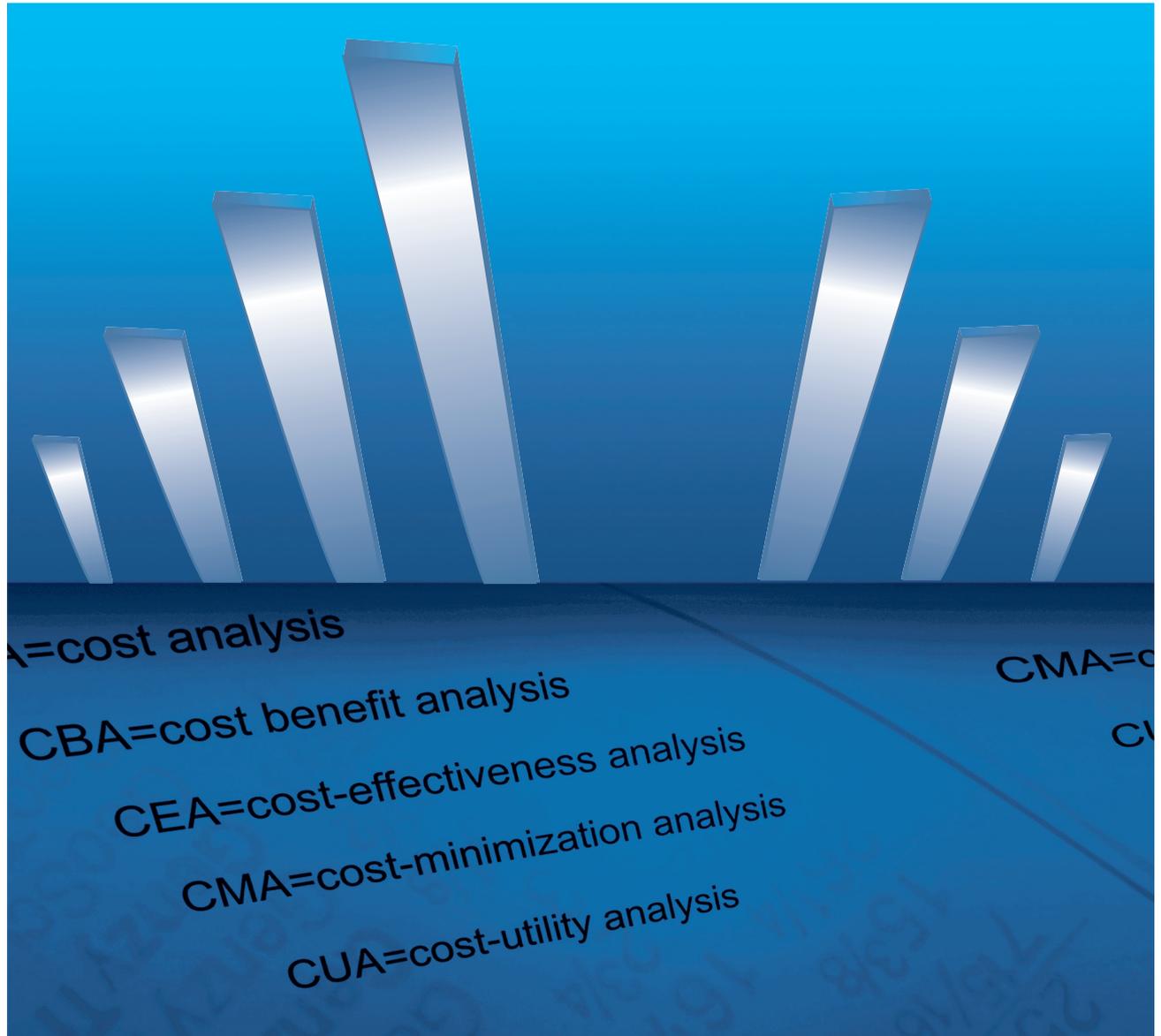


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2018 Vol. 11 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике
- Обзор мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания

№1 Том 11
2018

Редакционная коллегия

Главный редактор:
Омельяновский Виталий Владимирович
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора:
Авксентьева Мария Владимировна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия:
Акимкин Василий Геннадьевич
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Бицадзе Виктория Омаровна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Брико Николай Иванович
акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Бурбелло Александра Тимофеевна
д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Гайковая Лариса Борисовна
д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Громова Ольга Алексеевна
д.м.н., проф. (Иваново, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Дятлов Иван Алексеевич
акад. РАН, д.м.н., проф. (Оболensk, Россия)

Загородникова Ксения Александровна
к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Захарова Ирина Николаевна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Инаки Гутierrez-Ибарлуза
к.м.н. (Витория-Гастейс, Испания)

Исаков Василий Андреевич
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Карпов Олег Ильич
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Козлов Роман Сергеевич
д.м.н., проф. (Смоленск, Россия)

Костюк Александр Владимирович
к.м.н., проф. (Астана, Казахстан)

Макацария Александр Давидович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Малаев Михаил Георгиевич
к.м.н. (Москва, Россия)

Марк Конноли
к.м.н. (Северная Каролина, США)

Морозова Татьяна Евгеньевна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Мусина Нурия Загитовна
к.м.н. (Москва, Россия)

Огородова Людмила Михайловна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Плавинский Святослав Леонидович
д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Рачина Светлана Анатольевна
д.м.н. (Смоленск, Россия)

Ростова Наталья Борисовна
проф. (Пермь, Россия)

Симбирцев Андрей Семенович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштунов Андрей Алексеевич
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Терентьев Александр Александрович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Харит Сусанна Михайловна
д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Хохлов Александр Леонидович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Ярославль, Россия)

Издатель: ООО «Ирбис»

Член Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)

Тел. +7 (495) 649-54-95

Адрес редакции:

125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80 корп. 66

www.pharmacoeconomics.ru

e-mail: info@irbis-1.ru

Специализированное издание для специалистов здравоохранения

Тираж 2000

Зарегистрирован в Государственном Комитете

Российской Федерации по печати

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-32713

ISSN 2070-4909

Включен в Перечень ведущих рецензируемых

научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в базу Российского индекса научного

цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются

на интернет-сайте Российской универсальной научной

электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru

Журнал реферирован Всероссийским институтом научной

и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН);

сведения о журнале ежегодно публикуются

в международной справочной системе по периодическим

и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory"

Включен в международную базу "EBSCO"

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.

Перепечатка материалов номера

без письменного разрешения редакции запрещена.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации,

опубликованной в рекламных материалах.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов статей.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 42342

Информация о подписке: тел. (495) 680-90-88,

(495) 680-89-87, e-mail: public@akc.ru

Содержание:

Оригинальные статьи

3 Виллом И. А., Андреев Б. В., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е.
Фармакоэкономическая оценка использования антипсихотических
лекарственных средств на амбулаторном этапе терапии шизофрении

19 Курьлев А. А., Андреев Б. В., Колбин А. С., Лиманкин О. В.
Генотипирование CYP2D6 в практике психиатрического стационара –
фармакоэкономические аспекты

27 Гомон Ю. М., Арепьева М. А., Балыкина Ю. Е., Колбин А. С., Курьлев А. А.,
Проскурин М. А., Сидоренко С. В.
Прогнозирование резистентности: от математического моделирования
к фармакоэкономике

37 Жукова О. В., Руина О. В., Хазов М. В., Романов С. В.
Антимикробная терапия внебольничной пневмонии в реальной
клинической практике стационара (клинические и экономические
аспекты)

Зарубежный опыт

45 Лукьянцева Д. В., Сухоруких О. А., Омельяновский В. В.
Обзор мирового опыта разработки показателей оценки качества
медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания

50 Кирсанова О. В., Омельяновский В. В.
Анализ проблемы регулирования доступа к биосимилярам и пути
решения

Методология

56 Ватолин В. М., Сухоруких О. А., Галеева Ж. А., Лукьянцева Д. В.,
Бузуверова О. О., Кирсанова О. В., Муртазина Э. М., Илюхин Д. Г.,
Шубина Л. С.
Анализ данных о методиках клинической оценки, указанных
в клинических рекомендациях, размещенных на информационном
ресурсе Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций»

Обзор литературы

64 Трунова К. А.
Пресепсин как маркер сепсиса

Editorial board

The editor-in-chief
Omelyanovsky V.V.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Deputy
editor-in-chief
Avksenteva M.V.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Members of editorial board
Akimkin V.G.
Ass. Member of RAS, MD, PhD

Bitsadze V.O.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Briko N.I.
Acad. of RAS, MD, PhD

Burbello A.T.
MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg, Russia)

Drapkina O.M.
Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Dyatlov I.A.
Acad. of RAS, MD, PhD, Prof. (Obolensk, Russia)

Gaykovaya L.B.
MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Gromova O.A.
MD, PhD, Prof. (Ivanovo, Russia)

Hohlov A.L.
Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Yaroslavl, Russia)

Inaki Gutierrez-Ibarluzea
BSc, MSc, PhD (Vitoria-Gasteiz, Spain)

Isakov V.A.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Karpov O.I.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Kharit S.M.
MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Kostyuk A.V.
PhD, Prof. (Astana, Kazakhstan)

Kozlov R.S.
MD, PhD, Prof. (Smolensk, Russia)

Makatsaria A.D.
Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Malaev M.G.
PhD (Moscow, Russia)

Mark P. Connolly
PhD (NC, USA)

Morozova T.E.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Musina N.Z.
PhD (Moscow, Russia)

Ogorodova L.M.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Plavinskiy S.L.
MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Rachina S.A.
MD, PhD (Smolensk, Russia)

Rostova N.B.
Prof. (Perm, Russia)

Simbirtsev A.S.
MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Svistunov A.A.
Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Terent'ev A.A.
Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Zagorodnikova K.A.
PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Zakharova I.N.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Issuer: IRBIS LLC

Member of Russian Association
of Science Editors and Publishers (RASEP)

Tel.: +7 (495) 649-54-95

Editors office address:

125190 Leningradsky pr., 80 corp 66, Moscow, Russia

www.pharmacoeconomics.ru

e-mail: info@irbis-1.ru

Specialized title for experts of public health services

2000 copies

It is registered in the state committee

of the Russian Federation on the press.

The certificate on registration CMM ПМ № ФС77-32713

ISSN 2070-4909

Post-graduate students can publish their articles free of charge

Reprinting any material of this issue without

written permission of the editor is illegal.

The editor accepts no responsibility for the content

of the advertising materials.

The opinions of the authors are nor necessarily shared by the editors.

The Journal is enlisted in the Russian Science Citation Index

(RSCI); Information on the Journal appears on the website of the

Russian General Science Electronic Library www.eilibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific and Technical

Information of Russian Science Academy; Journal data are annu-

ally published in international information system of periodical and

serial publications "Ulrich's Periodicals Directory"

The journal included in EBSCO database

The contents:

Original articles

- 3** Vilyum I. A., Andreev B. V., Proskurin M. A., Balykina Yu. E.
Pharmacoeconomic assessment of antipsychotic treatment in outpatients
with schizophrenia
- 19** Kurylev A. A., Andreev B. V., Kolbin A. S., Limankin O. V.
CYP2D6 genotyping in the daily routine of a psychiatric hospital –
pharmacoeconomic evaluation
- 27** Gomon Yu. M., Arepyeva M. A., Balykina Yu. E., Kolbin A. S., Kurylev A. A.,
Proskurin M. A., Sidorenko S. V.
Modeling microbial drug-resistance: from mathematics
to pharmacoeconomics
- 37** Zhukova O. V., Ruina O. V., Khazov M. V., Romanov S. V.
Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia in a hospital
setting (clinical and economic aspects)

International practices

- 45** Lukyantseva D. V., Sukhorukikh O. A., Omelyanovsky V. V.
Medical care of ambulatory patients and its assessment: a review
of international experience
- 50** Kirsanova O. V., Omelyanovsky V. V.
Options to optimize the access to biosimilars: analysis and solutions

Methodology

- 56** Vatolin V. M., Sukhorukikh O. A., Galeeva Zh. A., Lukyantseva D. V.,
Buzuverova O. O., Kirsanova O. V., Murtazina E. M., Ilyukhin D. G.,
Shubina L. S.
Methods of clinical assessment from the "Clinical Recommendations"
resource of the Ministry of Healthcare of Russia: a systematic review

Review article

- 64** Trunova K. A.
Prespsin as a sepsis bio-marker

Фармакоэкономическая оценка использования антипсихотических лекарственных средств на амбулаторном этапе терапии шизофрении

Вилюм И. А.^{1,2}, Андреев Б. В.^{1,3}, Проскурин М. А.¹, Балыкина Ю. Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Университетская набережная, 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия; наб. р. Фонтанки, 154, Санкт-Петербург 190103, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко» (ул. Меньковская, 10, с. Никольское 188357, Гатчинский р-он, Ленинградская обл., Россия)

Резюме

Цель – комплексная фармакоэкономическая оценка применения антипсихотических лекарственных препаратов на амбулаторном этапе для поддерживающей терапии шизофрении. **Материалы и методы.** Анализ проводился в два взаимодополняющих этапа: эпидемиологического исследования, описывающего аспекты ведения пациентов с шизофренией на амбулаторном этапе, и последующего фармакоэкономического моделирования. Оценивали две медицинские технологии: лечение классическими антипсихотиками (КА) и лечение атипичными антипсихотиками (АА). На основании результатов ретроспективного изучения амбулаторных медицинских карт больных были определены основные характеристики популяции пациентов для клинко-экономического анализа и показатели эффективности. Учитывали прямые и косвенные затраты. Были выполнены анализы эффективности затрат, инкрементальный анализ, анализ «влияния на бюджет». **Результаты.** Определена стоимость ведения больных шизофренией с точки зрения бюджета здравоохранения и с позиции общества, целесообразность и эффективность наблюдаемых затрат для различных временных промежутков – 6, 12 и 24 мес. Рассмотренные варианты стратегий с применением АА являлись более ресурсоемкими медицинскими технологиями в сравнении с КА для бюджета здравоохранения. Внедрение в клиническую практику воспроизведенных АА даже при условиях 100% замены ими референтных лекарственных препаратов не привело к сокращению затрат ниже уровня КА. По итогам анализа «затраты-эффективность», в отношении показателя «доля стабильных пациентов» при горизонтах моделирования 6 и 12 мес. применение воспроизведенных АА отличалось большей экономической эффективностью в сравнении с КА. При увеличении периода наблюдения до 24 мес. описанный эффект теряется и наименьший показатель CER характерен для КА. Для критерия «количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ» применение АА отличалось большей эффективностью затрат только в условиях 100% применения воспроизведенных АА и при горизонте моделирования в 12 мес., при этом по отношению к стратегиям референтных АА и АА при совместном использовании референтных и воспроизведенных ЛП применение КА оставалось более экономически рациональным вне зависимости от длительности наблюдения. **Заключение.** По результатам моделирования продемонстрированы экономически рациональные возможности применения обоих классов антипсихотиков и спрогнозированы необходимые уровни распределения их долей в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе: не менее 15,6% для АА с целью терапии трудоустроенных пациентов; сохранение охвата лечением КА на уровне не менее 60% для оптимального ресурсосберегающего эффекта их использования; демонстрация экономической целесообразности применения АА при замене референтных воспроизведенными в объеме не менее 70% (при условии их сравнимой эффективности и безопасности).

Ключевые слова

Фармакотерапия шизофрении, классические антипсихотики, атипичные антипсихотики, анализ затраты-эффективность, анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 14.12.2017 г.; в доработанном виде: 25.01.2018 г.; принята к печати: 06.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Вилюм И. А., Андреев Б. В., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Фармакоэкономическая оценка использования антипсихотических лекарственных средств на амбулаторном этапе терапии шизофрении. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 3-18. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.003-018.

Pharmacoeconomic assessment of antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia

Vilyum I. A.^{1,2}, Andreev B. V.^{1,3}, Proskurin M. A.¹, Balykina Yu. E.¹

¹ Sankt-Peterburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Sankt-Peterburg 199034, Russia; 154 riv. Fontanka Emb., Sankt-Peterburg 190103, Russia)

² Pavlov First Sankt-Peterburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation (6-8 L'va Tolstogo Str., 197022 Russia, Sankt-Peterburg)

³ Kashchenko Psychiatric hospital №1 (10 Menkovskaya Str., Nikolskoe 190005, Gatchina area, Leningrad Region, Russia)

Summary

The aim: to provide a comprehensive pharmacoeconomic evaluation of the antipsychotic maintenance therapy in outpatients diagnosed with schizophrenia. *Materials and methods:* The analysis was conducted in two mutually complementary stages: an epidemiological study on the management of outpatients with schizophrenia, and a subsequent pharmacoeconomic modeling. Two medical technologies were evaluated and compared: treatment with classical antipsychotics (CA) and treatment with atypical antipsychotics (AA). Based on a retrospective study of patients' medical records, we selected the parameters to be used in the clinical and economic analysis of these treatments. Direct and indirect costs were taken into account to perform the cost-effectiveness analysis, incremental analysis, and «budget impact» analysis. *Results:* We determined the costs of managing of outpatients with schizophrenia in relation to the health budget and in relation to the social burdens; the appropriateness and effectiveness of the present costs was analyzed for different time intervals – 6, 12 and 24 months. As shown, the treatment strategies involving AA were more budget-consumptive than the CA treatments. If the treatments were switched to the reproduced AA (up to 100% replacement of reference medications), the costs would remain to be higher than those for the CA. The «cost-effectiveness» analysis related to «the proportion of stable patients» for the horizons of 6 and 12 months indicated that the reproduced AA would be more economically effective than the CA. However, when the observation period is increased to 24 months, this economic advantage of AA disappears, and the CA drugs have a lower CER instead. For the «number of hospitalization-free days per year», the use of AA was more cost-effective only versus the 100% use of reproduced AA at the simulated horizon of 12 months. When estimated for the use of 100% reference AA or the combined reference + reproduced AA, the treatment with CA remained more economically effective, regardless of the simulated period. *Conclusion:* The pharmacoeconomic simulation of the antipsychotic therapy in outpatients with schizophrenia suggests the ways of treatment optimization. Among them, using AA for the treatment of at least 15.6% of patients (those who are employed); keeping the ≥60% use of CA to ensure the optimal resource-saving effect of the treatment; using reproduced AA at the level of ≥70% (instead of the reference AA similar in efficacy and safety) to keep the treatment economically justified.

Key words

Pharmacotherapy of schizophrenia, classical antipsychotics, atypical antipsychotics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis.

Received: 14.12.2017; **in the revised form:** 25.01.2018; **accepted:** 06.03.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Vilyum I. A., Andreev B. V., Proskurin M. A., Balykina Yu. E. Pharmacoeconomic assessment of antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics. [ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология]. 2018; 11 (1): 3-18 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.003-018.

Corresponding author

Address: 6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia.

E-mail address: i-velum@yandex.ru (Vilyum I. A.).

Введение

Проблемами психиатрической службы настоящего времени являются достижение устойчивой ремиссии, профилактика развития рецидивов и восстановление социальной активности больных шизофренией. Без оптимальной поддерживающей противорецидивной антипсихотической терапии решение указанных проблем невозможно. Задачи врача-психиатра в стационаре включают купирование обострения заболевания и первоначальный подбор эф-

фективной поддерживающей фармакотерапии, которую далее пациент получает длительно, как профилактическую терапию, под наблюдением врача психоневрологического диспансера [1,2]. Долговременная поддерживающая лекарственная терапия больных шизофренией должна стремиться обеспечить допустимый баланс между эффективностью и переносимостью, при этом в условиях ограничений финансирования должна сохранять и экономическую эффективность, и целесообразность, принимая во вни-

мание значительное экономическое бремя данного хронического психического заболевания [3-7]. Антипсихотические препараты нового поколения – атипичные антипсихотики (АА) – все более широко и нередко бессистемно применяются в повседневной практике, что предопределяет рост медицинских издержек на поддерживающую фармакотерапию шизофрении на амбулаторном этапе [8-11]. С одной стороны, увеличение номенклатуры психотропных лекарственных препаратов расширили терапевтические возможности врача, с другой, обеспечили появление качественно новых проблем – экономических и этических. В современных условиях заметно усложнился процесс выбора фармакологической стратегии терапии шизофрении, в т.ч. и вследствие противоречивых сведений о клинических преимуществах АА [12-15]. Указанные факты позволяют говорить в том числе и об экономической стратификации выбора базовой поддерживающей антипсихотической терапии. В этой связи остается актуальной комплексная фармакоэкономическая оценка применения антипсихотических лекарственных препаратов на амбулаторном этапе для поддерживающей терапии шизофрении с вниманием к анализу фармакотерапии, ориентированной на отдаленный результат.

