: подгруппа пациентов с впервые выявленным заболеванием или с рецидивом заболевания (I группа диспансерного наблюдения,  $n=924$ ), подгруппа пациентов с хроническими формами туберкулеза, у которых химиотерапия, по сложившимся ранее представлениям, не является эффективной (II группа диспансерного наблюдения,  $n=248$ ), а также подгруппа пациентов с повторными курсами лечения, как правило, после неэффективного предыдущего курса или после досрочного прекращения терапии ( $n=215$ ). В рамках нашего исследования проведен анализ результатов лечения в первых двух подгруппах.

### Результаты моделирования / Modeling results

Для оценки влияния на итоговую эффективность РХТ использовали модель лечения туберкулеза с параметрами, указанными

Таблица 1. Результаты лечения пациентов в основной и контрольной группах (длительность курса – 2 года)

Table 1. Treatment results of patients in the main and control groups (course duration – 2 years)

Исход / Outcome	«Новый» режим / “New” regimen (n=294)		ОБР / OBR (n=1093)		p
	n (%)	95% ДИ / 95% CI	n (%)	95% ДИ / 95% CI	
Успешный курс терапии / Successful outcome	201 (68,4)	63,0–73,7	566 (51,8)	48,8–54,8	<0,05
Летальный исход / Lethal outcome	22 (7,5)	4,5–10,5	149 (13,6)	11,6–15,7	<0,05
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	43 (14,6)	10,6–18,7	129 (11,8)	9,9–13,7	>0,05
Прервал лечение или выбыл из-под наблюдения / Interrupted therapy or left the follow-up	28 (9,5)	6,2–12,9	249 (22,8)	20,2–25,3	<0,05

Примечание. ОБР – оптимизированный базисный режим; ДИ – доверительный интервал.

Note. OBR – optimized basic regimen; CI – confidence interval.

Таблица 2. Результаты лечения пациентов при использовании различных режимов химиотерапии (длительность курса – 2 года)

Table 2. Treatment outcomes in patients with different chemotherapy regimens (duration of course – 2 years)

Исход / Outcome	«Новый» режим / “New” regimen (n=294)		ОБР / OBR (n=1093)		p
	n (%)	95% ДИ / 95% CI	n (%)	95% ДИ / 95% CI	
<i>Пациенты с впервые выявленным заболеванием или рецидивом (I ГДН) / Patients with newly diagnosed disease or relapse (FUG I)</i>					
Успешный курс / Successful outcome	142 (78,9)	72,9–84,9	466 (62,6)	59,2–66,1	<0,05
Летальный исход / Lethal outcome	4 (2,2)	0,1–4,4	77 (10,4)	8,2–12,5	<0,05
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	17 (9,45)	5,1–13,8	68 (9,1)	7,1–11,2	>0,05
Прервал лечение или выбыл из-под наблюдения / Interrupted therapy or left the follow-up	17 (9,45)	5,1–13,8	133 (17,9)	15,1–20,6	<0,05
<b>Всего / Total</b>	<b>180 (100,0)</b>		<b>744 (100,0)</b>		
<i>Пациенты с хроническим течением туберкулеза (II Б ГДН) / Patients with a chronic course of tuberculosis (FUG IIB)</i>					
Успешный курс / Successful outcome	24 (37,5)	25,4–49,6	34 (18,5)	12,8–24,1	<0,05
Летальный исход / Lethal outcome	13 (20,3)	10,3–30,4	57 (31,0)	24,3–37,7	>0,05
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	21 (32,8)	21,1–44,5	41 (22,3)	24,3–37,7	>0,05
Прервал лечение или выбыл из-под наблюдения / Interrupted therapy or left the follow-up	6 (9,4)	2,1–16,7	52 (28,2)	21,7–34,8	<0,05
<b>Всего / Total</b>	<b>64 (100,00)</b>		<b>184 (100,0)</b>		

Примечание. ОБР – оптимизированный базисный режим; ДИ – доверительный интервал; ГДН – группа диспансерного наблюдения.

Note. OBR – optimized basic regimen; CI – confidence interval; FUG – follow-up group.

в таблицах 1 и 2. Расчеты по этой модели позволили определить изменения численности групп пациентов с различными исходами в интервале времени до 10 лет от начала исследования.

На основании данных в таблицах 1 и 2 получены оценки вероятностей переходов их из одного состояния в другое в модели лечения туберкулеза, представленные в **таблице 3**.