Материалы и методы

Методология решения указанной выше цели состояла из двух взаимодополняющих этапов: эпидемиологического исследования, описывающего аспекты ведения пациентов с шизофренией на амбулаторном этапе, и последующего фармакоэкономического моделирования. На первом этапе невыборочным методом было отобрано и проанализировано 652 карты стационарных пациентов с диагнозом шизофрения (F20.0) из СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко» и СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. И. И. Степанова-Скворцова». Карты были отобраны случайным образом из числа пациентов, прошедших лечение в период с 2002 по 2013 г. Впоследствии те истории болезни, в которых соблюдались утвержденные рекомендации по фармакотерапии, были отобраны для формирования популяции пациентов для ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования – оценки поддерживающей терапии шизофрении на амбулаторном этапе. Для анализа были сформированы две группы больных: 1) пациенты, на момент выписки получавшие атипичные антипсихотики с дальнейшими рекомендациями продолжения терапии (1); 2) пациенты, получавшие на момент выписки типичные антипсихотики (2) с рекомендациями продолжения терапии. Подобное деление основывалось на том, что основной целью настоящего исследования не являлась сравнительная оценка эффективности отдельных ЛП между собой, а интерес представляла оценка двух медицинских технологий – применение АА и классических антипсихотиков (КА) в терапии шизофрении – в сравнении между собой по эффективности и безопасности, а также с точки зрения экономической целесообразности применения. В дальнейшем работа проводилась с амбулаторными картами пациентов сформированной популяции в следующих учреждениях: СПб ГБУЗ «Психоневрологический диспансер №9» и СПб ГКУЗ «Психоневрологический диспансер №4». Для оценки амбулаторного этапа использовали 375 амбулаторных карт. Амбулаторные карты отобранной когорты пациентов оценивались в течение двух лет, позволяя получить данные для математического моделирования, описывающего основные аспекты течения шизофрении на амбулаторном этапе. По каждому случаю анализировались следующие показатели: возраст, пол, длительность заболевания, число предшествующих госпитализаций, длительность последней госпитализации и подобранная поддерживающая терапия, социальный статус. Отдельное внимание было уделено фармакотерапии на протяжении всего периода наблюдения. Для каждого случая был проведен детальный анализ врачебных назначений, в ходе которого оценивались: доза, дли-

тельность поддерживающей терапии антипсихотическими средствами, комбинированная терапия двумя и более антипсихотиками, а также их дозы и длительность, сопутствующая терапия корректорами экстрапирамидных нарушений (ЭПН), транквилизаторами, тимостабилизаторами, антидепрессантами. Также оценивались побочные эффекты, наблюдаемые вследствие применения анализируемых технологий, отдельно оценивались ЭПН. Дополнительно были получены показатели эффективности применения антипсихотических средств на амбулаторном этапе: доля пациентов в стабильном состоянии в различные временные периоды, не требующие лечения в дневном стационаре (ДС) и психиатрической больнице (ПБ); количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ.

На втором этапе было проведено клинко-экономическое моделирование [16-21]. При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчетом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER), инкрементальный анализ с расчетом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs), анализ «влияния на бюджет» с двухлетней перспективой. В оценке использовали прямые и косвенные затраты.

Перечень прямых затрат:

- ✓ стоимость лечения основного заболевания (шизофрении) – затраты на лекарственные препараты (ЛП) для поддерживающей терапии;
- ✓ затраты на сопутствующую медикаментозную терапию по основному заболеванию;
- ✓ стоимость консультативно-диагностической помощи, реабилитационной медицинской помощи и стационарного лечения;
- ✓ стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения;
- ✓ стоимость лечения в случае неэффективности поддерживающей терапии оцениваемыми ЛП – развития обострений;
- ✓ стоимость лечения в условиях дневного стационара;
- ✓ стоимость лечения вследствие госпитализации в психиатрический стационар.

Перечень косвенных (непрямых) затрат:

- ✓ затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности;
- ✓ определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП);
- ✓ недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью.

Эффективность лечения. Целями поддерживающей терапии шизофрении является предотвращение обострений и госпитализаций в ДС и ПБ. Принимая во внимание рациональность анализа эффективности противорецидивной терапии с учетом стабильности состояния больного, критериями эффективности на амбулаторном этапе были:

- ✓ количество дней в год без госпитализации в ДС и ПБ;
- ✓ доля пациентов в стабильном состоянии, фиксированная на 12-м месяце поддерживающей терапии.

Структура модели. Моделирование начинали с выбора ЛП для поддерживающей терапии. Оценивали две медицинские технологии поддерживающей терапии шизофрении: поддерживающее лечение КА, поддерживающее лечение АА. При оценке стратегии с применением АА дополнительно анализировались сценарии при условии использования воспроизведенных ЛП.

Поддерживающая терапия шизофрении на амбулаторном этапе включала применение ЛП оцениваемых стратегий, согласно ин-

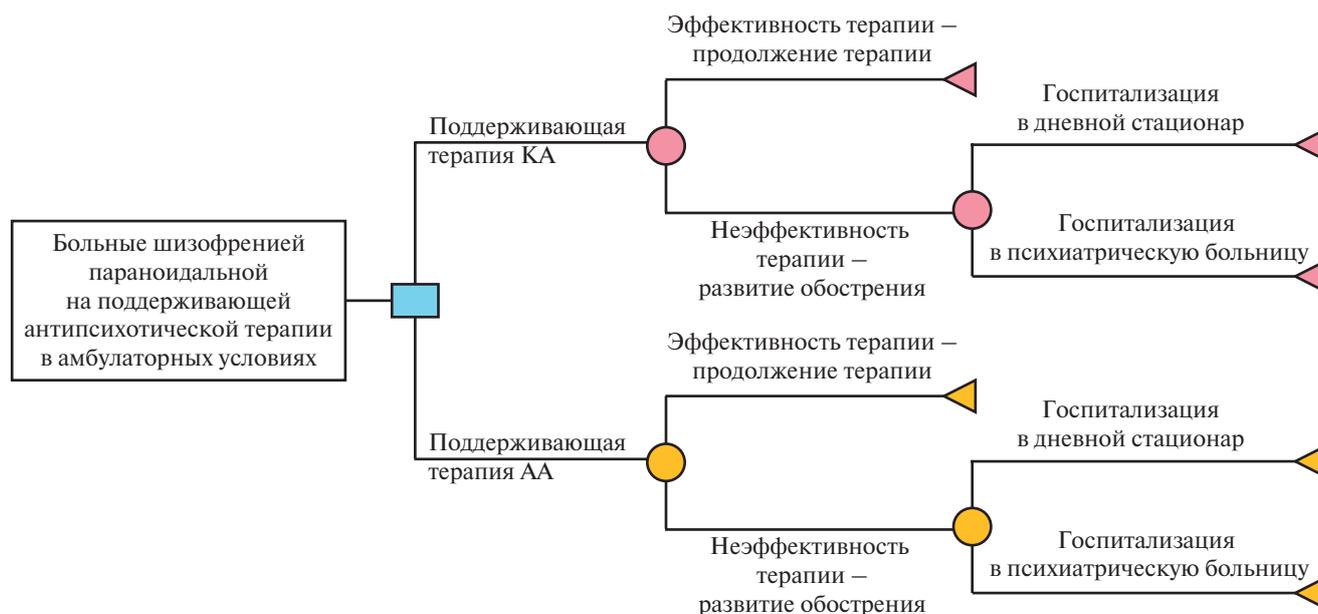


Рисунок 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности поддерживающей терапии шизофрении препаратами стратегий. Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Figure 1. The decision tree model used for the pharmacoeconomic evaluation of the maintenance therapy in outpatients with schizophrenia. Note. КА – classical antipsychotic drugs; АА – atypical antipsychotic drugs.

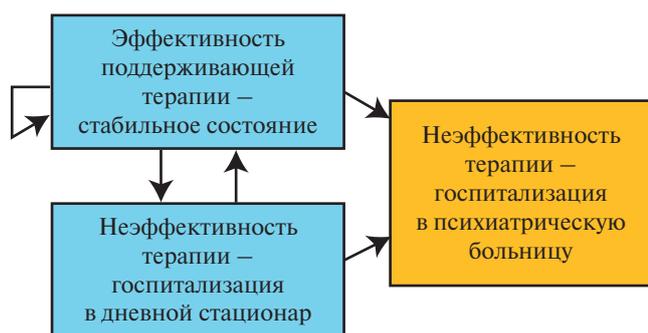


Рисунок 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий поддерживающей терапии пациентов с шизофренией на амбулаторном этапе.

Figure 2. Schematic representation of the Markov cycle transitions in different types of maintenance therapy in outpatients with schizophrenia.

струкциям по применению [22], и наблюдение у участкового врача-психиатра, согласно порядку оказания медицинской помощи по соответствующему профилю. Терапию считали эффективной, если у пациента не отмечалось эпизодов обострения психопатологической симптоматики, требующих оказания медицинской помощи пациенту в условиях дневного стационара или в условиях психиатрического стационара полного дня, и неэффективной – в обратном случае. Длительность моделирования для применения стратегий – 6 месяцев. В случае неэффективности терапии и развития обострения в зависимости от тяжести пациент получал медицинскую помощь в условиях дневного стационара или в условиях психиатрического стационара полного дня в объеме, предусмотренном стандартами (Приказ МЗ РФ № 1421н от 24.12.2012 г. [23] и Приказ МЗ РФ № 1400н от 24.12.2012 г. [24]), который включает медикаментозную терапию, консультативно-диагностические, реабилитационно-восстановительные и иные лечебные мероприятия. Дополнительно в ходе моделирования учитывались данные о раз-

витии неврологических и не неврологических нежелательных явлений на фоне терапии ЛП оцениваемых медицинских технологий. В случае эффективности терапии пациенты входили в цикл Маркова. Предполагались следующие состояния пациента в структуре модели: стабильное состояние без потребности стационарной медицинской помощи, обострение и лечение в ДС, конечным состоянием цикла Маркова считали госпитализацию пациента в условиях ПБ. Длительность цикла – 6 мес., горизонт моделирования – 2 года. Временной промежуток в 2 года выбран в соответствии с периодом наблюдения за каждым пациентом в фармакоэпидемиологическом ретроспективном исследовании, а также вследствие планируемой оценки анализа на бюджет с долгосрочной двухлетней перспективой. В течение цикла применение ЛП каждой стратегии производилось согласно инструкциям по применению и средним дозам согласно анализу их применения, в условиях реальной клинической практики, оценка эффективности терапии фиксировалась на конец цикла. Схематическое представление модели «дерева решений» и цикла Маркова для модели амбулаторных пациентов с шизофренией приведено на **рисунках 1 и 2**.

Источники данных для математического моделирования

Демографические показатели оцениваемой когорты пациентов определены на основе ретроспективного анализа амбулаторных карт больных. Базовые характеристики пациентов для каждой из ветвей модели приведены в **таблице 1**.

Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов, а затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента.

Математическая модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в оцениваемых стратегиях терапии больных с шизофренией на амбулаторном этапе, а также анализ показателей эффективности. В **таблицах 2, 3 и 4** суммированы входные параметры модели и показатели эффективности у пациентов с шизофренией, согласно данным выполненного фармакоэпидемиологического изучения реальной клинической практики.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов модели.

Table 1. Patients' personal and medical data.

Характеристика / Characteristics	Показатели / Indices		P
	КА	АА	
Количество пациентов / Number of patients, n	200	175	
Средний возраст, лет M±SE / Mean age, years	41,5 (±1,54)	40,9 (±1,43)	0,32
Пол / Sex, n (%) Мужчины / males Женщины / females	82 (41,00) 118 (59,00)	74 (42,30) 101 (57,70)	0,14
Диагноз / Diagnosis	F20.00, F20.01, F20.02, F20.03		
Длительность заболевания, лет / Duration of the disease, years, M±SE	6,93±0,52	5,98±0,64	0,12
Число предшествующих госпитализаций / Number of previous hospitalizations, M±SE	2,44±0,62	1,77±0,98	0,15

Примечание. M±SE – среднее±стандартная ошибка; КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Note. M ± SE is the mean ± standard error; KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs.

Таблица 2. Показатели эффективности сравниваемых стратегий.

Table 2. Effectiveness of the treatment strategies.

Показатель эффективности / Effectiveness indices	КА	АА	P
Количество дней в год вне госпитализации / Hospitalization-free days per year	152	180	0,009
Доля пациентов в стабильном состоянии через 6 месяцев / Percentage of the “stable condition” patients after 6 months	35,6	21,7	0,008
Доля пациентов в стабильном состоянии через 12 месяцев / Percentage of the “stable condition” patients after 12 months	21,7	29,5	0,025
Доля пациентов в стабильном состоянии через 24 месяца / Percentage of the “stable condition” patients after 24 months	10,9	11,3	0,101

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs.

Расчет стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям.

Расчеты базировались на данных финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи [25] и Генерального тарифного соглашения (ГТС) на 2017 г., действующих в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования [26]. Затраты на ЛП формировали в соответствии с Государственным реестром

предельных отпускных цен [22] или с данными фармацевтического портала «ФАРМ-индекс» [27].

Расчет стоимости основного заболевания.

Стоимость поддерживающего лечения основного заболевания на амбулаторном этапе – шизофрении вне острого эпизода – включает в себя затраты на поддерживающую терапию ЛП оцени-

Таблица 3. Состояние модели при применении стратегии с классическими антипсихотическими лекарственными препаратами.

Table 3. Simulated treatment using classical antipsychotic drugs in a group of 100 patients.

Месяц / Month	Стабильное состояние / Stable condition	Госпитализация в ДС / Stay in the daily care	Госпитализация в ПБ / Stay in the psychiatric hospital
0	100	0	0
6	35,6	21,3	43,1
12	21,7	17,4	60,9
18	15,3	10,9	73,8
24	10,9	10,8	78,3

Таблица 4. Состояние модели при применении стратегии с атипичными антипсихотическими лекарственными препаратами.

Table 4. Simulated treatment using atypical antipsychotic drugs in a group of 100 patients.

Месяц / Month	Стабильное состояние / Stable condition	Госпитализация в ДС / Stay in the daycare	Госпитализация в ПБ / Stay in the psychiatric hospital
0	100	0	0
6	44,5	25,9	29,6
12	29,5	24,0	46,5
18	18,5	17,9	63,6
24	11,3	12,5	76,2

Таблица 5. Стоимость терапии классическими антипсихотическими лекарственными препаратами.

Table 5. Cost of therapy with classical antipsychotic drugs.

ЛП (МНН)	Форма выпуска / Formulation	Средние суточные дозы, мг / Average daily dose, mg	Вероятность назначения / Probability of prescription, %	Стоимость в сутки, руб. / Daily cost, Rub
Галоперидол / Haloperidol	Раствор для внутримышечного введения [масл.] 50 мг/мл, 1 мл, амп. (5) / Solution for intramuscular administration [oil] 50 mg / ml, 1 ml, amp. (5)	1,7	5,36	141,05
Галоперидол / Haloperidol	Таблетки 5 мг, 50 шт. / Tablets 5 mg, 50 pcs	12,0	63,35	
Трифлуоперазин / Trifluoperazine	Таблетки п.о. 5 мг, 100 шт. / Tablets 5 mg, 100 pcs	10,0	16,77	
Зуклопентиксол / Zuclopendithoxol	Таблетки п.о. 25 мг, 50 шт. / Tablets 25 mg, 50 pcs	25,0	5,96	
Зуклопентиксол / Zuclopendithoxol	Раствор для внутримышечного введения [масл.] 200 мг/мл, 1 мл, амп (1) / Solution for intramuscular administration [oil] 200 mg / ml, 1 ml, amp. (1)	12,0	4,89	
Флуфеназин / Fluphenazine	Раствор для внутримышечного введения [масл.], 25 мг/мл, 1 мл, фл. (5) / Solution for intramuscular administration [oil] 25 mg / ml, 1 ml, vial (5)	1,2	3,67	

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; МНН – международное непатентованное наименование; КА – классические антипсихотические лекарственные препараты.

Note. ЛП is a medicinal product; МНН is an international non-proprietary name; КА – classical antipsychotic drugs.

Таблица 6. Стоимость терапии атипичными антипсихотическими лекарственными препаратами.

Table 6. Cost of therapy with atypical antipsychotic drugs.

ЛП (МНН)	Форма выпуска / Formulation	Средние суточные дозы, мг / Average daily dose, mg	Вероятность назначения / Probability of prescription, %	Стоимость в сутки, руб. / Daily cost, Rub
АА				
Рisperидон / Risperidone	Таблетки 2 мг, №20 / Tablets 2 mg, 20 pcs	3,6	42,70	270,01
Рisperидон / Risperidone	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения пролонгированного действия 25 мг, фл. (1) / Powder to prepare a suspension for i/m injection, prolonged action 25 mg, vial (1)	2,3	5,10	
Оланзапин / Olanzapine	Таблетки п.о. 5 мг, 28 шт. / Tablets 5 mg, 28 pcs	11,8	13,64	
Кветиапин / Quetiapine	Таблетки п.о. 50 мг, 60 шт. / Tablets 50mg, 60pcs	386,0	17,35	
Арипипразол / Aripiprazole	Таблетки 5 мг №28 / Tablets p.o. 5 mg, 28 pcs	12,5	9,98	
Сертиндол / Sertindole	Таблетки п.о. 4 мг, 30 шт. / Tablets 4 mg, 30 pcs	10,0	6,32	
Палиперидон / Paliperidone	Таблетки п.о. 6 мг, 28 / Tablets 6 mg, 28 pcs	9,0	4,89	
ААвоспроизв				
Рisperидон / Risperidone	Таблетки п.о. 4 мг, 20 шт. / Tablets 4 mg, 20 pcs	3,6	26,55	81,11
Оланзапин / Olanzapine	Таблетки п.о. 5 мг, 28 шт. / Tablets 5 mg, 28 pcs	11,8	45,45	
Кветиапин / Quetiapine	Таблетки 200 мг, №60 / Tablets 200 mg, 60 pcs	386,0	19,26	
Арипипразол / Aripiprazole	Таблетки 10 мг №15×2 // Tabl.10 mg, 15 pcs×2	12,5	8,74	
ААреферент+воспроизв				
–	–	–	–	137,78

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ААвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; ААреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Note. ЛП is a medicinal product; АА – reference atypical antipsychotic medications; ААвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; ААреферент+воспроизв – reference + reproduced antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

Таблица 7. Стоимость сопутствующей медикаментозной терапии на амбулаторном этапе.

Table 7. The cost of concomitant pharmacotherapy in outpatients.

Перечень ЛП / List of medications	Средние дозы, мг / Average dose, mg		Форма выпуска / Formulation	Курсовая стоимость в месяц, руб. / Cost of 1 course, Rub		Вероятность назначения пациенту в зависимости от стратегии / Probability of prescription, %	
	КА	АА		КА	АА	КА	АА
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин / Brom-dihydrochlorphenylbenzodiazepine	1,00	2,00	таб. 1 мг, № 50 / Tablets 1 mg, 50 pcs	35,10	70,20	20,10	22,70
Хлопромазин / Chlorpromazine	55,00	100,00	таб. 25 мг, №10 / Tablets 25 mg, 10 pcs	823,55	1497,36	23,40	6,40
Клозапин / Clozapine	50,00	100,00	таб. 100 мг №50 / Tablets 100 mg, 50 pcs	397,64	795,29	19,70	10,65
Вальпроевая кислота / Valproic acid	500,0	1000,0	таб. 500 мг №50 / Tablets 500 mg, 50 pcs	3166,48	633,30	7,2	10,8
Карбамазепин / Carbamazepine	600,0	600,0	таб. 200 мг №50 / Tablets 200 mg, 50 pcs	109,03	109,03	8,5	10,5
Амитриптилин / Amitriptyline	75,0	50,0	таб. 25 мг №50 / Tablets 25 mg, 50 pcs	102,38	68,25	4,8	10,2
Лития карбонат / Lithium carbonate	750	750	таб. п/обол. 300 мг №50 / Coated tablets 300 mg, 50 pcs	191,60	191,60	6,3	12,9
Дулоксетин / Duloxetine	60	60	капс. 60 мг №14 / Cap 60 mg, 14 pcs	3657,69	3657,69	9,6	15,3
Тригексифенидил / Trihexiphenidyl	4,2	4,0	таб. 2 мг, №50 / Tablets 2 mg, 50 pcs	95,75	91,19	66,9	32,6

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты; ЛП – лекарственный препарат.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs; LP is a medicinal product.

ваемых стратегий, затраты на сопутствующую медикаментозную терапию, затраты на консультативную медицинскую помощь, в т.ч. амбулаторные посещения врача-психиатра согласно программе государственных гарантий. Затраты на консультативно-диагностическую помощь, реабилитацию и стационарное лечение рассчитаны на период, соответствующий длительности цикла в модели Маркова.

Расчет стоимости фармакотерапии поддерживающего лечения шизофрении представлен в **таблицах 5 и 6**. Для стратегии АА предусмотрены моделирование условий применения воспроизведенных ЛП, а также совместное присутствие референтных и воспроизведенных АА в соотношении 30 и 70%, по результатам предшествующего фармаэпидемиологического изучения соответ-

ственно, в обеспечении больных шизофренией как на госпитальном, так и амбулаторном лечении.

Расчет стоимости ЛП сопутствующей фармакотерапии на амбулаторном этапе суммированы в **таблице 7**.

Стоимость консультативной помощи для амбулаторного этапа ведения больных шизофрении составил 828,14 руб. в мес. (два посещения, стоимость – 828,14 руб.)

Стоимость оказания медицинской помощи больным в случае неэффективности терапии лекарственными средствами оцениваемых стратегий.

В случае неэффективности какой-либо из оцениваемых стратегий допускалось, что пациенту требовалась госпитализация в за-

Таблица 8. Стоимость госпитализации в дневном стационаре (ДС) и психиатрической больнице (ПБ).

Table 8. Cost of a hospital stay in the daycare (ДС) facility and in the psychiatric hospital (ПБ).

Перечень показателей / Parameters	КА	АА
Средняя длительность госпитализации, дни / Average duration of a hospital stay, days	53,5	57,5
Стоимость одного койко-дня в ДС, руб. / Cost of one bed-day in ДС, Rub	707,83	
Итоговая стоимость госпитализации в ДС, руб. / Total cost of a hospital stay in ДС, Rub	33 038,00	36 342,35
Средняя длительность госпитализации, дни / Average duration of a hospital stay, days	60,1	
Стоимость одного койко-дня в ПБ, руб. / Cost of one bed-day in ПБ, Rub	2 150,40	
Итоговая стоимость госпитализации в ПБ, руб. / Total cost of a hospital stay in ПБ, Rub	129 239,04	

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs.

Таблица 9. Частота развития нежелательных явлений при использовании сравниваемых стратегий.

Table 9. The occurrence rate of adverse events with the two compared treatment strategies.

Нежелательные явления / Adverse events	КА, %	АА, %	Стоимость оказания медицинской помощи / Cost of medical assistance [21]
ЭПН, %	66,00	32,60	1 855,30
Общее количество не неврологических нежелательных явлений / Total number of non-neurological AE, %	40,00	33,00	–
Бессонница / Insomnia	26,00	6,00	1 858,80
Депрессия / Depression	11,00	16,00	6 489,90
Психомоторное возбуждение / Psychomotor agitation	1,00	4,00	2 194,20
Холинергические НЯ / Cholinergic AE	2,00	2,00	2 407,90
Увеличение массы тела / Weight gain	5,00	15,00	3 316,60
Гиперпролактинемия / Hyperprolactinemia	6,00	2,00	571,30

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты; ЭПН – экстрапирамидные нарушения; НЯ – нежелательные явления.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs; ЭПН – extrapyramidal disorders; AE – adverse events.

висимости от тяжести обострения в ДС или ПБ. Средняя длительность госпитализации в дневной стационар сформирована на основе данных фармакоэпидемиологического исследования, в психиатрический стационар – в соответствии с рекомендуемыми сроками госпитализации для больных психиатрического профиля, согласно Письму от 23 декабря 2016 года N 11-7/10/2-8304 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов». Расчет стоимостей госпитализаций вследствие неэффективности поддерживающей терапии препаратами оцениваемых стратегий представлен в таблице 8.

Нежелательные явления и стоимость оказания медицинской помощи в случае их развития

Стоимость терапии, направленной на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), возникающих на фоне применения антипсихо-

тиков оцениваемых групп для терапии шизофрении складывали из стоимости оказания дополнительной медицинской помощи в связи с развитием НЯ. При расчете затрат на коррекцию НЯ в группах сравнения исходили из того, что в большинство отмеченных в амбулаторных картах реакции относятся к легкой и средней степени тяжести (<3 степени), и таким образом требовали дополнительного амбулаторного лечения или лечения в условиях дневного стационара, что позволило сформировать затраты в соответствии с ГТС [26] по соответствующей нозологии или клиническому состоянию. Показатели безопасности применения антипсихотиков представлены в таблице 9. Частота развития нежелательных явлений определена на основании результатов фармакоэпидемиологического исследования.

Порядок расчетов не прямых затрат

Непрямые затраты учитывали только для трудоустроенных пациентов. Согласно данным первого этапа исследования, социаль-

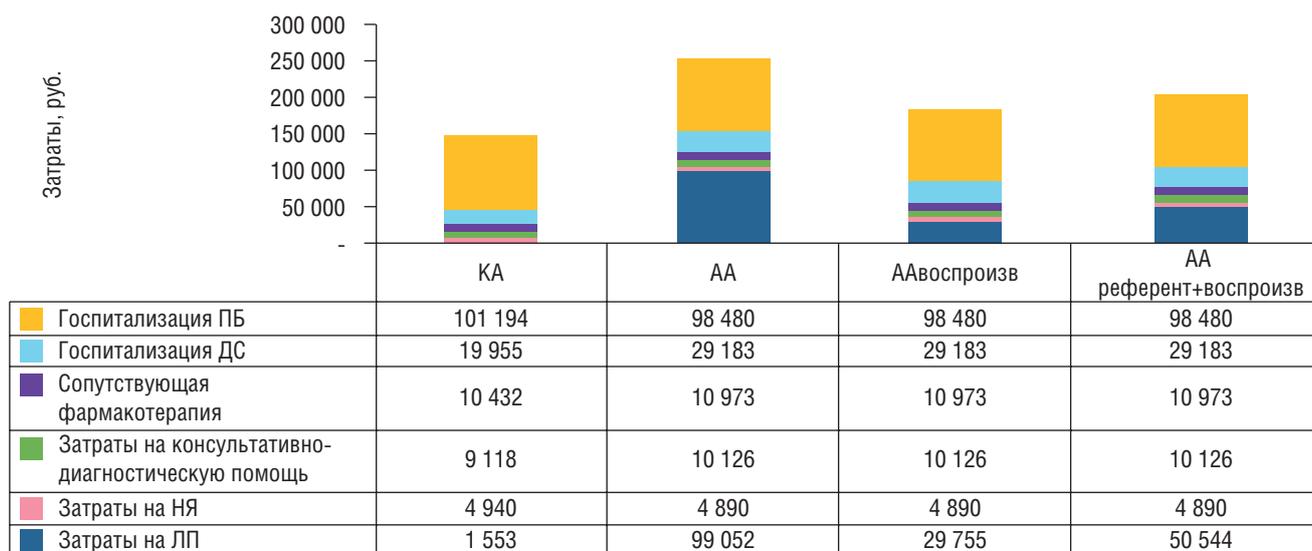


Рисунок 3. Суммарные прямые затраты на одного пациента на лечение оцениваемыми стратегиями сравнения (горизонт моделирования 24 мес.).

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ААвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; ААреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно; ПБ – психиатрическая больница; ДС – дневной стационар; НЯ – нежелательные явления.

Figure 3. Total direct costs of the compared treatments (for the horizon of 24 months).

Note. LP is a medicinal product; KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AAвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; ААреферент+воспроизв – reference + reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively; ПБ – psychiatric hospital; ДС – daycare; НЯ – adverse events.

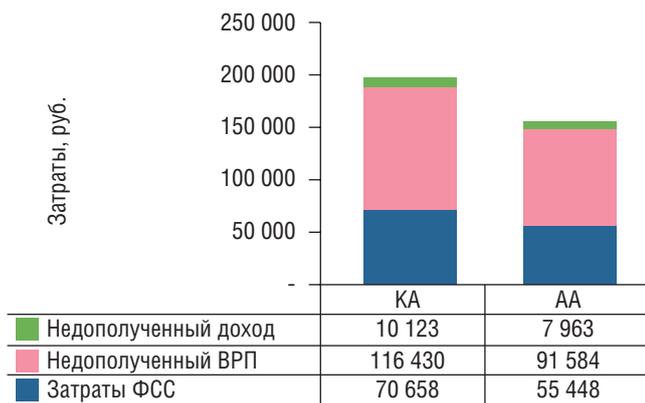


Рисунок 4. Структура не прямых затрат на одного пациента (горизонт моделирования 24 мес.).
Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты; ВРП – валовой региональный продукт; ФСС – Фонд социального страхования.

Figure 4. Indirect costs of the compared treatments (for the horizon of 24 months).
Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; ВРП – the gross regional product; ФСС – Social Insurance Fund.

но активными среди больных оцениваемой популяции были 15,6% вне зависимости от применяемой группы ЛП. Средний возраст пациентов целевой популяции, включенной в настоящий клинико-экономический анализ, старше 40 лет (см. табл. 1). При учете страхового стажа 8 лет и среднего возраста пациентов выборки будет сделано допущение о том, что все пациенты, входящие в исследование, относились к экономически активному населению и имели страховой стаж более 8 лет и, следовательно, получали выплаты по временной нетрудоспособности в размере 100% среднего заработка [28,29].

Результаты

Были оценены суммарные затраты при применении сравниваемых медицинских технологий на этапе поддерживающей терапии шизофрении – КА и АА. Дополнительно моделировали условия применения воспроизведенных АА для целевой группы пациентов.

Как видно из данных рисунка 3, наибольшими прямыми затратами при горизонте моделирования 24 мес. обладала стратегия применения референтных АА – 252 705 руб. Затраты при использовании КА были на 72 % меньше и составили 147 192 руб. на одного пациента. Включение в перечень лекарственного обеспечения больных шизофренией на амбулаторном этапе воспроизведенных АА приводит к снижению затрат и сокращению разницы между АА и КА. При 100% замене воспроизведенными АА референтных затраты были равны 183 408 руб., что на 24,6% выше КА, при 70% замене – 204 197 руб. с разницей с КА в 38,7%. Наибольшие различия в структуре затрат отмечались в стоимости затрат на ЛП. Стоимость поддерживающей терапия КА на 24 мес. составила 1 553 руб., затраты на ЛП при применении референтных АА были больше в 64 раза (99 052 руб.). Использование воспроизведенных АА сокращала стоимость собственно фармакотерапии, однако различия с КА оставались значительными: при 100% применении воспроизведенных АА в 19 раз (29 755 руб.), при 70% – в 32,5 раза (50 544 руб.). Также обращает на себя внимание затраты на пребывание в ДС: при поддерживающей терапии АА они были на 46% выше в сравнении с КА. Затраты между оцениваемыми медицинскими технологиями на дополнительную медицинскую помощь вследствие развития НЯ, стоимости консультативно-диагностических мероприятий и сопроводительной фармакотерапии, а также

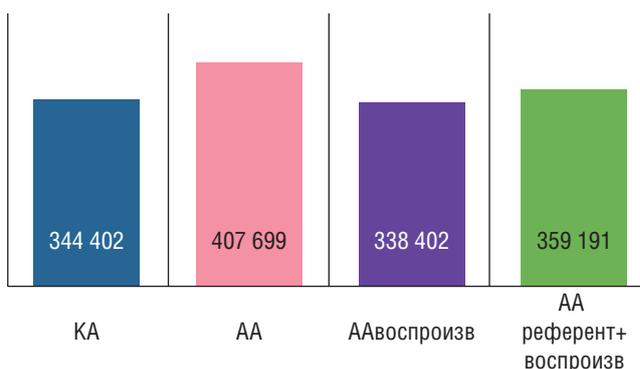


Рисунок 5. Суммарные затраты (прямые+непрямые) на одного пациента на лечение оцениваемыми стратегиями сравнения.

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; АА воспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; АА референт+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 5. Total costs (direct + indirect) of the compared treatments.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; АА воспроизв – reproduced antipsychotic drugs; АА референт+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

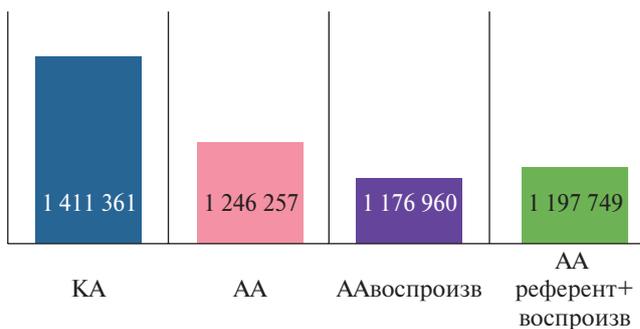


Рисунок 6. Суммарные затраты (прямые+непрямые) на лечение оцениваемыми стратегиями сравнения больных шизофренией при 100% уровне трудоустроенных.

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; АА воспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; АА референт+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 6. Total costs (direct + indirect) of the compared treatments in schizophrenic patients provided 100% of them are employed.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; АА воспроизв – reproduced antipsychotic drugs; АА референт+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

на госпитализацию в ПБ вследствие развития обострений в течение двух лет были сравнимы по величине.

При рассмотрении величины не прямых затрат (рис. 4) в оцениваемой популяции больных шизофренией учитывалась доля трудоустроенных пациентов – 15,6%. Наибольшими непрямыми затратами при горизонте моделирования 24 мес. отличалось применение КА – 197 210 руб. Непрямые затраты при использовании всех вариантов АА была ниже на 27% и составила 154 994 руб.

При анализе суммарных затрат – прямых и не прямых (рис. 5) – меняется соотношение стоимостей применения оцениваемых стратегий: сокращается различия между КА (344 402 руб.) и референтными АА (407 699 руб.) до 18%, между КА и совместным использованием референтных и воспроизведенных АА (359 191 руб.)

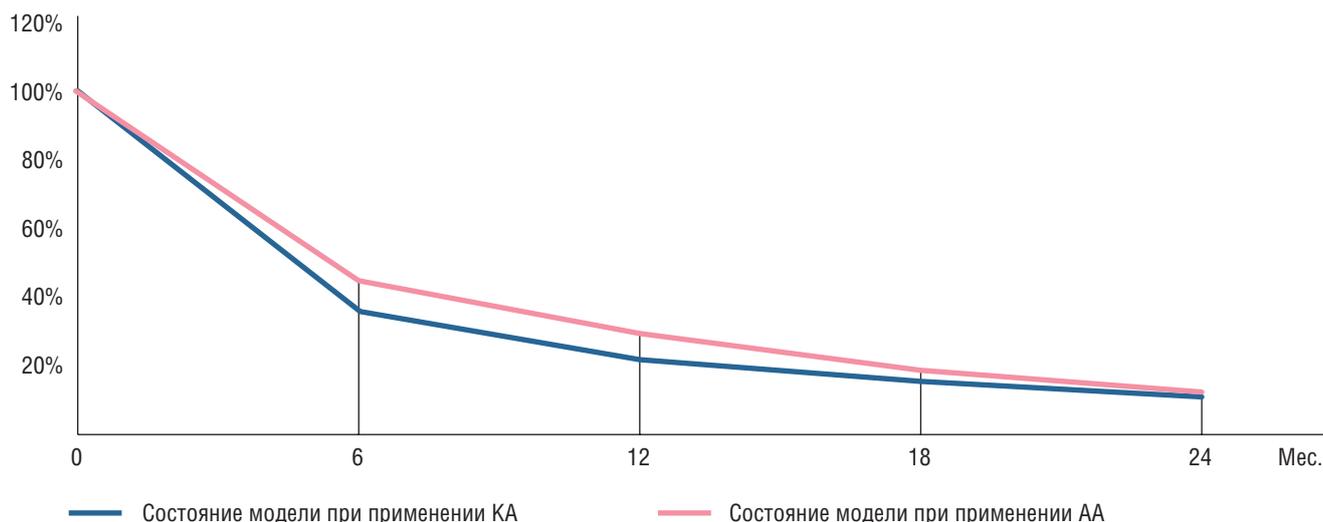


Рисунок 7. Состояние модели – стабильное состояние пациентов на поддерживающей терапии оцениваемыми стратегиями.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные.

Figure 7. The model input: patients are in stable condition on maintenance therapy with either KA or AA.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications.

до 4%. При 100% замене воспроизведенными AA референтных отмечается уменьшение уровня затрат ниже уровня KA на 2%.

Дополнительно были изменены параметры моделирования и спрогнозированы уровни затрат при 100% трудоустроенности больных шизофренией (рис. 6). При этом происходит инверсия соотношений затрат между стратегиями KA и рассматриваемыми вариантами использования AA. Стоимость применения референтных AA становится ниже стратегии KA на 13%, AA воспроизведенных – на 20%, AA референтных и воспроизведенных – на 18%. Таким образом, применение AA демонстрирует ресурсосберегающий эффект с позиции государственного бюджета и общества в целом ввиду рассмотрения не прямых затрат со стороны социального страхования (выплаты ФСС) и со стороны пациента (неполученный доход). При этом необходимо учитывать, что для бюджета здравоохранения, когда учитываются только прямые

затраты, применение всех вариантов стратегии AA является достаточно финансово емкой медицинской технологией. Выплаты по инвалидности не принимались во внимание, так как отнесены к категории показателей социально-экономического бремени шизофрении, а не к последствиям применения одного из фармакотерапевтических подходов лечения заболевания.

Данные рисунков 7-9 демонстрируют показатели основных состояний модели. На протяжении всего периода моделирования в 24 мес. пациенты, принимающие поддерживающую терапию AA, в большей мере находились в стабильном состоянии и вне стационарного лечения в ПБ, однако для применения данной медицинской технологии характерны более частые госпитализации в ДС. При этом необходимо учитывать, что суммарно дней вне пребывания в ДС и ПБ для AA (180 дней) было значительно больше ($p=0,009$) в сравнении с KA (152 дня), что отражается, как пока-

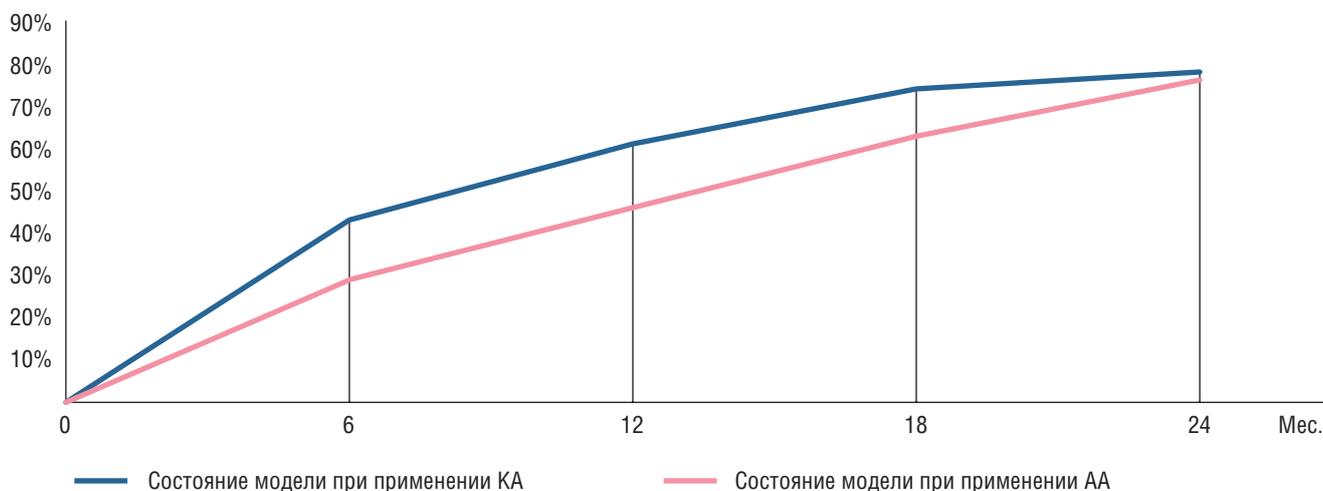


Рисунок 8. Состояние модели – госпитализация в психиатрическую больницу вследствие неэффективности поддерживающей терапии оцениваемыми стратегиями.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ПБ – психиатрическая больница.