В **таблице 4** приведены результаты моделирования исходов для двух рассматриваемых РХТ во временном интервале от 2 до 10 лет. При сопоставлении вклада временных периодов 2–4, 4–6, 6–8 и 8–10 лет в оценку эффективности РХТ сравнивали распределение исходов в основной и контрольной группах пациентов в интервале 0–2 года с результатами моделирования на интервалах от 2 до 10 лет.

В **таблице 5** отражено распределение исходов лечения больных в основной и контрольной группах в процентах к исходной численности соответствующих групп. По результатам моделирования повторных курсов лечения продемонстрировано, что полностью исчерпываются переходы в «неудачное лечение», нарастает доля «летального исхода», в основном за счет естественной смертности по причинам, не связанным с туберкулезом.

Важным результатом моделирования является уточнение процентной доли исхода «успешное лечение» на интервале 2–4 года: в группе «нового» РХТ – на 8,1%, в группе ОБР – на 4,6%. Применение разработанной модели лечения туберкулеза позволило уточнить оценки абсолютной и относительной эффективности сравниваемых РХТ.

**Таблица 3.** Результаты моделирования исходов лечения на интервале 2–10 лет (значения параметров модели, описывающей данные)

**Table 3.** Simulation results of treatment outcomes at 2–10 years (values of model parameters describing the data)

Параметр / Parameter	Группа / Group	Значение / Value
<i>Все больные / All patients</i>		
Вероятность успешного завершения лечения / Possibility of successful outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,6840
	ОБР / OBR	0,5180
Вероятность неуспешного лечения / Possibility of unsuccessful outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,1460
	ОБР / OBR	0,1180
Вероятность летального исхода / Possibility of lethal outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,0750
	ОБР / OBR	0,1360
Вероятность потери для наблюдения / Possibility of follow-up withdrawal	«Новый» режим / “New” regimen	0,0950
	ОБР / OBR	0,2280
Вероятность смерти после выздоровления* / Possibility of death after recovery*	Обе группы / Both groups	0,0300
<i>Пациенты с впервые выявленным заболеванием или рецидивом (I ГДН) / Patients with newly diagnosed disease or relapse (FUG I)</i>		
Вероятность успешного завершения лечения / Possibility of successful outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,7890
	ОБР / OBR	0,6260
Вероятность неуспешного лечения / Possibility of unsuccessful outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,0945
	ОБР / OBR	0,0910
Вероятность летального исхода / Possibility of lethal outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,0220
	ОБР / OBR	0,1040
Вероятность потери для наблюдения / Possibility of follow-up withdrawal	«Новый» режим / “New” regimen	0,0945
	ОБР / OBR	0,1790
Вероятность смерти после выздоровления* / Possibility of death after recovery*	Обе группы / Both groups	0,0300
<i>Пациенты с хроническим течением туберкулеза (II Б ГДН) / Patients with a chronic course of tuberculosis (FUG IIB)</i>		
Вероятность успешного завершения лечения / Possibility of successful outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,3750
	ОБР / OBR	0,1850
Вероятность неуспешного лечения / Possibility of unsuccessful outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,3280
	ОБР / OBR	0,2230
Вероятность летального исхода / Possibility of lethal outcome	«Новый» режим / “New” regimen	0,2030
	ОБР / OBR	0,3100
Вероятность потери для наблюдения / Possibility of follow-up withdrawal	«Новый» режим / “New” regimen	0,0940
	ОБР / OBR	0,2820
Вероятность смерти после выздоровления* / Possibility of death after recovery*	Обе группы / Both groups	0,0300

**Примечание.** ОБР – оптимизированный базисный режим; ГДН – группа диспансерного наблюдения. \* Оценка по таблице смертности населения России для 2014 календарного года [24].

**Note.** OBR – optimized baseline regimen; FUG – follow-up group. \* Estimated according to the Russian population mortality table for calendar year 2014 [24].

Таблица 4. Результаты лечения пациентов при различных режимах химиотерапии (длительность курса – 2 года), n

Table 4. Patient outcomes with different chemotherapy regimens (duration of course – 2 years), n