Figure 8. The model input: patients are hospitalized in a psychiatric hospital due to ineffective maintenance therapy with either KA or AA.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; ПБ – psychiatric hospital.

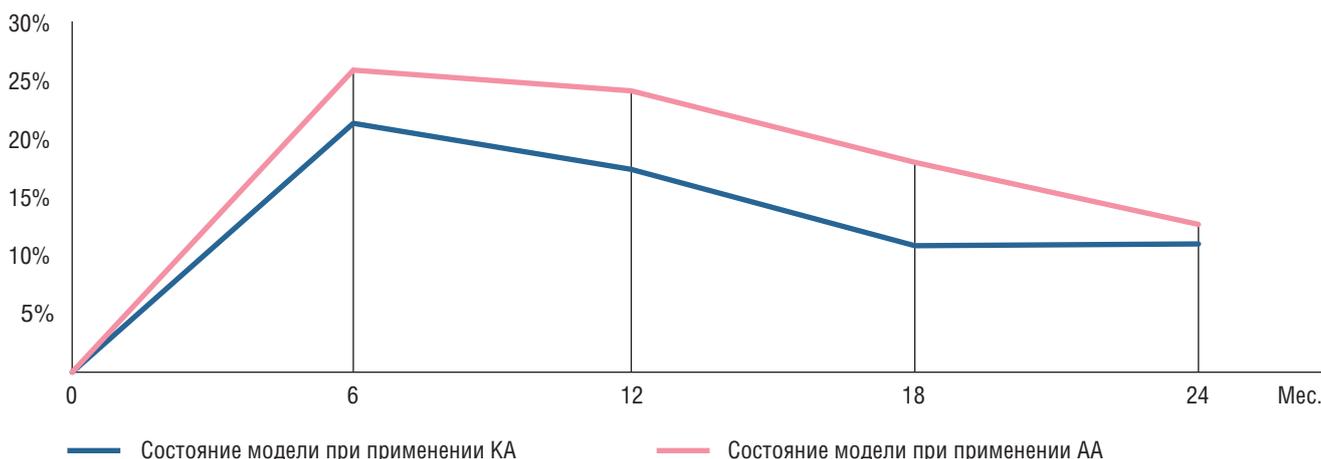


Рисунок 9. Состояние модели – госпитализация в дневной стационар вследствие неэффективности поддерживающей терапии оцениваемыми стратегиями.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные.

Figure 9. The model input: patients are hospitalized in a daycare facility due to ineffective maintenance therapy with either KA or AA.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications.

зано выше, на непрямах затратах при использовании оцениваемых стратегий.

При анализе обозначенных для настоящего моделирования показателей эффективности отмечается преимущества AA в поддерживающей терапии шизофрении на амбулаторном этапе с позиции параметров «Количество дней в год вне госпитализации», «Доля пациентов в стабильном состоянии через 6 месяцев» и «Доля пациентов в стабильном состоянии через 12 месяцев». В рамках показателя эффективности «Доля пациентов в стабильном состоянии через 24 месяца» различия между стратегиями нивелируются. Таким образом, на конец периода моделирования

у больных развивается обострение заболевания вне зависимости от принимаемой поддерживающей терапии.

Был выполнен анализ «затраты-эффективность» с расчетом показателей CER (cost-effectiveness ratio), характеризующих эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий KA и AA при учете затрат и различных показателей эффективности, фиксируемых в определенных временных промежутках с максимальным горизонтом моделирования в 24 мес. (рис. 10-12).

При оценке показателя эффективности – доля пациентов в стабильном состоянии через 6 мес. (см. рис. 10) – показатели CER

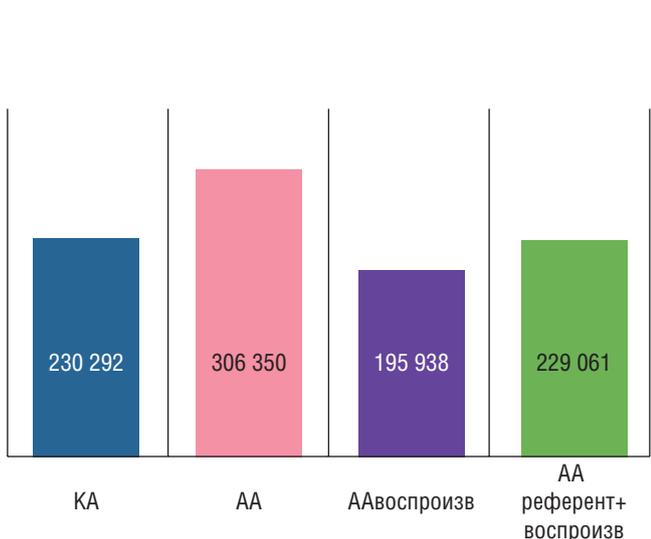


Рисунок 10. Показатель CER для критерия «Доля стабильных пациентов» в группах сравнения, горизонт моделирования 6 мес.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AA воспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AA референт+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 10. CER estimate for the «Percentage of stable patient» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 6 months.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AA воспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AA референт+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

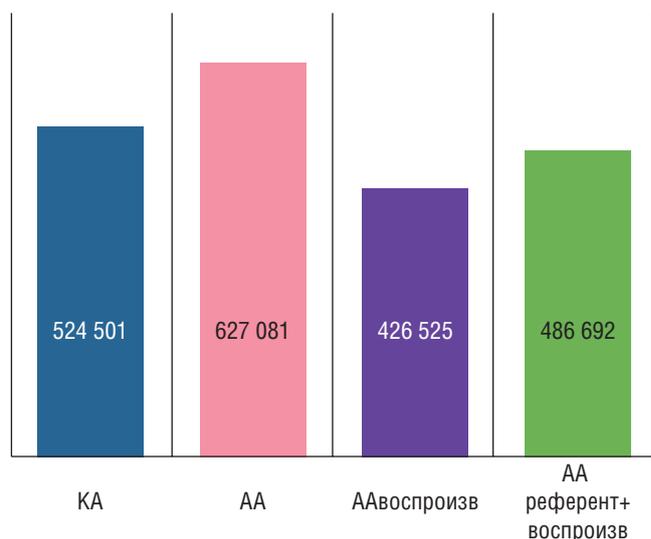


Рисунок 11. Показатель CER для критерия «Доля стабильных пациентов» в группах сравнения, горизонт моделирования 12 мес.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AA воспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AA референт+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 11. CER estimate for the «Percentage of stable patients» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 12 months.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AA воспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AA референт+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

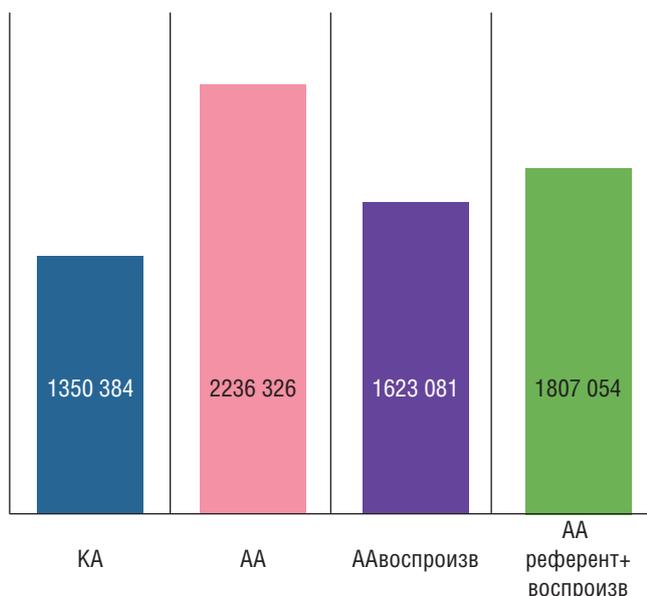


Рисунок 12. Показатель CER для критерия «Доля стабильных пациентов» в группах сравнения, горизонт моделирования 24 мес.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AAвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AAреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 12. CER estimate for the «Percentage of stable patients» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 24 months.
Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AAвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AAреферент+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30 and 70%, respectively.

для стратегий KA и AA, а также вариантом AAвоспроизв и AAреферент+воспроизв составили 230 292 руб., 306 350 руб., 195 938 руб. и 229 061 руб. соответственно. Таким образом, отмечается наибольшая эффективность затрат при использовании AA в условиях 100% замены им референтных ЛП при совместном использовании референтных и воспроизведенных AA в соотношении 30 и 70% соответственно, эффективность затрат сравнима с использованием KA. Наибольший по величине CER характерен для поддерживающей терапии в течение 6 мес. референтными AA. Подобная тенденция сохраняется при продлении горизонта моделирования до 12 мес. с точки зрения критерия эффективности «доля стабильных пациентов» (см. рис. 11).

С увеличением периода наблюдения и расширении границ горизонта моделирования до 24 мес. (см. рис. 12) соотношение показателей CER между оцениваемыми стратегиями кардинально меняется: наименьшая величина наблюдается для KA – 1 350 384 руб., далее по возрастающей для воспроизведенных AA – 1 623 081, для AA референтных и воспроизведенных при применении в известном соотношении – 1 807 054 руб., для референтных AA – 2 236 326 руб. Таким образом, нивелируется эффективность затрат для воспроизведенных AA при различных вариантах их применения в поддерживающей терапии шизофрении с увеличением периода наблюдения и в соответствии с этим горизонта моделирования. Стратегия референтных AA ни на одном из анализируемых временных промежутков не продемонстрировала экономической целесообразности применения в сравнении с KA в поддерживающей терапии шизофрении с точки зрения показателя эффективности «доля пациентов в стабильном состоянии».

При оценке показателя эффективности – количество дней в год вне госпитализации (рис. 13 и 14) – показатели CER для стратегий

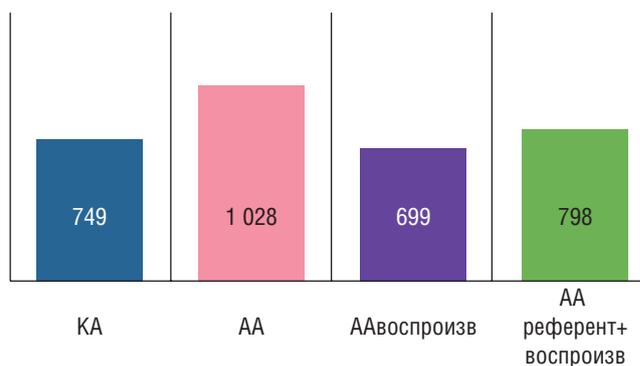


Рисунок 13. Показатель CER для критерия «Количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ» в группах сравнения, горизонт моделирования 12 мес.

Примечание. ДС – дневной стационар; ПБ – психиатрическая больница; KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AAвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AAреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 13. CER estimate for the «Number of hospital-free days per year» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 12 months.

Note. ДС – daycare facility; ПБ – psychiatric hospital; KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AAвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AAреферент+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30 and 70%, respectively.

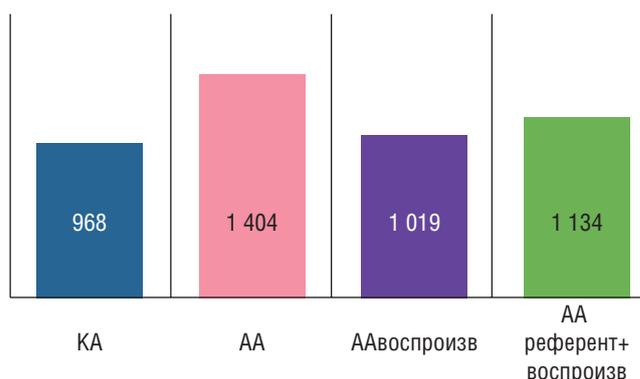


Рисунок 14. Показатель CER для критерия «Количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ» в группах сравнения, горизонт моделирования 24 мес.

Примечание. ДС – дневной стационар; ПБ – психиатрическая больница; KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AAвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AAреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 14. CER estimate for the «Number of hospital-free days per year» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 24 months.

Note. ДС – daycare facility; ПБ – psychiatric hospital; KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AAвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AAреферент+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30 and 70%, respectively.

KA и AA, а также вариантом AAвоспроизв и AAреферент+воспроизв составили: при горизонте моделирования 12 мес. – 749 руб., 1 028 руб., 699 руб. и 798 руб. соответственно, при горизонте моделирования в 24 мес. – 968 руб., 1 404 руб., 1 019 руб. и 1 134 руб. соответственно. Таким образом, отмечается наибольшая эффективность затрат при использовании воспроизведенных AA в поддерживающей терапии больных шизофренией с точки зрения достижения суммарного количества дней вне ДС и ПБ при горизонте моделирования в 12 мес.

Таблица 10. Результаты анализа влияния на бюджет с горизонтом моделирования 24 месяца.

Table 10. The results of the budget impact analysis simulated for the horizon of 24 months.

Сумма затрат при применении для:	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
	Суммарные затраты в рублях		
КА	147 191 868	88 315 121	44 157 560
АА	252 704 847	151 622 908	75 811 454
ААвоспроизв	183 408 160	110 044 896	55 022 448
ААреферент+воспроизв	204 197 105	122 518 263	61 259 131
Экономия затрат при применении КА в сравнении с:			
АА	105 512 979	63 307 787	31 653 894
ААвоспроизв	36 216 292	21 729 775	10 864 887
ААреферент+воспроизв	57 005 237	34 203 142	17 101 571
Число дополнительно пролеченных пациентов в сравнении с:			
АА	717	430	215
ААвоспроизв	246	148	74
ААреферент+воспроизв	387	232	116

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ААвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; ААреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Note. ЛП – a medicinal product; КА – classical antipsychotic drugs; АА – reference atypical antipsychotic medications; ААвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; ААреферент+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

При увеличении горизонта моделирования до 24 мес. относительно критерия эффективности – количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ – соотношение между показателями эффективности затрат меняется: показатель CER наименьшим оказывается для стратегии с применением КА – 968 руб. В итоге применение АА в условиях терапии только референтными или только воспроизведенными ЛП, а также при совместном присутствии в перечне лекарственного обеспечения больных шизофренией на амбулаторном этапе референтных и воспроизведенных АА отличается меньшей экономической целесообразностью и эффективностью в сравнении с использованием КА.

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимости лекарственных ЛП оцениваемых стратегий. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Анализ влияния на бюджет

Были рассчитаны затраты бюджета здравоохранения при применении ЛП оцениваемых стратегий в поддерживающей терапии больных параноидной шизофренией с горизонтом моделирования 24 мес. на амбулаторном этапе (табл. 10). В расчет входили прямые затраты, связанные с применением стратегий сравнения, и учитывалась эффективность каждой из стратегий. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Рассчитывалось число пациентов, которое возможно пролечить на сохраненные средства. Были рассчитаны затраты при лечении 1 000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают КА, 60 и 30% пациентов по отношению к стратегии – АА в различных вариациях. В результате при сравнении как со стратегией АА, так и со стратегией ААвоспроизв и ААреферент+воспроизв использование КА является более предпочтительной стратегией для финансирования здравоохранения с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование КА у 100% больных шизофренией

в течение двух лет позволяет сохранить значительные средства бюджета – до 105 512 979 руб. относительно АА с использованием референтных ЛП, до 36 216 292 руб. относительно ААвоспроизв и до 57 005 237 руб. относительно АА с совместным применением референтных и воспроизведенных ЛП, что может дополнительно обеспечить терапией до 717, 246 или 387 пациентов соответственно. При экстраполяции данных с горизонта моделирования 90 дней на 12 мес. дополнительное количество пролеченных пациентов оценивается в 527, 204 и 301 соответственно. Сокращение доли КА в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе нивелирует экономический эффект их применения: к примеру, терапия лишь 30% пациентов позволит дополнительно пролечить значительное меньшее количество пациентов – 215, 74 и 116 в течение двух лет, или 113, 37 и 88 в год соответственно ранее приведенному порядку стратегий.

Обсуждение

Противорецидивная поддерживающая фармакотерапия больных с шизофренией – основной способ достижения главных целей лечения таких пациентов: улучшения качества жизни и уровня функционирования, обеспечения процесса выздоровления до максимально возможного уровня [3,4]. Принимая во внимание значительное социально-экономическое бремя рассматриваемого заболевания [4-8], важно располагать данными об экономических последствиях применения того или иного класса ЛП в терапии пациентов и возможных способов снижения стоимости их ведения на всех этапах оказания медицинской помощи, в т.ч. и амбулаторном.

Выполнено клинико-экономическое моделирование для оценки последствий применения основных групп ЛП в терапии шизофрении – КА и АА, в т.ч. и с включением в анализ использования воспроизведенных АА. В основе исследования – эпидемиологические данные реальной клинической практики, полученные в психоневрологических диспансерах г. Санкт-Петербурга. По данным разработанной фармакоэкономической модели определены стоимость ведения больных шизофренией с точки зрения бюджета здравоохранения и с позиции общества, целесообразность и эффектив-

ность наблюдаемых затрат для различных временных промежутков – 6, 12 и 24 мес.

По результатам проведенного анализа, все рассмотренные варианты стратегий с применением АА являлись более ресурсоемкими медицинскими технологиями в сравнении с КА для бюджета здравоохранения. Внедрение в клиническую практику воспроизведенных АА даже при условиях 100% замены ими референтных ЛП не приводит к сокращению затрат ниже уровня КА. Однако наблюдается уменьшение разницы по отношению к КА в стоимости ведения больных на амбулаторном этапе с 72 до 25%. Основной вклад в различия затрат между стратегиями вносит стоимость ЛП для поддерживающего лечения: фармакотерапия АА в течение двух лет наблюдений дороже фармакотерапии КА в 64 раза в случае использования референтных препаратов, в 19 раз – в случае применения воспроизведенных АА при условии их 100% замены референтных антипсихотиков.

При оценке показателей эффективности затрат выявлена тенденция корреляции показателей эффективности и целесообразности применения АА с горизонтом моделирования. В отношении показателя эффективности «доля стабильных пациентов» при горизонтах моделирования 6 и 12 мес. применение воспроизведенных АА отличается большей экономической эффективностью и целесообразностью в сравнении с КА. При увеличении периода наблюдения до 24 мес. описанный эффект теряется и наименьший показатель CER характерен для КА. При всех рассматриваемых горизонтах моделирования стратегия использования референтных АА обладала наименьшей эффективностью затрат, демонстрируя высокие значения показателя CER. Для показателя эффективности «количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ» применение АА отличалось большей эффективностью затрат только в условиях 100% применения воспроизведенных АА и при горизонте моделирования в 12 мес., при этом по отношению к стратегиям референтных АА и АА при совместном использовании референтных и воспроизведенных ЛП применение КА оставалось более экономически рациональным вне зависимости от длительности наблюдения.

Таким образом, длительность поддерживающей терапии АА более года экономически нецелесообразна ввиду отсутствия клинических преимуществ в ведении пациентов с шизофренией, позволяющих продемонстрировать рациональность наблюдаемых затрат. В течение первого года поддерживающей терапии применение АА можно назвать экономически целесообразным только при условии использования воспроизведенных ЛП на уровне замены референтных АА в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе не ниже 70%.

Несмотря на демонстрацию экономической эффективности и целесообразности для некоторых условий настоящего моделирования, на протяжении всего периода наблюдения в 24 мес. стратегия использования АА оставалась ресурсоемкой и затратной для бюджета здравоохранения. Проведенный анализ влияния на бюджет определяет применение АА как менее предпочтительную медицинскую технологию в сравнении с использованием КА в поддерживающей терапии больных шизофренией ввиду того, что лечение АА требует привлечения значительных средств бюджета здравоохранения с потерей возможности оказать медицинскую помощь дополнительному количеству пациентов. С точки зрения анализа влияния на бюджет применение КА является ресурсосберегающей стратегией в терапии больных шизофренией на амбулаторном этапе. Уровень экономии бюджетных средств зависит

от широты применения медицинской технологии: долю КА в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе целесообразно сохранять не ниже 60%.

Дополнительный анализ не прямых затрат привел к изменению в соотношении стоимостей ведения больных шизофренией оцениваемыми стратегиями поддерживающей терапии. При рассмотрении суммарных затрат – прямых и не прямых – для популяции, включенной в настоящее исследование с уровнем трудоустроенности 15,6%, использование воспроизведенных АА (при 100% уровне замены референтных) оказывается по стоимости ниже терапии КА, при этом референтные АА и совместное применение референтных и воспроизведенных АА остаются наиболее дорогостоящими медицинскими технологиями. При моделируемом уровне занятости больных шизофренией в 100% все варианты использования АА становятся менее затратными стратегиями в сравнении с КА. Таким образом, с позиции государства и общества в целом применение АА у социально активных трудоустроенных пациентов является экономически оправданным и целесообразным.

В итоге проведенное фармакоэкономическое моделирование позволяет определить экономически рациональные возможности применения обоих классов антипсихотиков и спрогнозировать необходимый уровень распределения их долей в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе: к примеру, не менее 15,6% для АА с целью терапии трудоустроенных пациентов; сохранение охвата лечением КА на уровне не менее 60% для оптимального ресурсосберегающего эффекта их использования; демонстрация экономической целесообразности применения АА при замене референтных воспроизведенными в объеме не менее 70% (при условии их сравнимой эффективности и безопасности).

Выводы:

1. Терапия АА является более ресурсоемкой медицинской технологией в сравнении с КА для бюджета здравоохранения в лечении пациентов с шизофренией.
2. Внедрение в клиническую практику воспроизведенных АА даже при условии 100% замены ими референтных ЛП не приводит к сокращению затрат ниже уровня КА.
3. При оценке показателей эффективности затрат выявлена тенденция корреляции показателей эффективности и целесообразности применения АА с длительностью горизонта моделирования.
4. Длительность поддерживающей терапии АА более года экономически нецелесообразна ввиду отсутствия клинических преимуществ в ведении пациентов с шизофренией, позволяющих продемонстрировать рациональность наблюдаемых затрат.
5. С точки зрения анализа влияния на бюджет, применение КА является ресурсосберегающей стратегией в терапии больных шизофренией на амбулаторном этапе.
6. При моделируемом уровне занятости больных шизофренией в 100% случаев все варианты использования АА становятся менее затратными стратегиями в сравнении с КА.
7. С позиции государства и общества в целом применение АА у социально активных трудоустроенных пациентов является экономически оправданным и целесообразным.
8. Планирование лекарственного обеспечения больных шизофренией на амбулаторном этапе требует рационального соотношения между классами антипсихотиков в целях оптимизации дополнительной нагрузки на бюджет здравоохранения.

Литература:

1. Краснов В.Н., Гурович И.Я. Клиническое руководство: Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. М. 1999; 224 с.
2. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении. Новые достижения в терапии психических заболеваний. М. 2002; 82-94.
3. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. М. 2007; 260 с.
4. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М. 2003; 264 с.
5. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Козырев В.Н и др. Стоимостный анализ бремени шизофрении в России. Социальная и клиническая психиатрия. 2002;12 (3): 46-55.
6. Rise D.P. Economic burden of mental disorders in the USA. *Econom.Neurosc.* 1999; I: 40-44.
7. Ястребов В.С., Солохина Т.А., Шевченко Л.С., Митихин В.Г., Творогова Н.А., Харьковская Т.Л. Экономическая оценка масштаба вложений и потерь вследствие психических заболеваний: методология исследования и социально-экономический прогноз последствий. Социальная и клиническая психиатрия. 2009; 19 (4): 21-28.
8. Любов Е.Б. Социально-экономическое бремя шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2012; 2 (2): 100-108.
9. Oliva-Moreno J., Lypez-Bastida J. et al. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur. J. Health Econ.* 2006; 7: 182-188.
10. Jacobson L., Jonasson M., Lindblom Y. et al. The societal cost of schizophrenia in Sweden. 15 annual meeting of the International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR). Washington. May 15-19, 2010.
11. Salize H.J. et al. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. *Schizophr. Res.* 2009; 111: 70-77.
12. Janicak P. G. The CATIE study and its implications antipsychotic drug use. *Essent Psychopharmacol.* 2006; 7: 53-63.
13. Kahn R.S. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia an schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet.* 2008; 371-1085-97.
14. Davis J.M. et al. A meta-analysis of efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003; 60: 733-759.
15. Newton A.S. Antipsychotics in adult with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications a systematic review and meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2012; 157: 498-511.

References:

1. Krasnov V. N., Gurovich I. Ya. Clinical guidelines: models for the diagnosis and treatment of mental and behavioural disorders [*Klinicheskoe rukovodstvo: Modeli diagnostiki i lecheniya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv* (in Russian)]. Moscow. 1999; 224 s.
2. Mosolov S. N., Kalinin V. V., Eremin A. V. Comparative effectiveness and tolerance of a new generation of antipsychotics in the treatment of exacerbations of schizophrenia. New achievements in the treatment of mental illness [*Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsikhoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenii shizofrenii. Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy* (in Russian)]. Moscow. 2002; 82-94.
3. Krasnov V. N., Gurovich I. Ya., Mosolov S. N., Shmukler A. B. Psychiatric care for schizophrenia patients. Clinical guideline

16. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
17. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьева. М. 2004; 404 с.
18. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М. 2000; 579 с.
19. Основные понятия в оценке медицинских технологий: методическое пособие. Под ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белоусова. М. 2013; 42 с.
20. Walley T., Hayscox A., Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences. 2004. 216 с.
21. Josephine A. Mauskopf. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health.* 2007; 10 (5); 336-347.
22. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 30.08.2017 г.
23. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. N 1421н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара».
24. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1400н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе с затяжным течением и преобладанием социально-реабилитационных проблем».
25. Постановление Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов».
26. Официальный сайт Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга. URL: <http://www.spboms.ru/>. Дата обращения: 10.09.2017 г.
27. Российский фармацевтический портал «ФАРМ-индекс». URL: <https://www.pharmindex.ru/>. Дата обращения: 31.08.2017 г.
28. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».
29. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, официальный сайт. URL: <http://petrostat.gks.ru/>. Дата обращения: 10.01.2017 г.

[*Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nym shizofreniei. Klinicheskoe rukovodstvo* (in Russian)]. Moscow. 2007; 260 s.

4. Gurovich I. Ya., Lyubov E. B. Pharmacoeconomics and pharmacoeconomics in psychiatry [*Farmakoepidemiologiya i farmakoekonomika v psikhiiatrii* (in Russian)]. Moscow. 2003; 264 s.
5. Gurovich I. Ya., Lyubov E. B., Kozыrev V. N. et al. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* (in Russian). 2002; 12 (3): 46-55.
6. Rise D.P. Economic burden of mental disorders in the USA. *Econom.Neurosc.* 1999; I: 40-44.
7. Yastrebov V. S., Solokhina T. A., Shevchenko L. S., Mitikhin V. G., Tvorogova N. A., Khar'kova T. L. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* (in Russian). 2009; 19 (4): 21-28.
8. Lyubov E. B. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* (in Russian). 2012; 2 (2): 100-108.

9. Oliva-Moreno J., Lypez-Bastida J. et al. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur. J. Health Econ.* 2006; 7: 182-188.
10. Jacobson L., Jonasson M., Lindblom Y. et al. The societal cost of schizophrenia in Sweden. 15 annual meeting of the International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR). Washington. May 15-19, 2010.
11. Salize H.J. et al. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. *Schizophr. Res.* 2009; 111: 70-77.
12. Janicak P.G. The CATIE study and its implications antipsychotic drug use. *Essent Psychopharmacol.* 2006; 7: 53-63.
13. Kahn R.S. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet.* 2008; 371:1085-97.
14. Davis J.M. et al. A meta-analysis of efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003; 60: 733-759.
15. Newton A.S. Antipsychotics in adult with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications a systematic review and meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2012; 157: 498-511.
16. On approval of the industry standard "Clinical and economic research. General provisions": order No. 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 27.05.2011 [*Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya»: prikaz №163 Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 27.05.2011* (in Russian)].
17. Avksent'eva M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. Clinical and economic analysis (evaluation, selection of medical technologies and quality management of medical care). Ed. by P. A. Vorobyov [*Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologii i upravleniya kachestvom meditsinskoi pomoshchi). Pod red. P.A. Vorob'eva* (in Russian)]. Moscow. 2004; 404 s.
18. Belousov Yu.B. Planning and conducting clinical trials of drugs [*Planirovanie i provedenie klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* (in Russian)]. Moscow. 2000; 579 s.
19. The main concepts in the evaluation of medical technologies: Handbook. Under. edited by A. S. Kolbin, Zyryanov S. K., Belousov D. Yu. [*Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metodicheskoe posobie. Pod. red. A. S. Kolbina, S. K. Zyryanova, D. Yu. Belousova* (in Russian)]. Moscow. 2013; 42 s.
20. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences. 2004. 216 s.
21. Josephine A. Mauskopf. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health.* 2007; 10 (5); 336-347.
22. State register of medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 30.08.2017 g.
23. The order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 24, 2012 N 1400N "about the approval of the standard of specialized medical care at schizophrenia, the acute (subacute) phase with the protracted course and prevalence of social and rehabilitation problems" [*Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya RF ot 24 dekabrya 2012 g. N 1421n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri shizofrenii, podostroi faze v usloviyakh dnevnogo statsionara»* (in Russian)].
24. The order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 24, 2012 N 1400N "About the approval of the standard of specialized medical care at schizophrenia, the acute (subacute) phase with the protracted course and prevalence of social and rehabilitation problems" [*Prikaz Minzdrava RF ot 24 dekabrya 2012 g. N 1400n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri shizofrenii, ostroi (podostroi) faze s zatyazhnym techeniem i preobladaniem sotsial'no-reabilitatsionnykh problem»* (in Russian)].
25. The order of the Government of the Russian Federation of 19.12.2016 N 1403 "about the Program of the state guarantees of free rendering medical care to citizens for 2017 and on planning period 2018 and 2019" [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 19.12.2016 N 1403 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2017 god i na planovyi period 2018 i 2019 godov»* (in Russian)].
26. Official site of Territorial Fund OMS of St.-Petersburg. URL: <http://www.spboms.ru/>. Accessed: 10.09.2017 g.
27. Russian pharmaceutical portal "PHARM-index". URL: <https://www.pharmindex.ru/>. Accessed: 31.08.2017 g.
28. The Federal law of 29.12.2006 N 255-FZ (edition of 03.12.2011) "about obligatory social insurance in case of temporary disability and in connection with motherhood" [Federal'nyi zakon ot 29.12.2006 N 255-FZ (red. ot 03.12.2011) «Ob obyazatel'nom sotsial'nom strakhovanii na sluchai vremennoi netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom» (in Russian)].
29. Territorial authority of the Federal state statistics service of St. Petersburg and Leningrad region, official website. URL: <http://petrostat.gks.ru/>. Accessed: 10.01.2017 g.

Сведения об авторах:

Вилюм Ирина Александровна – врач-клинический фармаколог, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. E-mail: i-velum@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5132-2873.

Андреев Борис Владимирович – д.м.н., профессор зав. кафедрой фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета; врач-клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко. E-mail: bandreev1947@list.ru. ORCID: 0000-0001-5982-5523.

Балькина Юлия Ефимовна – к.ф.-м.н., доцент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет Прикладной математики – процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: julia.balykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2141-0440.

Проскурин Максим Александрович – специалист кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики – процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: proskurin.m@gmail.com. ORCID: 0000-0002- 9468-0953.

About the authors:

Vilyum Irina Aleksandrovna – MD, Clinical Pharmacologist, High Medical Technologies Clinic, Pirogov Saint-Petersburg State University; Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, First St. Petersburg State Medical University. E-mail: i-velum@yandex.ru. ORCID – 0000-0002-5132-2873.

Andreev Boris Vladimirovich – MD, Professor & Chair, Department of Pharmacology, St. Petersburg State University; Clinical Pharmacologist, Kashchenko Psychiatric Hospital №1, St. Petersburg. E-mail: bandreev1947@list.ru. ORCID: 0000-0001-5982-5523.

Balykina Yuliya Efimovna – PhD (Physics & Math), Associate Professor, Department of Mathematical Modeling of Energy Systems, Faculty of Applied Mathematics and Control Processes, St. Petersburg State University. E-mail: julia.balykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2141-0440.

Proskurin Maksim Alexandrovich – Researcher, Department of Mathematical Modeling of Energy Systems, Faculty of Applied Mathematics and Control Processes, St. Petersburg State University. E-mail: proskurin.m@gmail.com. ORCID: 0000-0002- 9468-0953.

Генотипирование CYP2D6 в практике психиатрического стационара — фармакоэкономические аспекты

Курылев А. А.^{1,2}, Андреев Б. В.^{1,3}, Колбин А. С.^{2,3}, Лиманкин О. В.¹

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко» (ул. Меньковская, 10, село Никольское 188357, Гатчинский район, Ленинградская обл., Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Университетская набережная, 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия)

Резюме

Фармакогенетические методы подбора терапии антипсихотиками (АП) являются сегодня одним из путей повышения эффективности и безопасности психофармакотерапии. Однако экономические последствия от внедрения этих методов в клиническую практику неочевидны. **Цель исследования** – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения фармакогенетического тестирования CYP2D6 в повседневной практике психиатрического стационара. **Материалы и методы.** У 298 пациентов были определены генетические полиморфизмы CYP2D6 (*3, *4, *5, *6, *1XN). Группы медленных (ММ), быстрых (БМ) и ультрабыстрых (УМ) метаболизаторов различались по средним суточным дозам АП и длительности пребывания в стационаре. Эти данные были положены в основу фармакоэкономической модели, которая позволила рассчитать прямые медицинские затраты на лечение пациентов с использованием фармакогенетического подхода. **Результаты.** Применение фармакогенетического подхода (генотипирования CYP2D6) перед назначением психофармакотерапии экономически обосновано, так как обеспечивает возможность оптимизации сроков подбора терапии, что снижает прямые медицинские затраты на стационарное лечение. Затраты на проведение фармакогенетического тестирования составляют менее 1% суммарных прямых медицинских затрат на стационарное лечение. Фармакогенетический подход остается экономически целесообразным, в том числе и в случае увеличения стоимости лабораторного анализа до 3 893,80 руб. (199% от текущей стоимости), а также при разнице в длительности госпитализации между ММ, УМ и БМ не менее 5 дней.

Ключевые слова

CYP2D6, полиморфизм, антипсихотики, фармакоэкономика.

Статья поступила: 05.12.2017 г.; в доработанном виде: 06.02.2018 г.; принята к печати: 05.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Курылев А. А., Андреев Б. В., Колбин А. С., Лиманкин О. В. Генотипирование CYP2D6 в практике психиатрического стационара – фармакоэкономические аспекты. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 19-26. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.019-026.

CYP2D6 genotyping in the daily routine of a psychiatric hospital – pharmacoeconomic evaluation

Kurylev A. A.^{1,2}, Andreev B. V.^{1,3}, Kolbin A. S.^{2,3}, Limankin O. V.¹

¹ P. P. Kashchenko Psychiatric hospital №1 (10 Menkovskaya Str., Nikolskoe 190005, Gatchinsky District, Leningrad Region, Russia)

² Pavlov First Sankt-Peterburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation (6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia)

³ Sankt-Peterburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Sankt-Peterburg 199034, Russia)

Summary

Today, pharmacogenetic tests are commonly used to improve the efficacy and safety of antipsychotic (AP) treatment. However, the economic aspects of their implementation in the psychiatry clinic routine are not well studied. **Aim.** To evaluate the pharmacoeconomic benefits of

CYP2D6 polymorphisms genotyping in psychiatric patients. Materials and methods. CYP2D6 genetic polymorphisms (*3, *4, *5, *6, *1XN) were tested in 298 psychiatric in-patients. The mean AP daily doses and the hospital stay duration differed between poor (PM), extensive (EM) and ultra-rapid (UM) metabolizers. Based on these data, a pharmacoeconomic decision-making model was created. The model calculates direct medical costs for the patient care with and without pharmacogenetics tests. *Results.* Pharmacogenetics tests (CYP2D6 genotyping) performed prior to the antipsychotic therapy were shown to be a cost-effective strategy as it gives additional clinical and pharmacological information, optimize the duration of AP treatment, and results in a lower direct medical cost of in-patient care. The cost of genotyping is less than 1% of the total direct medical costs. This strategy remains cost-effective even if the genotyping costs more than 3893.8 RUB (199% of the current value) and also if the differences in the hospital stay durations between PM, EM and UM are not less than 5 days.

Key words

CYP2D6, polymorphisms, antipsychotics, pharmacoeconomics.

Received: 05.12.2017; in the revised form: 06.02.2018; accepted: 05.03.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kurylev A. A., Andreev B. V., Kolbin A. S., Limankin O. V. CYP2D6 genotyping in the daily routine of a psychiatric hospital – pharmacoeconomic evaluation. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoeconomika]. 2018; 11 (1): 19-26 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.019-026.

Corresponding author

Address: 6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia.

E-mail address: alexey-kurylev@yandex.ru (Kurylev A. A.).

Введение

Персонализированный подход к терапии в психиатрической практике с использованием результатов фармакогенетического тестирования является сегодня новым и актуальным направлением повышения эффективности и безопасности терапии психотропными средствами [1-4]. Первая фаза метаболизма большинства лекарственных средств (ЛС) группы антипсихотиков осуществляется ферментами системы цитохрома P450, а именно изоферментами CYP2D6 и CYP3A4 [5]. Активность изофермента CYP2D6 характеризуется широкой межличностной вариабельностью, обусловленной наличием в гене этого изофермента генетически детерминированных полиморфизмов [6]. Показано, что определение этих полиморфизмов в геноме человека позволяет с высокой степенью достоверности предсказать фармакокинетические параметры антипсихотиков (АП), а также сделать выводы о необходимости применения тех или иных суточных доз у каждого конкретного пациента. Иными словами, фармакогенетическое тестирование полиморфизмов CYP2D6 предоставляет врачу дополнительную информацию, помогающую осуществить выбор АП и его стартовых суточных доз [5]. Однако регуляторный статус фармакогенетического подхода в разных странах не одно-

значен. Фармакогенетические тесты по-прежнему не входят в повседневную практику психиатрических стационаров ни в Российской Федерации (РФ), ни за рубежом, и не включены ни в российские клинические рекомендации [7], ни в международные рекомендации по терапии психических расстройств [8-10]. Это связано отчасти с недостаточной доказанностью клинических преимуществ фармакогенетического подхода при выборе антипсихотической терапии [3], но также и с недостаточным количеством клинико-экономических исследований. Имеются единичные работы, в которых проводился клинико-экономический анализ использования генотипирования CYP2D6 в психиатрии [11].

Цель исследования – оценить клинико-экономическую целесообразность применения фармакогенетического тестирования CYP2D6 в повседневной практике психиатрического стационара.

Материалы и методы

Нами ранее было проведено фармакоэкономическое исследование генотипирования CYP2D6 [12], основанное на результатах клинического ретроспективного исследования генотипирования CYP2D6 пациентов психиатрического стационара [13]. Настоящее исследование является продолжением выполненной нами ранее

Таблица 1. Параметры фармакоэкономической модели.

Table 1. Parameters of the pharmacoeconomic model.

Показатель / Parameter	ММ	БМ	УМ
Средняя суточная доза (экв.) / Mean daily dose (eq); (95%-й доверительный интервал) / (95% CI)	303,12 (251,84-354,41)	499,95 (460,61-539,29)	472,24 (367,75-576,73)
Средняя длительность госпитализации (дни) / Mean hospital stay (days); (95%-й доверительный интервал) / (95% CI)	66,08 (53,77-78,40)	50,66 (41,98-59,33)	66,70 (49,67-83,73)
Частота развития ЭПН / EPS rate	72,0%	47,0%	46,0%

Примечание. ММ – медленные метаболизаторы; БМ – быстрые метаболизаторы; УМ – ультрабыстрые метаболизаторы; СР – среднее; ДИ – доверительный интервал; ЭПН – экстрапирамидные нарушения.