Исход / Outcome	«Новый» режим / “New” regimen					ОБР / OBR				
	2 года / 2 years	4 года / 4 years	6 лет / 6 years	8 лет / 8 years	10 лет / 10 years	2 года / 2 years	4 года / 4 years	6 лет / 6 years	8 лет / 8 years	10 лет / 10 years
<i>Все больные / All patients</i>										
Успешный курс / Successful outcome	201	225	222	216	210	566	616	605	588	570
Летальный исход* / Lethal outcome*	22	10 (32)	6 (38)	8 (46)	7 (53)	149	42 (191)	29 (220)	27 (247)	25 (272)
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	43	6	1	0	0	129	15	2	0	0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	28	31	33	32	31	249	271	266	258	251
<b>Всего / Total</b>	<b>294</b>	<b>272</b>	<b>262</b>	<b>256</b>	<b>248</b>	<b>1093</b>	<b>944</b>	<b>902</b>	<b>873</b>	<b>846</b>
<i>Пациенты с впервые выявленным заболеванием или рецидивом (I ГДУ) / Patients with newly diagnosed disease or relapse (FUG I)</i>										
Успешный курс / Successful outcome	142	151	148	144	139	466	494	483	469	455
Летальный исход* / Lethal outcome*	4	5 (9)	5 (14)	5 (19)	5 (24)	77	25 (102)	20 (122)	19 (141)	18 (159)
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	17	2	0	0	0	68	6	1	0	0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	17	18	18	17	17	133	142	138	134	130
<b>Всего / Total</b>	<b>180</b>	<b>176</b>	<b>171</b>	<b>166</b>	<b>161</b>	<b>744</b>	<b>667</b>	<b>642</b>	<b>622</b>	<b>603</b>
<i>Пациенты с хроническим течением туберкулеза (IIБ ГДУ) / Patients with a chronic course of tuberculosis (FUG IIB)</i>										
Успешный курс / Successful outcome	24	31	33	33	32	34	41	41	40	39
Летальный исход* / Lethal outcome*	13	5 (18)	3 (21)	2 (23)	1 (24)	57	15(72)	6 (78)	4 (82)	3(86)
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	21	7	2	0	0	41	9	2	0	0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	6	8	8	8	8	52	62	63	62	60
<b>Всего / Total</b>	<b>64</b>	<b>51</b>	<b>46</b>	<b>43</b>	<b>41</b>	<b>184</b>	<b>127</b>	<b>112</b>	<b>106</b>	<b>102</b>

**Примечание.** ОБР – оптимизированный базисный режим; ГДУ – группа диспансерного наблюдения. Данные для периодов 4, 6, 8 и 10 лет получены с помощью модели лечения туберкулеза. \* При описании летальных исходов указано число таких исходов за моделируемый 2-летний период, а в скобках – накопленная сумма за прошедшее время исследования.

**Note.** OBR – optimized baseline regimen; FUG – follow-up group. Data for follow-up periods of 4, 6, 8, and 10 years were obtained using the tuberculosis treatment model. \* When describing lethal outcomes, the number of such outcomes over the modeled 2-year period is given, and in parentheses, the cumulative sum over the past study period.

Таким образом, использование марковской модели динамики состояния пациентов позволило получить оценку относительной эффективности новых РХТ по сравнению с ОБР. Из **таблицы 6** видно, что применение «новых» РХТ приводит к существенному увеличению доли исхода «успешное лечение» (на 16,1–29,8% у различных групп больных и в различные сроки), снижению летальности (на 6,1–11,0%) и доли пациентов, прервавших лечение (на 8,0–21,8%). Таким образом, менее эффективный ОБР химиотерапии потребует в долгосрочной перспективе более высоких затрат на 1 успешный курс лечения по сравнению с «новыми» РХТ.

### Результаты анализа «затраты-эффективность» / Results of cost-effectiveness analysis

В качестве показателя эффективности использовали стоимость успешного лечения. В течение первого 2-летнего цикла

общие затраты на лечение пациентов, получавших ОБР химиотерапии, составили 465 195 216,70 руб., а пациентов, получавших «новый» РХТ, – 311 196 924,36 руб. Затраты на лечение 100 больных оценены в 42 561 319,00 руб. при использовании ОБР и в 105 849 294,00 руб. при назначении «новых» РХТ.

На основании этих данных и доли эффективных курсов лечения были определены CER и ICER для объединенных групп и для отдельных подгрупп. Для впервые выявленных больных и рецидивов стоимость излечения 1 пациента составила 679 893,27 руб. при применении ОБР и 1 341 562,66 руб. при использовании «нового» РХТ. Затраты на успешное лечение 1 больного с хроническим течением туберкулеза составили 2 300 611,84 руб. и 2 822 647,84 руб. соответственно.