Note. MM – slow metabolizers; BM – rapid metabolizers; UM – ultra-rapid metabolizers; CP – mean; CI – confidence interval; EPS – extrapyramidal symptoms.

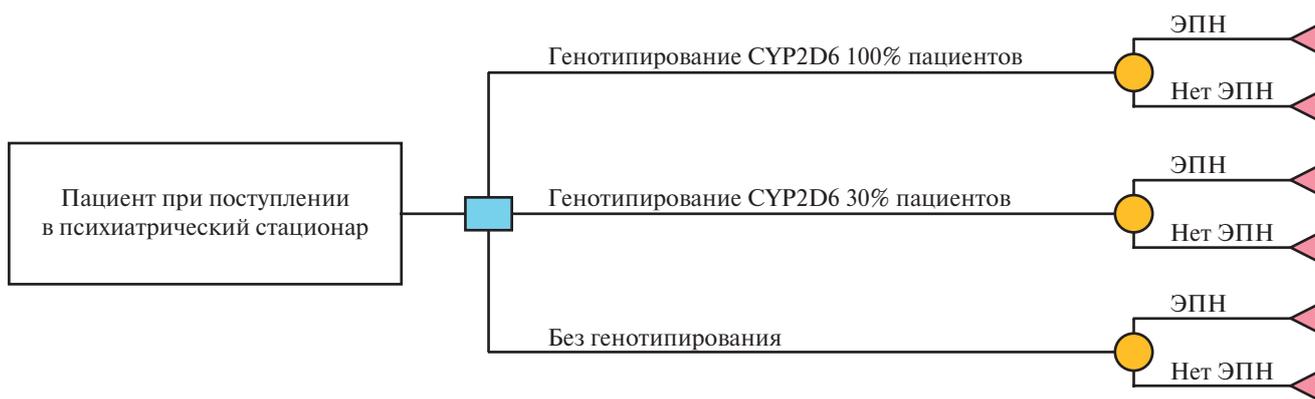


Рисунок 1. Модель принятия решений.
Примечание. ЭПН – экстрапирамидные нарушения.

Figure 1. The decision-making model.
Note. ЭПН – extrapyramidal disorders.

работы и базируется на результатах проведенного расширенного фармакогенетического исследования эффективности и безопасности АП в условиях психиатрического стационара [14].

В исследование были включены 298 пациентов СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кашенко». Все пациенты имели диагноз параноидная шизофрения (F 20.0). Пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование аллелей *3, *4, *5, *1хN, *6 гена CYP2D6. По результатам фармакогенетического тестирования наблюдаемые были разделены на группы согласно статусу метаболитатора по CYP2D6: медленные метаболитаторы (ММ), быстрые метаболитаторы (БМ), ультрабыстрые метаболитаторы (УМ) [14]. Значения параметров модели для этих групп было различным (табл. 1).

Ввиду применения у пациентов различных АП с целью возможности сравнения средних суточных доз проводили пересчет дозы АП в хлорпромазиновые эквиваленты по каждому пациенту (табл. 3).

Фармакоэкономическая модель принятия решений (рис. 1) была построена в соответствии с рекомендациями Международного общества фармакоэкономики и научного анализа исходов [15], рекомендациям по оценке медицинских технологий [16], а также отраслевого стандарта РФ [17].

Использовали анализ минимизации затрат, потому что модель не предполагала оценки эффективности сравниваемых вариантов терапии пациента [16].

Дерево принятия решений модели начинается с выбора использования или отказа от использования фармакогенетического подхода (генотипирования CYP2D6) до момента начала антипсихотической терапии при поступлении пациента в психиатрический стационар. В последующем пациентам назначали терапию АП и при необходимости корректорами экстрапирамидных нарушений (ЭПН). Конечной точкой модели была выписка пациента из стационара. Значения некоторых переменных, используемых в модели, получены в результате проведенного

нами ранее клинического исследования [14]: длительность госпитализации (дни); частота применения разных АП; частота развития ЭПН; средняя суточная доза АП (выраженная в хлорпромазиновых эквивалентах). С целью терапии ЭПН в клинических рекомендациях РФ предусмотрено назначение тригексифенидила (Циклодол) в суточной дозе 2-8 мг [18]. Затраты на коррекцию ЭПН приведены в таблице 2.

Стоимость одного койко-дня в психиатрическом стационаре (без учета стоимости лекарственных средств), по данным СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кашенко», составила 2950,87 руб./сут. [20]. Стоимость определения полиморфизмов гена CYP2D6 составляет 1300 руб. [21]. Расчет стоимости лекарственной терапии в течение госпитализации (см. табл. 3) проводили путем расчета стоимости 1 мг действующего вещества, для каждого из применяемых АП по формуле (1):

$$\text{Стоимость 1 мг (руб./мг)} = \frac{\sum_i \frac{P_i}{D_i(\text{мг}) * N_i}}{i}, \quad (1)$$

где i – торговое наименование АП в рамках одного МНН; P_i – цена упаковки АП (руб.); D_i – дозировка действующего вещества (мг); N_i – количество таблеток в упаковке АП.

В фармакоэкономической модели были рассмотрены следующие сценарии:

- 1) никому из пациентов не выполняют генотипирование CYP2D6 (стандартный алгоритм);
- 2) генотипирование CYP2D6 проводится всем пациентам (фармакогенетический алгоритм 100% пациентов);
- 3) генотипирование CYP2D6 проводится 30% пациентам (фармакогенетический алгоритм 30% пациентов).

Односторонний анализ чувствительности был проведен с целью проверки устойчивости результатов модели к изменениям таких параметров, как стоимость генотипирования и разница в длительности госпитализации между группами ММ, УМ и БМ. В результате анализа чувствительности были рассчитаны значения параме-

Таблица 2. Стоимость терапии коррекции экстрапирамидных нарушений.

Table 2. Cost of therapy for correction of extrapyramidal disorders.

ЛС	Средняя суточная доза (мг) / Mean daily dose, mg	Форма выпуска / Formulation	Цена (руб.) [19] / Price (Rub) [19]	Стоимость 1 дня терапии (руб.) / Cost of 1 day treatment (Rub)
Циклодол / Cyclodol	4	2 мг таб. 50 шт. / 2 mg tablets, 50 per pack	51,40	2,06

Примечание. ЛС – лекарственное средство.

Note. ЛС – the medication.

Таблица 3. Расчет стоимости одного хлорпромазинового эквивалента с учетом частоты назначения различных антипсихотиков.

Table 3. Cost of one chlorpromazine equivalent for several treatment regimens using different antipsychotics.

Препарат (МНН) / Medicine	Процент назначений [14] / Prescription rate [14]	Хлорпро-мазиновый эквивалент [22] / Chlorpromazine equivalent [22]	Доза (мг) / Dose (mg)	Количество (шт.) / Number of tablets	Стоимость 1 мг (руб.) [19] / Cost per 1 mg (Rub)	Стоимость одного хлорпро-мазинового эквивалента (руб.) / Cost of 1 chlorpromazine equivalent (Rub)	Стоимость одного хлорпро-мазинового эквивалента (с учетом частоты назначения) (руб.) / Cost of 1 Chlorpromazine equivalent considering prescription rate (Rub)
Галоперидол / Haloperidol	43,4	30	5	50	0,16	0,0032	0,0018
Рisperидон / Risperidone	7,5	75	2	20	11,04	0,4625	0,0416
Оланзапин / Olanzapine	7,5	30	10	28	6,14	0,4516	0,0225
Палиперидон / Paliperidone	3,2	75	3	28	49,14	1,0139	0,0608
Трифлуоперазин / Trifluoperazine	8,2	10	5	50	0,09	0,0082	0,0004
Арипипразол / Aripiprazole	3,2	15	15	28	17,50	1,1665	0,0466
Кветиапин / Quetiapine	8,5	1	100	60	0,26	0,3923	0,0157
Амисульприд / Amisulpride	3,6	1	400	30	0,45	0,4486	0,0179
Сульпирид / Sulpiride	2,1	0,5	200	60	0,11	0,2183	0,0044
Зуклопентиксол / Zuclopenthixol	3,9	4	10	100	0,57	0,1528	0,0031
Клозапин / Clozapine	4,6	2	100	50	0,07	0,0374	0,0004
Средняя стоимость / Average cost							0,1370

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. МНН is the international non-proprietary name.

Таблица 4. Суммарные прямые затраты в группе из 100 пациентов.

Table 4. Total direct costs in a group of 100 patients.

Количество пациентов, из них: / Number of patients, of them:	Стандартный алгоритм / Standard algorithm			Фармакогенетический алгоритм / Pharmacogenetic algorithm		
	100			100		
	ММ	БМ	УМ	ММ	БМ	УМ
	4,4%	91,9%	3,7%	4,4%	91,9%	3,7%
Длительность пребывания в стационаре (дни) / Hospital stay duration (days)	66	50	66	50		
Средняя суточная доза (экв.) / Mean daily dose (eq.)	303	500	472	303	500	472
Частота развития ЭПН (%) / EPS rate (%)	72	47	46	72	47	46
Затраты (руб.) / Costs (Rub)						
Генотипирование (определение полиморфизмов цитохрома CYP2D6) / Genotyping (determination of CYP2D6 polymorphisms)	0			1300		
Один хлорпромазиновый эквивалент АП / One chlorpromazine equivalent	0,137					
АП на один день / АП per day	41,78	68,92	65,10	41,78	68,92	65,10
Один койко-день (без АП) / One bed-day (without АП)	2950,87					
Коррекция ЭПН (руб./сут.) / EPS management (Rub/day)	2,06					
Суммарные затраты (руб.) / Total costs (Rub)	7 585 796,38			7 481 022,99		
Средние затраты на одного пациента (руб./пац.) / Average cost per patient (Rub)	75 857,96			74 810,22		

Примечание. ММ – медленные метаболизаторы; БМ – быстрые метаболизаторы; УМ – ультрабыстрые метаболизаторы; ЛС – лекарственное средство; ЭПН – экстрапирамидные нарушения.

Note. ММ – slow metabolizers; БМ – rapid metabolizers; УМ – ultra-rapid metabolizers; ЭПН – extrapyramidal disorders; АП – antipsychotic drugs.

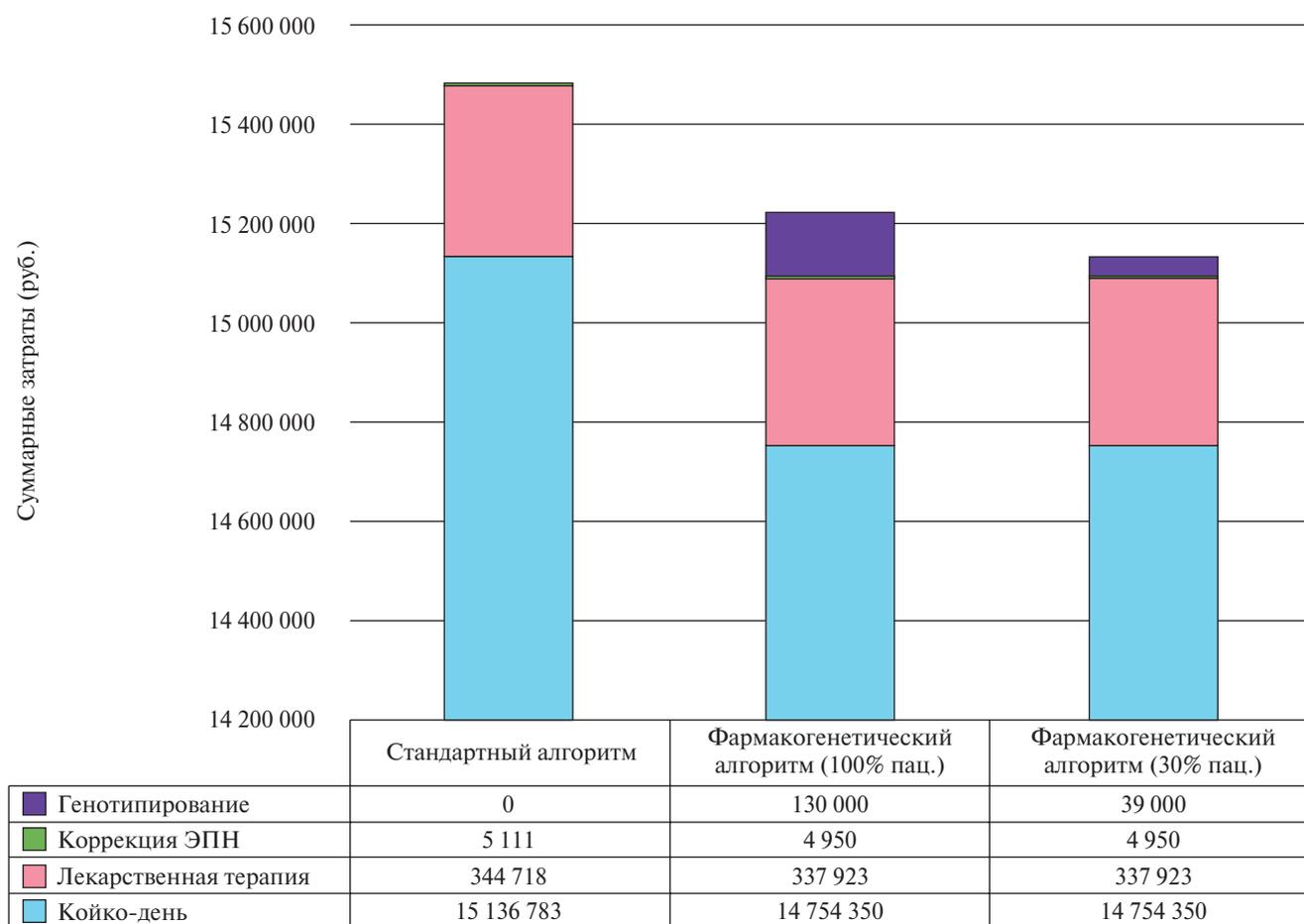


Рисунок 2. Суммарные прямые затраты в группе из 100 пациентов.

Figure 2. Total direct costs in a group of 100 patients.

тров, при которых суммарные прямые медицинские затраты для обеих стратегий становятся равными.

Результаты

Для сравнения суммарных затрат на госпитализацию при использовании фармакогенетического подхода и без его использования рассчитывали суммарные прямые медицинские затраты, которые включали: затраты на пребывание в стационаре (койко-день); затраты лекарственную терапию; проведение фармакогенетического тестирования и коррекцию ЭПН (табл. 4, рис. 2).

Как видно из данных рисунка 2, суммарные затраты при применении фармакогенетического алгоритма у 100 и 30% пациентов характеризуются меньшими суммарными прямыми затратами, преимущественно за счет меньшей стоимости пребывания пациента в стационаре (количество койко-дней).

Структура прямых медицинских затрат при применении различных алгоритмов подбора терапии приведена на рисунке 3.

Как видно из данных рисунка 3, затраты на проведение фармакогенетического тестирования составляют менее 1% суммарных медицинских затрат.

При проведении анализа чувствительности изменяли значение стоимости фармакогенетического тестирования и величины разницы в длительности госпитализации между группами пациентов ММ, БМ и УМ. В результате проведения анализа чувствительности были рассчитаны значения параметров, при которых затраты на пребывание пациента в стационаре для всех стратегий равны. Порог стоимости фармакогенетического тестирования при выполнении его 100 и 30% пациентов составили 3 893,80 руб.

и 12 979,59 руб. соответственно, что выше исходного значения на 199 и 975% соответственно. Разница длительности госпитализации при выполнении генотипирования у 100 и у 30% пациентов составила 5 дней и 1 день соответственно. Это означает, что при увеличении средней длительности госпитализации в группах пациентов с измененной активностью CYP2D6 (ММ+УМ) в сравнении с БМ на 5 дней и более затраты на стационарное лечение с применением фармакогенетического подхода не превосходят таковые без его применения.

Нами был выполнен расчет средних затрат на лечение одного пациента, исходя из предположения, что разница в койко-днях при использовании генотипирования CYP2D6 и без его использования отсутствует, а средняя длительность пребывания в стационаре составляет 50 дней. Средние затраты на одного пациента при выполнении фармакогенетического алгоритма составили 152 272 руб./пац., без выполнения фармакогенетического алгоритма – 150 972 руб./пац., разница затрат составляет 0,8%, то есть затраты на выполнение генотипирования несравнимо малы по сравнению с затратами на пребывание и лечение пациентов в психиатрическом стационаре.

Анализ чувствительности показал, что увеличение стоимости одного койко-дня пребывания в психиатрическом стационаре повышает экономическую эффективность генотипирования CYP2D6.

Еще одним фактором, свидетельствующим об экономической целесообразности применения фармакогенетического алгоритма при назначении антипсихотической терапии, является то, что это исследование проводится один раз в жизни и не требует повторения при повторной госпитализации в стационар. Повторность го-

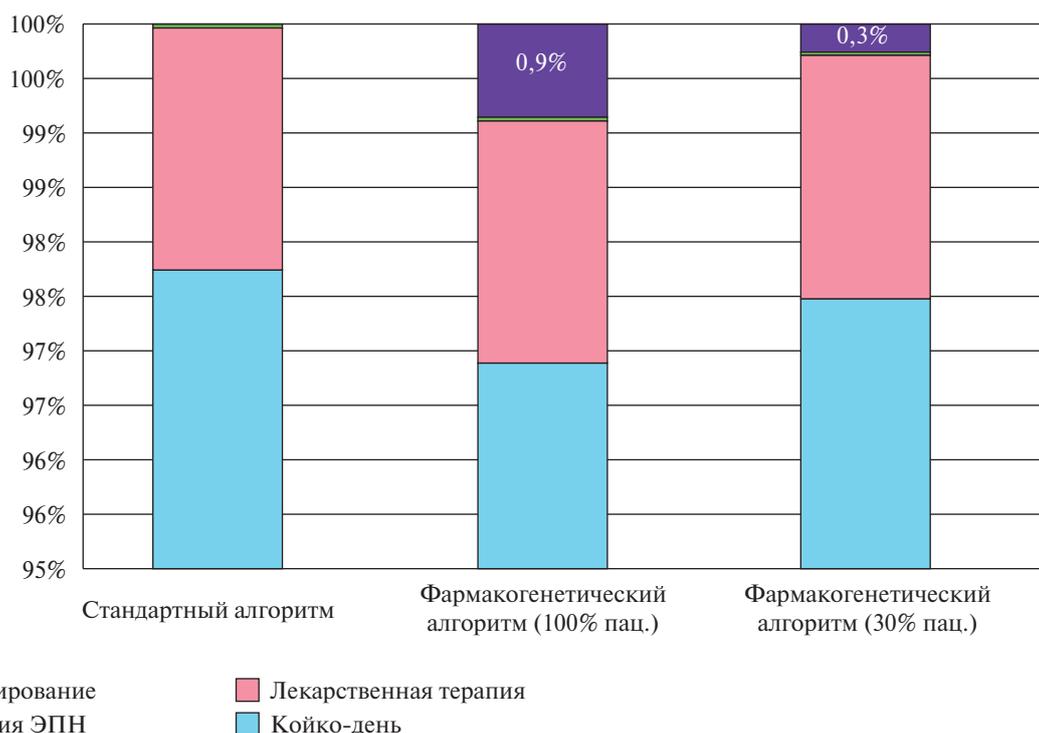


Рисунок 3. Структура суммарных затрат по сравниваемым сценариям фармакоэкономической модели.

Figure 3. The breakdown of the total costs for different scenarios of the pharmacoeconomic model.

спитализации пациентов с шизофреническими расстройствами в 2005 г. и 2013 г. в Северо-Западном Федеральном округе РФ составила 27,1 и 25,2% [23], без существенной тенденции к снижению за 8 лет. Учитывая, что около четверти госпитализаций в психиатрические стационары в один год осуществляются повторно, доля пациентов, которым требуется выполнение генотипирования, с каждым последующим годом будет снижаться, что повышает экономическую эффективность фармакогенетического тестирования при шизофрении.

Обсуждение

Фармакоэкономические исследования целесообразности применения фармакогенетического подхода при выборе и назначении антипсихотической терапии пациентам в стационарных условиях немногочисленны. В 2001 г. Chou W. H. с соавт. показали, что стоимость терапии пациентов с измененным метаболизмом CYP2D6 (ММ и УМ) в среднем на 4000-6000 тыс. долларов США выше в сравнении с БМ. Perlis R. H. с соавт. и Rodríguez-Antona C. с соавт. продемонстрировали экономические преимущества от применения фармакогенетического подхода при подборе доз клозапина и рисперидона соответственно [24,25]. В 2010 г. Fleeman с соавт. в соответствии с методологией оценки медицинских технологий NICE (National Institute of Clinical Excellence) предприняли первую попытку проведения фармакоэкономического анализа целесообразности применения фармакогенетического подхода при терапии пациентов с шизофренией [26]. Авторы пришли к выводу о невозможности рекомендации фармакогенетического подхода из-за отсутствия адекватных клинико-экономических моделей, позволяющих оценить экономический эффект от их применения. Иващенко Д. В. с соавт.

в 2015 г. в своем обзоре литературы пришли к выводу, что в настоящий момент нельзя ответить на вопрос об экономической целесообразности генотипирования пациентов, которым назначен прием антипсихотика. Для этого требуется дополнение имеющихся результатов распространенности полиморфных маркеров среди населения страны, что будет определять их значимость для генотипирования. Но с учетом зарубежного опыта можно ожидать положительных результатов собственных исследований. Внедрение фармакогенетического тестирования может существенно увеличить эффективность подбора дозы антипсихотика с повышением безопасности психофармакотерапии, а также значительно улучшить комплаенс [11].

Результаты настоящего исследования согласуются с выводами проведенных ранее зарубежных фармакоэкономических исследований по оценке экономической эффективности фармакогенетического подхода при выборе антипсихотической терапии.

Выводы

1. Применение фармакогенетического подхода в выборе и назначении антипсихотической терапии характеризуется меньшими суммарными прямыми медицинскими затратами за счет укорочения времени подбора оптимального режима антипсихотической терапии, и, как следствие, уменьшения длительности пребывания пациента в стационаре.

2. Затраты на проведение фармакогенетического тестирования CYP2D6 составляют менее 1% суммарных прямых медицинских затрат на лечение пациентов в условиях психиатрического стационара.

3. Применение фармакогенетического подхода при выборе и подборе доз АП является экономически обоснованным.

Литература:

1. Курылев А. А., Бродянский В. М., Андреев Б. В., Кибитов А. О. Совместный эффект генов DRD2 и CYP2D6 на средние суточные дозы антипсихотиков в реальных условиях психиатрического стационара. *Психическое здоровье*. 2017; 15 (5): 26-35.
2. Кирничная К. А., Сосин Д. Н., Иванов М. В., Михайлов В. А., Иващенко Д. В., Ершов Е. Е., Тараскина А. Е., Насырова Р. Ф., Крупицкий Е. М. Фармакогенетический подход к оценке риска развития индуцированных антипсихотиками экстрапирамидных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015; 115 (4-1): 113-125.
3. Фурса О. О., Козловский В. Л. Роль цитохром р450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотиков. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2013; 23 (4): 51-55.
4. Иващенко Д. В., Кибитов А. О., Сычев Д. А. Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении. *Психическое здоровье*. 2017; 15 (2): 91-95.
5. Сычев Д. А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей. 2011. URL: <http://pharmsuite.ru/download/Pharm/PhG.pdf>. Дата обращения: 24.02.2017.
6. Мустафина О. Е., Туктарова И. А., Каримов Д. Д., Сомова Р. Ш., Насибуллин Т. Р. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5, CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир. *Генетика*. 2015; 51 (1): 109-119.
7. Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Алфимов П. В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2014; 1: 27-36.
8. Hasan A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2013; 14 (1): 2-44.
9. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W. F. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2015 Apr; 16 (3): 142-70.
10. Hasan A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2012; 13 (5): 318-378.
11. Иващенко Д. В., Сосин Д. Н., Кирничная К. А., Ершов Е. Е., Тараскина А. Е., Иванов М. В., Сычев Д. А., Насырова Р. Ф., Незнанов Н. Г. Экономическая целесообразность фармакогенетического тестирования при назначении антипсихотиков. *Фармакогенетика и фармакоэкономика*. 2015; 1: 30-39.
12. Курылев А. А., Курылев А. А., Виллюм И. А., Андреев Б. В., Колбин А. С. Фармакоэкономическая оценка эффективности применения генотипирования полиморфизмов CYP2D6 в клинической практике психиатрического стационара. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012; 5: (4): 15-18.
13. Курылев А. А., Андреев Б. В., Виллюм И. А. Влияние генотипа CYP2D6 на длительность госпитализации и безопасность применения антипсихотиков в повседневной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012; 21 (5): 63-66.
14. Курылев А. А., Бродянский В. М., Андреев Б. В., Кибитов А. О. Влияние полиморфизмов гена цитохрома CYP2D6 на дозы антипсихотиков, длительность госпитализации и безопасность психофарма-

котерапии шизофрении в условиях реальной клинической практики. *Современная терапия психических расстройств*. 2017; 1: 14-21.

15. Weinstein M. C. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2003; 6 (1): 9-17.

16. Оценка медицинских технологий. Рекомендации 2013 г. Под общей редакцией Ю. Б. Белоусова. М. 2013; 40 с.

17. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».

18. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство (второе издание). Под редакцией В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича, С. Н. Мосолова, А. Б. Шмуклера. М. 2007; 260 с.

19. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Дата обращения: 24.02.2017.

20. Данные отдела экономики и финансов СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». 2017.

21. Прейскурант на молекулярно-генетические исследования СПб ГБУЗ «Городская больница №31». URL: <http://spbsverdlovka.ru/otdeleniya/diagnostika/laboratoriya-molekuliarnoy-genetiki/135-prejskurant-na-molekulyarno-geneticheskie-issledovaniya.html>. Дата обращения: 15.11.2017.

22. Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Капилетти С. Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. В кн.: Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). Под ред. С. Н. Мосолова. М. 2012; 1080 с.

23. Казаковцев Б. А., Демчева Н. К., Творогова Н. А. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2013 году: аналитический обзор. М. 2015; 223 с.

24. Perlis R. H. et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2005; 25 (5): 427-434.

25. Rodríguez-Antona C. et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (4): 685-699.

26. Fleeman N. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess. Winch. Engl*. 2010; 14 (3): 1-157iii.

References:

1. Kurylev A. A., Brodyanski V. M., Andreev B. V., Kibitov A. O. *Psikhicheskoe zdorov'e* (in Russian). 2017; 15 (5): 26-35.
2. Kirnichnaya K. A., Sosin D. N., Ivanov M. V., Mikhailov V. A., Ivashchenko D. V., Ershov E. E., Taraskina A. E., Nasyrova R. F., Krupitskii E. M. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova* (in Russian). 2015; 115 (4-1): 113-125.
3. Fursa O. O., Kozlovskii V. L. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikihiatriya* (in Russian). 2013; 23 (4): 51-55.
4. Ivashchenko D. V., Kibitov A. O., Sychev D. A. *Psikhicheskoe zdorov'e* (in Russian). 2017; 15 (2): 91-95.
5. Sychev D. A. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results. Recommendations for practitioners (in Russian). 2011. URL: <http://pharmsuite.ru/download/Pharm/PhG.pdf>. Accessed: 24.02.2017.
6. Mustafina O. E., Tuktarova I. A., Karimov D. D., Somova R. Sh., Nasibullin T. R. *Genetika* (in Russian). 2015; 51 (1): 109-119.
7. Mosolov S. N., Tsukarzi E. E., Alifimov P. V. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv* (in Russian). 2014; 1: 27-36.
8. Hasan A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of

- schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2013; 14 (1): 2-44.
9. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W. F. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2015 Apr; 16 (3): 142-70.
10. Hasan A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2012; 13 (5): 318-378.
11. Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Kirnichnaya K.A., Ershov E.E., Taraskina A.E., Ivanov M.V., Sychev D.A., Nasyrova R.F., Neznanov N.G. *Farmakogenetika i farmakogenomika* (in Russian). 2015; 1: 30-39.
12. Kurylev A.A., Kurylev A.A., Vilyum I.A., Andreev B.V., Kolbin A.S. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russian). 2012; 5: (4): 15-18.
13. Kurylev A.A., Andreev B.V., Vilyum I.A. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* (in Russian). 2012; 21 (5): 63-66.
14. Kurylev A.A., Brodyanskiy V.M., Andreev B.V., Kibitov A.O. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv* (in Russian). 2017; 1: 14-21.
15. Weinstein M.C. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2003; 6 (1): 9-17.
16. Evaluation of medical technology. Recommendations for 2013 Under the general editorship of Y. B. Belousov [Otsenka meditsinskikh tekhnologii, Rekomendatsii 2013 g. Pod obshchei redaktsiei Yu.B. Belousova (in Russian)]. Moscow. 2013; 40 s.
17. Ministry of Health of the Russian Federation. Order No. 163 dated May 27, 2011. On the approval of the industry standard "Clinical and Economic Research. General provisions" [Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Prikaz №163 ot 27.05.2011. Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» (in Russian)].
18. Psychiatric care for patients with schizophrenia. Clinical manual (second edition). Edited by V.N. Krasnov, I.Ya. Gurovich, S.N. Mosolova, A.B. Shmukler [Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nym shizofreniei. Klinicheskoe rukovodstvo (vtoroe izdanie). Pod redaktsiei V.N. Krasnova, I.Ya. Gurovicha, S.N. Mosolova, A.B. Shmuklera (in Russian)]. Moscow. 2007; 260 s.
19. State register of maximum selling prices for medicinal products (in Russian). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Accessed: 24.02.2017.
20. Data of the Department of Economics and Finance of St. Petersburg State Medical University "Psychiatric Hospital № 1 named after. P.P. Kashchenko" [Dannye otdela ekonomiki i finansov SPb GBUZ «Psikhiatricheskaya bol'nitsa №1 im. P.P. Kashchenko» (in Russian)]. 2017.
21. Pricelist for molecular genetic studies of St. Petersburg City State Hospital "City Hospital No. 31" (in Russian). URL: <http://spbsverdlodka.ru/otdeleniya/diagnostika/laboratoriya-molekuliarnoy-genetiki/135-prejskurant-na-molekulyarno-geneticheskie-issledovaniya.html>. Accessed: 15.11.2017.
22. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia: from scientific data to clinical recommendations. In: Biological methods of therapy of mental disorders (evidence-based medicine – clinical practice). Ed. S.N. Mosolov [Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam. V kn.: Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike). Pod red. S.N. Mosolova (in Russian)]. Moscow. 2012; 1080 s.
23. Kazakovtsev B.A., Demcheva N.K., Tvorogova N.A. Psychiatric assistance to the population of the Russian Federation in 2013: an analytical review [Psikhiatricheskaya pomoshch' naseleniyu Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu: analiticheskii obzor (in Russian)]. Moscow. 2015; 223 s.
24. Perlis R.H. et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2005; 25 (5): 427-434.
25. Rodríguez-Antona C. et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (4): 685-699.
26. Fleeman N. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess. Winch. Engl*. 2010; 14 (3): 1-157iii.

Сведения об авторах:

Курьлев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; врач клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». E-mail: alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3031-4572.

Андреев Борис Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; врач клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». Тел.: (812) 326 03 26, доб. 5220. E-mail: bandreev1947@list.ru. ORCID 0000-0001-5982-5523.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Тел.: +78123386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID 0000-0002-1919-2909.

Лиманкин Олег Васильевич – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». Тел. 8 (813-71) 56-144. E-mail: limankin@mail.ru.

About the authors:

Kurylev Aleksei Aleksandrovich – MD, Assistant at the Chair of clinical pharmacology and evidence-based medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: Alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3031-4572.

Andreev Boris Vladimirovich – MD, Professor & Chair, Department of pharmacology of St. Petersburg State University; Clinical pharmacologist, P. P. Kashchenko Psychiatric Hospital №1; St. Petersburg, Russia; E-mail: bandreev1947@list.ru. ORCID 0000-0001-5982-5523.

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor & Chair, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor at the Department of Pharmacology of St. Petersburg State University. Tel.: 8(812)338 66 85. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID 0000-0002-1919-2909.

Limankin Oleg Vasilievich – MD, Director of the P. P. Kashchenko Psychiatric Hospital №1, St.Petersburg, Russia, E-mail: limankin@mail.ru.

Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике

Гомон Ю. М.^{1,2}, Арепьева М. А.³, Балыкина Ю. Е.³, Колбин А. С.^{1,3},
Курылев А. А.¹, Проскурин М. А.³, Сидоренко С. В.^{4,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

² Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Северный проспект, 1, Санкт-Петербург 194354, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Университетская набережная, 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального Медико-биологического Агентства» (ул. Профессора Попова, 9, Санкт-Петербург 197022, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург 191015, Россия)

Резюме

Осложненная интраабдоминальная инфекция (ИАИ) ассоциирована с повышенным потреблением ресурсов системы здравоохранения и дополнительными расходами, связанными с неэффективностью стартового режима антибактериальной терапии. **Цель** – выбор оптимальной с точки зрения влияния на уровень резистентности микробной флоры и экономической целесообразности структуры потребления antimicrobных препаратов (АМП) в многопрофильном стационаре на примере оказания специализированной стационарной медицинской помощи пациентам с осложненной ИАИ. **Методы.** На основании литературных данных, а также реальной практики применения АМП рассчитана стоимость лечения одного случая осложненной ИАИ при эффективном и неэффективном стартовом режиме антибактериальной терапии. С помощью математического моделирования спрогнозирована динамика резистентности *E. coli* на фоне реальной практики применения АМП. Спрогнозирован оптимальный режим потребления АМП, при котором рост резистентности окажется минимальным. **Результаты.** Реальный уровень потребления АМП, при котором более 60% потребления приходится на фторхинолоны, цефалоспорины 3-го поколения и ингибитор-защищенные пенициллины, приведет к росту доли БЛРС-резистентных штаммов *E. coli* на 7% в течение 5-летнего периода. В то же время при альтернативном (оптимальном) потреблении АМП (практически полный вывод из клинической практики ингибитор-защищенных пенициллинов и фторхинолонов, на фоне увеличения потребления карбапенемов на 30% и прироста потребления цефалоспоринов 3-го поколения на 20%) приведет к снижению доли бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) (+) штаммов *E. coli* на 7%. Стоимость случая осложненной ИАИ при назначении АМП в соответствии с текущей практикой потребления будет расти ввиду роста доли БЛРС (+) штаммов *E. coli*. В то же время проведение антибактериальной терапии в условиях альтернативной (оптимальной) структуры потребления приводит к значимому снижению доли БЛРС (+) штаммов *E. coli* и практически сравнивает суммарную стоимость одного случая терапии, осложненной ИАИ, при реальной и альтернативной (оптимальной) структуре потребления. **Заключение.** Применение математического моделирования позволяет рассчитать динамику резистентности возбудителей инфекций различной локализации и выбрать оптимальную структуру потребления АМП, для снижения роста резистентности.

Ключевые слова

Математическое моделирование, резистентность, antimicrobные препараты, осложненные интраабдоминальные инфекции.

Статья поступила: 26.12.2017 г.; в доработанном виде: 20.02.2018 г.; принята к печати: 14.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Гомон Ю. М., Арепьева М. А., Балькина Ю. Е., Колбин А. С., Курьев А. А., Проскурин М. А., Сидоренко С. В. Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 27-36. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036.

Modeling microbial drug-resistance: from mathematics to pharmacoeconomics

Gomon Yu. M.^{1,2}, Arepyeva M. A.³, Balykina Yu. E.³, Kolbin A. S.^{1,3}, Kurylev A. A.¹, Proskurin M. A.³, Sidorenko S. V.^{4,5}

¹ Pavlov First Sankt-Peterburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation (6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia)

² St. Petersburg State Budget Institute of Healthcare "St. George the Martyr City Hospital" (1 Severnyi prospekt, Sankt-Peterburg 194354, Russia)

³ Sankt-Peterburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Sankt-Peterburg 199034, Russia)

⁴ Federal State Budget Institution "Childhood Scientific and Clinical Center of Infectious Disease of Federal Medical and Biological Agency" (9 Professora Popova ul., Sankt-Peterburg 197022, Russia)

⁵ "North-West State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (41 Kirochnaya Str., Sankt-Peterburg 191015, Russia)

Summary

*Complicated intra-abdominal infection (IAI) requires increased health care expenditures and additional resources to compensate for an ineffective starting therapy. **Aim.** To select the economically optimal algorithm for using antimicrobial agents (AMA) that would minimize the evolving drug-resistance of microbial flora exemplified by *E. coli*. **Methods.** Based on the published data and our own clinical experience with antimicrobial drugs, we calculated the cost of treatment of complicated IAI when either effective or ineffective starting antibiotic therapy was applied. The developing drug-resistance of *E. coli* was simulated by a mathematical model that incorporated real data on the antimicrobial drugs usage. The model was also able to propose the optimal mode of AMA consumption, which is expected to minimize the microbial drug-resistance. **Results.** According to the model, the current volume of AMA consumption (which includes more than 60% of fluoroquinolones, 3d generation cephalosporins and inhibitor-protected penicillin derivatives) will increase the proportion of the Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive strains of *E. coli* by 7% over the next 5 years. In contrast, the proposed alternative (optimized) mode of AMA consumption (almost complete withdrawal of inhibitor-protected penicillins and fluoroquinolones, against an increase in carbapenems by 30% and an increase in 3d generation cephalosporins by 20%), will decrease the proportion of ESBL (+) *E. coli* strains by 7%. The cost of care of complicated IAI under the current AMA regimen will grow due to the increase in the proportion of ESBL (+) strains of *E. coli*. In contrast, the alternative (optimal) AMA therapy leading to the decrease in *E. coli* drug-resistance is expected to reduce the cost of care of complicated IAI to the level where the real and alternative (optimized) AMA consumption expenditures are comparable. **Conclusion.** The proposed mathematical model allows one to predict the changes in microbial drug-resistance and choose the optimal algorithm of AMA consumption able to restrain the growth of drug-resistance.*

Key words

Mathematic modeling, drug-resistance, antimicrobial medication, complicated intra-abdominal infections.

Received: 26.12.2017; **in the revised form:** 20.02.2018; **accepted:** 14.03.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Gomon Yu. M., Arepyeva M. A., Balykina Yu. E., Kolbin A. S., Kurylev A. A., Proskurin M. A., Sidorenko S. V. Modeling microbial drug-resistance: from mathematics to pharmacoeconomics. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. [ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология]. 2018; 11 (1): 27-36 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036.

Corresponding author

Address: 6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia.

E-mail address: gomonmd@yandex.ru (Gomon Yu. M.).

Введение

Рост резистентности возбудителей инфекционных заболеваний тесно связан с объемом и характером потребления антимикробных препаратов (АМП) [1,2]. Так, при каждом успешном назначении АМП имеются повышенные риски меньшей эффективности последующего назначения данного препарата как для данного

пациента, так и для вновь заболевших. В частности, резистентность *E. Coli* к бета-лактамам преимущественно обусловлена синтезом бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). При этом *E. Coli* утрачивает чувствительность к большинству бета-лактамов, за исключением карбапенемов [3,4]. В пилотном проекте Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии,

Таблица 1. Структура потребления антимикробных препаратов (АМП) для системного применения в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2014 г. [16].

Table 1. Consumption of antimicrobial agents (AMA) for systemic use in the hospital network of St. Petersburg in 2014 [16].