Определение стоимости 1 случая эффективного лечения за период времени, охватываемый разработанной моделью

**Таблица 5.** Распределение исходов лечения у пациентов, получавших различные режимы химиотерапии (в процентах от исходной численности соответствующих групп пациентов)

**Table 5.** Distribution of treatment outcomes in patients who received different chemotherapy regimens (as a percentage of the baseline number of the respective patient groups)

Исход / Outcome	«Новый» режим / "New" regimen					ОБР / OBR				
	2 года / 2 years	4 года / 4 years	6 лет / 6 years	8 лет / 8 years	10 лет / 10 years	2 года / 2 years	4 года / 4 years	6 лет / 6 years	8 лет / 8 years	10 лет / 10 years
<i>Все больные / All patients</i>										
Успешный курс / Successful outcome	68,4	76,5	75,5	73,5	71,4	51,8	56,4	55,4	53,8	52,1
Летальный исход / Lethal outcome	7,5	10,9	12,9	15,6	18,0	13,6	17,5	20,1	22,6	24,9
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	14,6	2,0	0,3	0,0	0,0	11,8	1,4	0,2	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	9,5	10,6	11,3	10,9	10,6	22,8	24,8	24,4	23,6	23,0
<b>Всего / Total</b>	<b>100,0</b>					<b>100,0</b>				
<i>Пациенты с впервые выявленным заболеванием или рецидивом (I ГДН) / Patients with newly diagnosed disease or relapse (FUG I)</i>										
Успешный курс / Successful outcome	78,9	84,0	82,0	80,0	77,2	62,6	66,4	64,9	63,0	61,2
Летальный исход / Lethal outcome	2,2	5,0	8,0	10,6	13,3	10,4	13,7	16,4	19,0	21,4
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	9,45	1,0	0,0	0,0	0,0	9,1	0,8	0,15	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	9,45	10,0	10,0	9,4	9,5	17,9	19,1	18,6	18,0	17,5
<b>Всего / Total</b>	<b>100,0</b>					<b>100,0</b>				
<i>Пациенты с хроническим течением туберкулеза (IIБ ГДН) / Patients with a chronic course of tuberculosis (FUG IIB)</i>										
Успешный курс / Successful outcome	37,5	48,4	51,5	51,5	50,0	18,5	22,3	22,3	21,7	21,1
Летальный исход / Lethal outcome	20,3	28,1	33,0	36,0	37,5	31,0	39,1	42,4	44,6	46,5
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	32,8	11,0	3,0	0,0	0,0	22,3	4,9	1,0	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	9,4	12,5	12,5	12,5	12,5	28,2	33,7	34,3	33,7	32,4
<b>Всего / Total</b>	<b>100,0</b>					<b>100,0</b>				

**Примечание.** ОБР – оптимизированный базисный режим; ГДН – группа диспансерного наблюдения.

**Note.** OBR – optimized baseline regimen; FUG – follow-up group.

лечения, осуществляли путем деления стоимости курса на число успешных курсов. Таким образом, в стоимости успешного лечения учитываются расходы на неуспешные курсы лечения (табл. 7). Затраты на ПТП при применении «нового» РХТ у пациентов с хроническим течением туберкулеза на 1 случай успешного лечения начинают снижаться с 4-го года наблюдения, что подтверждает более высокую клинико-экономическую эффективность использования этого РХТ у данной группы больных. Применение модели Маркова позволило получить эти результаты, масштабируя данные 2-летнего клинического исследования на 4–10 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

С начала 2000-х гг. в России проведен ряд фармакоэкономических исследований в области фтизиатрии<sup>1</sup> [25–27]. Рекомендуется при выполнении клинико-экономических исследований применения новых ПТП учитывать затраты на все лекарственные препараты в рамках РХТ [25, 28]. Как правило, включение новых ПТП в РХТ для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ сопровождается увеличением общих затрат. В то же время продемонстрировано, что назначение РХТ, включающих новые высокозатратные и высокоэффективные препараты (моксифлоксацин, линезолид

<sup>1</sup> Докторова Н.П. Клинико-экономическая эффективность лечения молодых больных инфильтративных деструктивным туберкулезом легких с разной степенью социальной адаптации. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. Бат Н.М. Теоретические основы формирования системы управления на региональном уровне качеством лекарственной помощи больным туберкулезом. Дис. ... д-ра фарм. наук. Пенза; 2009. Котельникова И.Г. Фармакоэкономические аспекты оптимизации использования противотуберкулезных лекарственных препаратов в условиях стационара. Дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2003.

Таблица 6. Разница в частоте исходов лечения между группами «нового» и оптимизированного базисного режимов химиотерапии, %

Table 6. Difference in the rate of treatment outcomes between the "new" and optimized baseline chemotherapy regimens in groups, %

Исход / Outcome	Разница / Difference				
	2 года / 2 years	4 года / 4 years	6 лет / 6 years	8 лет / 8 years	10 лет / 10 years
<i>Все больные / All patients</i>					
Успешный курс / Successful outcome	+16,6	+20,1	+20,1	+19,7	+19,3
Летальный исход / Lethal outcome	-6,1	-6,6	-7,2	-7,0	-6,9
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	+2,6	+0,6	+0,1	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	-13,3	-14,4	-13,1	-12,7	-12,4
<i>Пациенты с впервые выявленным заболеванием или рецидивом (I ГДН) / Patients with newly diagnosed disease or relapse (FUG I)</i>					
Успешный курс / Successful outcome	+16,3	+17,6	+17,1	+17,0	+16,1
Летальный исход / Lethal outcome	-8,2	-8,7	-8,4	-8,5	-8,1
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	+0,4	+0,2	-0,2	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	-8,4	-9,1	-8,6	-8,6	-8,0
<i>Пациенты с хроническим течением туберкулеза (IIБ ГДН) / Patients with a chronic course of tuberculosis (FUG IIB)</i>					
Успешный курс / Successful outcome	+19,0	+26,1	+29,2	+29,8	+28,9
Летальный исход / Lethal outcome	-10,7	-11,0	-9,4	-8,6	-9,0
Неудачное лечение / Unsuccessful outcome	+10,5	+6,1	+2,0	0,0	0,0
Выбыл из-под наблюдения / Left the follow-up	-18,8	-21,2	-21,8	-21,2	-19,9

Примечание. ГДН – группа диспансерного наблюдения.

Note. FUG – follow-up group.

Таблица 7. Результаты анализа «затраты–эффективность» на основании марковской модели лечения туберкулеза

Table 7. Results of the cost-effectiveness analysis based on the Markov model of tuberculosis treatment

Период / Period	Цена успешного курса лечения, руб. / The cost of a successful course of treatment, rub.	
	«Новый» режим / "New" regimen	ОБР / OBR
<i>Все больные / All patients</i>		
2 года / 2 years	1 547 504,30	821 647,08
4 года / 4 years	1 383 650,90	755 302,91
6 лет / 6 years	1 401 977,40	768 948,85
8 лет / 8 years	1 440 126,45	791 102,58
10 лет / 10 years	1 482 483,11	816 915,91
<i>Пациенты с впервые выявленным заболеванием или рецидивом (I ГДН) / Patients with newly diagnosed disease or relapse (FUG I)</i>		
2 года / 2 years	1 341 562,66	679 769,80
4 года / 4 years	1 260 110,64	644 751,36
6 лет / 6 years	1 290 845,05	654 670,62
8 лет / 8 years	1 323 116,18	675 453,81
10 лет / 10 years	1 371 104,84	696 015,03
<i>Пациенты с хроническим течением туберкулеза (IIБ ГДН) / Patients with a chronic course of tuberculosis (FUG IIB)</i>		
2 года / 2 years	2 822 647,84	2 300 611,84
4 года / 4 years	2 186 968,88	1 908 579,33
6 лет / 6 years	2 055 326,10	1 908 579,33
8 лет / 8 years	2 055 326,10	1 961 351,11
10 лет / 10 years	2 116 985,88	2 017 124,12

Примечание. ОБР – оптимизированный базисный режим; ГДН – группа диспансерного наблюдения.

Note. OBR – optimized baseline regimen; FUG – follow-up group.

и бедаквилин) в комбинациях с другими ПТП, подобранными с учетом резистентности возбудителя, сопряжено со значительным экономическим эффектом [27].

И.А. Васильева и др. оценивали эффективность и стоимость лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, проходивших лечение в ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». Сравнивались четыре схемы терапии, в которых к базовой схеме «пиразинамид + канамицин/амикацин + циклосерин/протионамид/теризидон + аминосалициловая кислота» добавлялась схема «офлоксацин, моксифлоксацин + амоксициллин/кларитромицин, моксифлоксацин + линезолид» или «моксифлоксацин/левофлоксацин + линезолид + бедаквилин». При сравнении на моделях финансовых затрат и потерь за 5-летний период лечения установлено, что с позиции клинико-экономической оценки более целесообразно применение схем химиотерапии с включением моксифлоксацина, линезолида и бедаквилина, позволяющих получить к концу периода экономию от 46,3% до 65,3% бюджета в сравнении с использованием схем химиотерапии, включающих другие препараты [29].

В ряде исследований проведена клинико-экономическая оценка целесообразности организационных мероприятий в области лечения туберкулеза. Показано, что сокращение продолжительности пребывания в стационаре позволяет снизить затраты и таким образом повысить доступность терапии [30], а стандартизация этапов оказания медицинской помощи больным туберкулезом способствует сокращению общих издержек [31].

Анализ «затраты–эффективность», проведенный в Германии [32] и Италии [33], продемонстрировал, что дополнительная эффективность новых ПТП может составлять от 16 до 87 тыс. евро. В исследовании в Великобритании [34] добавление бедаквилина к базовому РХТ приводило к уменьшению общих затрат в сочетании с увеличением показателя лет жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life year, QALY). В симуляционном исследовании показано, что применение РХТ с бедаквилином

позволяет увеличить на 1/3 количество излеченных от туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя и сократить общие затраты, включающие расходы на закупку ПТП, стационарное лечение и купирование нежелательных реакций на терапию, по сравнению с РХТ на основе ПТП для парентерального применения [35].

Данные, полученные в рамках настоящего исследования, также демонстрируют клинико-экономическую целесообразность применения эффективных схем с новыми и более дорогими препаратами, несмотря на более высокую стоимость первичного курса лечения. По результатам анализа «затраты–эффективность», применение «новых» РХТ наиболее экономически оправданно у больных с ШЛУ МБТ с повторными курсами лечения (ICER 24 530,20 руб. и 21 526,50 руб. на 1 больного). По данным моделирования динамики состояния пациентов в интервале от 2 до 10 лет от начала лечения использование «новых» РХТ по сравнению с ОБР обеспечивает существенное увеличение доли успешного лечения (на 16,1–29,8% у различных групп больных и в различные сроки), снижение летальности (на 6,1–11,0%) и доли пациентов, прервавших лечение (на 8,0–21,8%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Таким образом, применение модели динамики состояния пациентов позволило уточнить оценку эффективности сравниваемых режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Показано, что «новый» РХТ обеспечивает существенное увеличение доли успеха лечения, снижение летальности и доли прервавших лечение. Стоимость эффективно использованных ПТП в случае применения «нового» РХТ у больных с хроническим течением туберкулеза на 1 случай успешного лечения начинает снижаться с 4-го года наблюдения, что подтверждает более высокую экономическую эффективность этого режима в данной группе больных.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (дата обращения 19.02.2023).
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
3. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2) (дата обращения 19.02.2023).
4. Кельберт М.Я., Сухов Ю.М. Вероятность и статистика в примерах и задачах. Том 2. Марковские цепи как отправная точка теории случайных процессов и их приложения М.: МЦНМО; 2009: 561 с.
5. Sonnenberg F.A., Beck J.R. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993; 13 (4): 322–38. <https://doi.org/10.1177/0272989X9301300409>.
6. Всемирная организация здравоохранения. Лечение туберкулеза: рекомендации. 4-е изд. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789244547830\\_rus.pdf?sequence=2](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789244547830_rus.pdf?sequence=2) (дата обращения 19.02.2023).
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529> (дата обращения 19.02.2023).
8. Всемирная организация здравоохранения. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множе-

9. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (дата обращения 19.02.2023).
10. Приказ Минздрава России от 13.02.2004 № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза». URL: <https://base.garant.ru/12134728/> (дата обращения 19.02.2023).
11. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 3-е изд. URL: [https://iopd.ru/sites/default/files/pdf/Fed\\_CR\\_MLU\\_ShLU-2015.pdf](https://iopd.ru/sites/default/files/pdf/Fed_CR_MLU_ShLU-2015.pdf) (дата обращения 19.02.2023).
12. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А. и др. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (5): 28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
13. Приказ Минздрава России от 23.03.2003 № 109 «О совершен-

- ствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение 6. Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом. URL: <https://base.garant.ru/4179360/7dede6ac8f25be619ed07c17ed1c62c9/> (дата обращения 19.02.2023).
14. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (6): 22–9. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29>.
15. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (1): 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
16. Родина О.В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2021; 1: 77–91.
17. Приказ Минфина России от 31.08.2018 № 186н «О требованиях к составлению и утверждению плана финансово-хозяйственной деятельности государственного (муниципального) учреждения» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/72078274/> (дата обращения 19.02.2023).
18. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/) (дата обращения 19.02.2023).
19. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. URL: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcnen/visual> (дата обращения 19.02.2023).
20. Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». URL: <https://base.garant.ru/70353464/> (дата обращения 19.02.2023).
21. Приказ Минздрава России от 15.05.2020 № 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». URL: <https://base.garant.ru/74530562/> (дата обращения 19.02.2023).
22. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг». URL: <https://base.garant.ru/71805302/> (дата обращения 19.02.2023).
23. Beck J.R., Pauker S.G. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making*. 1983; 3 (4): 419–58. <https://doi.org/10.1177/0272989X8300300403>.
24. Институт демографии НИУ ВШЭ имени А.Г. Вишневецкого. Таблица смертности населения России для календарного года 2014. URL: [http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus\\_lt.php?year=56](http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=56) (дата обращения 19.02.2023).
25. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (2): 235–48. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>.
26. Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Фармакоэкономика во фтизиатрии: возможности и перспективы. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 89 (2): 8–14.
27. Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Салина Т.Ю. и др. Опыт клинической и экономической оценки лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 90 (5): 48–55.
28. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Фармакоэкономика туберкулеза: методологические особенности проведения исследований. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014; 2 (4): 10–3. <https://doi.org/10.30809/phe.4.2014.6>.
29. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Рудакова А.В. и др. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (6): 7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
30. Loveday M., Wallengren K., Reddy T., et al. MDR-TB patients in KwaZulu-Natal, South Africa: cost-effectiveness of 5 models of care. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0196003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196003>.
31. Tupasi T.E., Gupta R., Quelapio M.I., et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med*. 2006; 3 (9): e352. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030352>.
32. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17: 182. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2118-2>.
33. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A., et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *J Mark Access Heal Policy*. 2017; 5 (1): 1283105. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1283105>.
34. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R., et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120763>.
35. Ionescu A.M., Agnarson A.M., Kambili C., et al. Bedaquiline-versus injectable-containing drug-resistant tuberculosis regimens: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018; 18 (6): 677–89. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1507821>.

## REFERENCES:

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (accessed 19.02.2023).
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Tuberculosis in adults. Clinical guidelines. 2022. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2) (in Russ.) (accessed 19.03.2023).
- Kelbert M.Ya., Sukhov Yu.M. Probability and statistics in examples

- and problems. Vol. 2. Markov chains as a starting point for the theory of stochastic processes and its applications Moscow: MTsNMO; 2009: 561 pp. (in Russ.).
- Sonnenberg F.A., Beck J.R. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993; 13 (4): 322–38. <https://doi.org/10.1177/0272989X9301300409>.
  - Treatment of tuberculosis: guidelines. 4<sup>th</sup> ed. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44165> (accessed 19.02.2023).
  - World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529> (accessed 19.02.2023).

8. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.18> (accessed 19.02.2023).
9. Order of the Ministry of Health of the RF of 29.12.2014 No. 951 "On approval of methodological recommendations for improving the diagnosis and treatment of tuberculosis of the respiratory system". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
10. Order of the Ministry of Health of the RF of 13.02.2004 No. 50 "On the introduction of accounting and reporting documentation for tuberculosis monitoring". Available at: <https://base.garant.ru/12134728/> (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
11. Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multidrug and extensively drug-resistant respiratory tuberculosis. 3<sup>rd</sup> ed. Available at: [https://iopd.ru/sites/default/files/pdf/Fed\\_CR\\_MLU\\_ShLU-2015.pdf](https://iopd.ru/sites/default/files/pdf/Fed_CR_MLU_ShLU-2015.pdf) (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
12. Borisov S.E., Filipov A.V., Ivanova D.A., et al. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (5): 28–42 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
13. Order of the Ministry of Health of the RF of 23.03.2003 No. 109 "On improving anti-tuberculosis measures in the Russian Federation". Appendix 6. Instruction for chemotherapy of tuberculosis patients. Available at: <https://base.garant.ru/4179360/7dede6ac8f25be619ed07c17ed1c62c9/> (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
14. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95 (6): 22–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29>.
15. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., et al. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (1): 5–15 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
16. Rodina O.V. Adverse events of chemotherapy in tuberculosis with multidrug resistant mycobacteria. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya / Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2021; (1): 77–91 (in Russ.).
17. Order of the Ministry of Finance of the RF of 31.08.2018 No. 186n "On the requirements for the preparation and approval of the financial and economic activity plan of a state (municipal) institution" (with amendments and additions). Available at: <https://base.garant.ru/72078274/> (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
18. Decree of the Government of the RF of 12.10.2019 No. 2406-r "On approval of the list of vital and essential medicines, as well as lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed for medical care". Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/) (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
19. The State Register of manufacturers' maximum selling prices for medicines included in the list of vital and essential medicines. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelny-hotpusknyhcn/visual> (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
20. Federal Law of 05.04.2013 No. 44-FZ "On the contract system in the field of procurement of goods, works, services for state and municipal needs". Available at: <https://base.garant.ru/70353464/> (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
21. Order of the Ministry of Health of the RF of 15.05.2020 No. 450n "On approval of the procedure for determining the initial (maximum) price of the contract, the price of the contract concluded with the sole supplier (contractor), and the initial price of a unit of goods, work, services in the procurement of medical devices". Available at: <https://base.garant.ru/74530562/> (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
22. Order of the Ministry of Health of the RF of 13.10.2017 No. 804n "On approval of the nomenclature of medical services". Available at: <https://base.garant.ru/71805302/> (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
23. Beck J.R., Pauker S.G. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making*. 1983; 3 (4): 419–58. <https://doi.org/10.1177/0272989X8300300403>.
24. Vishnevsky Institute of Demography, Higher School of Economics. Table of mortality of the Russian population for 2014 calendar year. Available at: [http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus\\_lt.php?year=56](http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=56) (in Russ.) (accessed 19.02.2023).
25. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 235–48 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>.
26. Parolina L.E., Morozova T.I., Doktorova N.P. Pharmacoconomics in phthysiology: opportunities and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012; 89 (2): 8–14 (in Russ.).
27. Parolina L.E., Morozova T.I., Salina T.Yu., et al. Experience in clinical and economic evaluation of the treatment of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013; 90 (5): 48–55 (in Russ.).
28. Yagudina R.I., Sorokovikov I.V. Pharmacoconomics of tuberculosis: the methodological aspects of studies. *Pharmacoconomics: Theory and Practice*. 2014; 2 (4): 10–3 (in Russ.). <https://doi.org/10.30809/phe.4.2014.6>.
29. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V., et al. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96 (6): 7–14 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
30. Loveday M., Wallengren K., Reddy T., et al. MDR-TB patients in KwaZulu-Natal, South Africa: cost-effectiveness of 5 models of care. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0196003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196003>.
31. Tupasi T.E., Gupta R., Quelapio M.I., et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med*. 2006; 3 (9): e352. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030352>.
32. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17: 182. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2118-2>.
33. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A., et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *J Mark Access Heal Policy*. 2017; 5 (1): 1283105. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1283105>.
34. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R., et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120763>.
35. Ionescu A.M., Agnarson A.M., Kambili C., et al. Bedaquiline-versus injectable-containing drug-resistant tuberculosis regimens: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018; 18 (6): 677–89. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1507821>.

**Сведения об авторах**

*Николенко Николай Юрьевич* – научный сотрудник Научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1071-2680>; РИНЦ SPIN-код: 5011-4166. E-mail: [nynikolenko@me.com](mailto:nynikolenko@me.com).

*Кудлай Дмитрий Анатольевич* – д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; Scopus Author ID: 57201653374; РИНЦ SPIN-код: 4129-7880.

*Борисов Сергей Евгеньевич* – д.м.н., заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7423-5433>; WoS ResearcherID: A-6055-2016; Scopus Author ID: 7103210154; РИНЦ SPIN-код: 7158-1758.

*Санникова Татьяна Евгеньевна* – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник Института вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7416-0195>; Scopus Author ID: 6506325780; РИНЦ SPIN-код: 5374-8600.

*Докторова Наталья Петровна* – к.м.н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>; Scopus Author ID: 21733662400; РИНЦ SPIN-код: 5791-6542.

**About the authors**

*Nikolay Yu. Nikolenko* – MD, Researcher, Scientific and Clinical Department, Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1071-2680>; RSCI SPIN-code: 5011-4166. E-mail: [nynikolenko@me.com](mailto:nynikolenko@me.com).

*Dmitry A. Kudlay* – Dr. Med. Sc., Corresponding Member of RAS, Professor, Chair of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Sechenov University; Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; Scopus Author ID: 57201653374; RSCI SPIN-code: 4129-7880.

*Sergey E. Borisov* – Dr. Med. Sc., Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7423-5433>; WoS ResearcherID: A-6055-2016; Scopus Author ID: 7103210154; RSCI SPIN-code: 7158-1758.

*Tatiana E. Sannikova* – PhD (Phys. Math.), Senior Researcher, Marchuk Institute of Numerical Mathematics, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7416-0195>; Scopus Author ID: 6506325780; RSCI SPIN-code: 5374-8600.

*Natalia P. Doktorova* – MD, PhD, Researcher, Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Combined Infections, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>; Scopus Author ID: 21733662400; RSCI SPIN-code: 5791-6542.