АМП / AMA	Текущий уровень потребления / Current consumption rate, %
Цефалоспорины / Cephalosporins	20
Ингибиторозащищенные цефалоспорины / Inhibitor protected cephalosporins	0,4
Ингибиторозащищенные пенициллины / Inhibitor protected penicillins	11
Фторхинолоны / Fluoroquinolons	31
Нитроимидазолы / Nitroimidazoles	3
Карбапенемы / Carbapenemes	1

касающемся мониторинга резистентности возбудителей интраабдоминальных инфекций в Российской Федерации (РФ), было продемонстрировано, что в структуре возбудителей штаммы *E. coli*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия, составляют 21% для внегоспитальных и 57% для внутригоспитальных интраабдоминальных инфекций, при сохраненной чувствительности к карбапенемам [5,6]. Таким образом, карбапенемы являются идеальным АМП для терапии среднетяжелой и тяжелой полимикробной инфекции, в случаях высоких рисков БЛРС-продуцирующих возбудителей, при этом риски развития антибиотикорезистентности минимальны [7]. Сведения о динамике бактериальной резистентности *E. Coli*, как основного возбудителя осложненных ИАИ, в Российской Федерации ограничены. Тем не менее, существующие возможности статистического модели-

рования позволяют прогнозировать динамику резистентности и возможные экономические последствия определенной терапевтической стратегии [8]. Осложненная ИАИ ассоциирована с повышенным потреблением ресурсов системы здравоохранения и дополнительными расходами, связанными с неэффективностью проводимой терапии и включающими удлинение сроков госпитализации, потребность в дополнительных хирургических вмешательствах, обследованиях и т.д. [8,9]. С учетом экономических последствий резистентности возбудителей ИАИ выбор тактики лечения должен основываться на анализе затрат и эффективности существующих альтернатив антибактериальной терапии [10].

Цель – выбор оптимальной, с точки зрения влияния на уровень резистентности, микробной флоры и экономической целесообразности структуры потребления АМП в многопрофильном ста-

Таблица 2. Стоимость поддерживающей суточной дозы (DDD) антимикробных препаратов (АМП), принятая в расчет при оценке стоимости антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций (ИАИ) (максимальная зарегистрированная цена + 10% НДС + 10% торговая надбавка).

Table 2. The real costs of maintenance daily doses (DDD) of antimicrobial drugs (AMP) used for calculating the cost of antibiotic therapy for complicated intra-abdominal infections (IAI) (maximum registered price + 10% VAT + 10% trade mark-up).

Класс АМП	АМП	Стоимость одной DDD в руб.	Количество DDD	Доля потребления АМП в классе	Взвешенная стоимость одной DDD препарата внутри группы АМП	Стоимость одной DDD для группы АМП, руб.
Цефалоспорины	Цефтриаксон	39,67	47464	100%	39,56	40,08
	Цефуросим аксетил	195,21	126	0%	0,52	
	Цефотаксим	58,71		0%	0,00	
	Цефоперазон	240		0%	0,00	
Ингибитор-защищенные цефалоспорины	Цефоперазон/сульбактам	888,73	2715	100%	888,73	888,73
Ингибитор-защищенные пенициллины	Амоксициллин/клавуланат	189,9	2846	64%	120,72	164,43
	Ампициллин/сульбактам	120	1631	36%	43,72	
	Пиперациллин/тазобактам	1200		0%	0,00	
Фторхинолоны	Левифлоксацин	825,72	3650	14%	119,58	170,75
	Ципрофлоксацин	59,84	21554	86%	51,17	
Нитроимидазолы	Метронидазол	45,64	19669	100%	45,64	45,64
Карбапенемы	Имипенем/циластатин	1965,6	350	58%	1146,60	2163,95
	Меропенем	2441,65	250	42%	1017,35	
	Эртапенем	3000		0%	0,00	

Таблица 3. Расчет других затрат, связанных с лечением пациентов с осложненной интраабдоминальной инфекцией [17].

Table 3. Other costs associated with the treatment of patients with complicated intra-abdominal infection [17].

Показатель / Parameter	Стартовый режим терапии эффективен / Effective starting therapy	Стартовый режим терапии неэффективен / Ineffective starting therapy
Длительность госпитализации (дни) / Hospital stay duration (days)	11,5	18,7
Релапаротомия / Re-laparotomy	9,3%	17,6%
Гемотрансфузии / Hemotransfusions	5,6%	14,2%
Абсцесс / Abscess	7,4%	10,1%
Пневмония / Pneumonia	7,4%	16,2%
Госпитализация в ОРИТ / Hospitalization in ICU	22,8%	41,2%
Длительность госпитализации в ОРИТ (дни) / Hospital stay in ICU (days)	1,8	6,2

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. ICU – intensive care unit.

ционаре на примере оказания специализированной стационарной медицинской помощи пациентам с осложненной ИАИ.

Методы

Стандартное определение случая осложненной ИАИ

Под осложненными ИАИ понимают инфекционный процесс, распространяющийся за пределы зоны его возникновения и вызывающий развитие перитонита или формирование абсцесса в брюшной полости или забрюшинном пространстве [11-14].

Расчет стоимости лечения

Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость различных схем антибактериальной терапии с учетом длительности пребывания пациентов в стационаре; стоимость нахождения в отделениях реанимации и интенсивной терапии с учетом длительности; стоимость ре-лапаротомий; стоимость гемотрансфузий; стоимость инфекционных осложнений (инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ), нозокомиальные пневмонии) [15].

Стоимость режимов антибактериальной терапии оценивали исходя из стоимости средних поддерживающих суточных доз (Defined Daily Dose, DDD) АМП.

В зависимости от стоимости одной DDD для каждого АМП с учетом текущей структуры потребления в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга была рассчитана средневзвешенная стоимость одной DDD для группы АМП по формуле:

$$C^i = \sum_{j=1}^{N_i} \frac{DDD_j^i}{\sum_{j=1}^{N_i} DDD_j^i} C_j^i,$$

где C^i – средняя стоимость одной DDD в i -той группе АМП; C_j^i – стоимость одной DDD j -того АМП в i -той группе АМП; DDD_j^i – количество потребленных DDD за период для j -того АМП i -той группы АМП; N_i – число АМП в i -той группе АМП.

При этом под текущим уровнем потребления понимали долю пациентов, принимающих ту или иную группу АМП, а под текущим уровнем резистентности понимали долю БЛРС (+) штаммов *E. coli*.

Данные о структуре потребления АМП в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга, а также расчеты стоимости DDD АМП приведены в **таблицах 1-2**.

Другие затраты, связанные с терапией осложненных ИАИ, рассчитывали исходя из данных исследования Guilbart M. с соавт. (2016), в котором сравнивали ПЗ при эффективном и неэффективном стартовом режиме антибактериальной терапии у пациентов с осложненной ИАИ (**табл. 3**) [17].

Таблица 4. Расчет других затрат на 100 пациентов с осложненной интраабдоминальной инфекцией при эффективности и неэффективности стартового режима антибактериальной терапии [17-19].

Table 4. Other costs for 100 patients with complicated intra-abdominal infection under efficient or inefficient starting antibacterial therapy [17-19].

Показатель / Parameter	Стартовый режим терапии эффективен / Effective starting therapy	Стартовый режим терапии неэффективен / Ineffective starting therapy
Тариф ОМС за один койко-день, руб. / Insurance premium per bed per day, Rub	$1\,979 \times 11,5 \times 93 = 2\,127\,849$	$1\,979 \times 18,7 \times 7 = 241\,410$
Релапаротомия / Relaparotomy, %	$17\,348 \times 9,3\% \times 93 = 150\,817$	$17\,348 \times 17,6\% \times 7 = 199\,14$
Гемотрансфузии / Hemotransfusions	$905 \times 5,6\% \times 93 = 4735$	$90 \times 14,2\% \times 7 = 838$
Абсцесс / Abscess	$3\,766 \times 7,4\% \times 93 = 26\,052$	$3\,766 \times 10,1\% \times 7 = 2481$
Пневмония / Pneumonia	$5\,300 \times 7,4\% \times 93 = 36\,662$	$5\,300 \times 16,2\% \times 7 = 5\,600$
Госпитализация в ОРИТ / Hospitalization in ICU	$26\,100 \times 22,8\% \times 1,8 \times 93 = 100\,1295$	$26\,100 \times 41,2\% \times 6,2 \times 7 = 434\,826$
Итого, руб / Total, Rub	3347410	705068

Примечание. ОМС – обязательное медицинское страхование; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. OMS – compulsory medical insurance; ICU – intensive care unit.

Таблица 5. Прогноз резистентности при текущем и оптимальном уровне потребления за 5 лет, %.

Table 5. Dynamics of microbial drug-resistance as predicted for the current and optimized drug consumption for the next 5 years, %.

Показатель / Parameter	Инг+пен	Инг+цеф	Карб	Нитр	Фтор	Цеф
Текущий уровень потребления АМП / Current AMA consumption rate	11	0,4	1,0	3,0	31	20
Оптимальный уровень потребления АМП / Optimal AMA consumption rate	0	5,0	30	25	0	40
Начальная резистентность / Initial drug-resistance	7,0	13	0	0	10	13
Конечная резистентность (при неэффективном стартовом режиме терапии) / Final drug-resistance (under ineffective starting therapy)	20	20	0	0	20	20
Конечная резистентность (при эффективном стартовом режиме терапии) / Final drug-resistance (under effective starting therapy)	1,0	6,0	0	0	10	6,0

Примечание. Инг+пен – ингибитор-защищенные пенициллины; Инг+цеф – ингибитор-защищенные цефалоспорины; Карб – карбапенемы; Нитр – нитроимидазолы; Фтор – фторхинолоны; Цеф – цефалоспорины 3-го поколения; АМП – антимикробные препараты.

Note. Инг+пен – inhibitor-protected penicillins; Инг+цеф – inhibitor-protected cephalosporins; Карб – carbapenems; Нитр – nitroimidazoles; Фтор – fluoroquinolones; Цеф – 3rd generation cephalosporins; АМП – antimicrobial drugs.

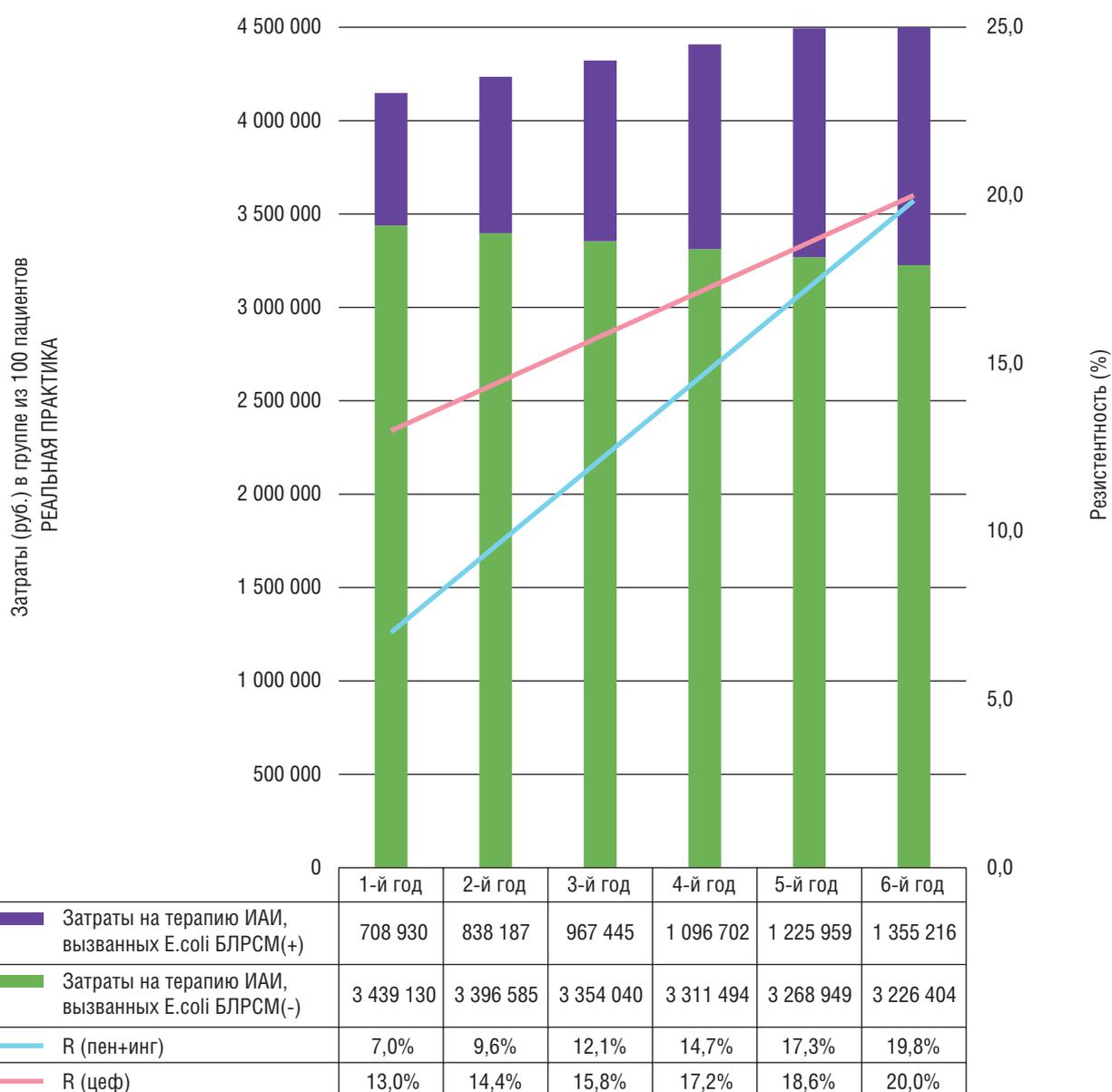


Рисунок 1. Прогноз динамики затрат на терапию осложненной интраабдоминальной инфекции (ИАИ) при ее проведении согласно реальной клинической практике.

Figure 1. Changes in costs of the complicated intra-abdominal infection therapy as predicted by the model based on the current clinical practice.

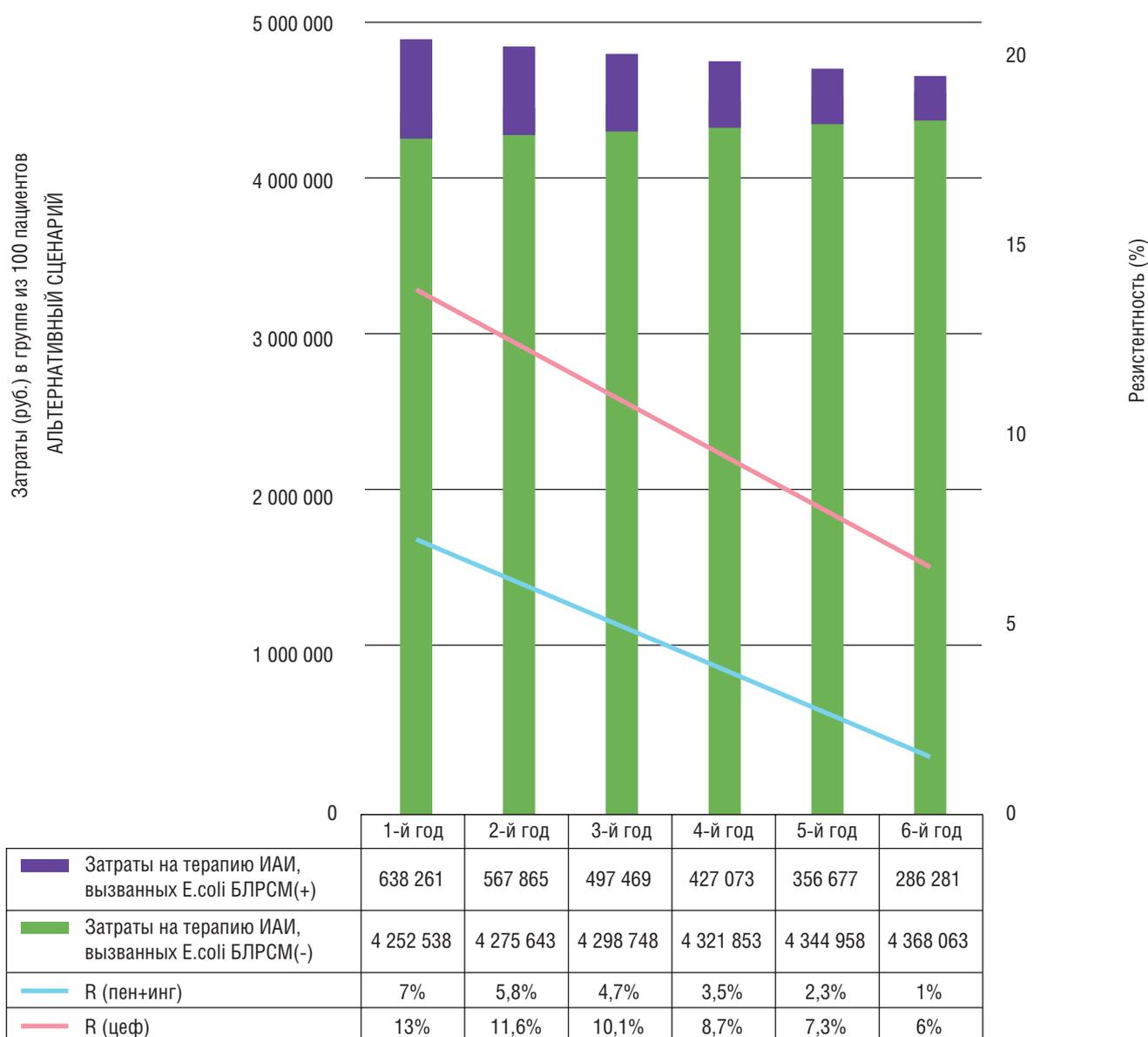


Рисунок 2. Прогноз динамики затрат на терапию осложненной интраабдоминальной инфекции (ИАИ) при ее проведении согласно альтернативному (оптимальному) сценарию.

Figure 2. Changes in costs of the complicated intra-abdominal infection therapy as predicted by the model based on the alternative (optimized) algorithm.

Число пациентов, у которых при текущем режиме потребления АМП стартовый режим терапии окажется неэффективным, на 100 пациентов определяли по формуле:

$$N_{NE} = 100 \times \sum_{i=1}^n L_i R_i,$$

где n – число групп АМП; L_i – планируемый уровень потребления i -той группы АМП; R_i – резистентность i -той группы АМП в рассматриваемый момент времени.

Число пациентов с эффективной стартовой терапией вычисляли как $(100 - N_{NE})$.

Стоимость затрат на терапию пациентов, у которых стартовый режим терапии был не эффективным, определяли по формуле:

$$C_{NE} = 100 \times (t_{NE} - t_E) \times \sum_{i=1}^n L_i R_i C^i,$$

где n – число групп АМП; L_i – планируемый уровень потребления i -той группы АМП; R_i – резистентность i -той группы АМП в рассматриваемый момент времени; C^i – средняя стоимость 1 DDD

внутри группы; t_{NE} – средней продолжительностью неэффективной терапии; t_E – средняя продолжительность курса при адекватной начальной терапии.

Стоимость затрат на эффективную терапию рассчитывают по формуле:

$$C_E = 100 \times t_E \times \sum_{i=1}^n L_i C^i,$$

где t_E – средняя продолжительность эффективной терапии.

Расчет других затрат на 100 пациентов с осложненной ИАИ при эффективности и неэффективности стартового режима антибактериальной терапии приведен в **таблице 4**.

Динамика бактериальной резистентности: структура математической модели

Прогнозирование резистентности осуществляли с помощью регрессионной модели, разработанной и представленной нами ранее [21,22]. Данный подход удобен при анализе нестационар-

ных по математическому ожиданию временных рядов с учетом влияния независимых факторов, в нашем случае – фактора потребления АМП. Обобщенный вид математической модели представлен ниже:

$$\widetilde{R}(t) = \log(R_t) = \text{const} + \sum_{j=1}^p \sum_{l=0}^{l=k} \beta_{jl} X_j(t-l) + \sum_{l=1}^z \varphi_l \widetilde{R}(t-l) + T(t) + kW(t),$$

где t – временной период; $X_j(t-l)$ – объем потребления j -того антибиотика с временным лагом l ; $R(t)$ – значение резистентности, процент резистентных случаев для пары бактерии и АМП за интервал t ; $T(t)$ – логарифмическая или степенная функция от времени; $kW(t)$ – сезонность (ноль в весенне-летний период, 1 – в осенне-зимний); $\widetilde{R}(t-l)$ – значение логарифма резистентности с лагом l .

В результате на примере *E. Coli* были стратифицированы риски развития резистентности при реальной стратегии потребления АМП. Под уровнем потребления понимали распределение потребления различных групп АМП в процентах на популяцию. Потребление измеряли в DDDs, деленных на количество койко-дней в периоде (DDdH).

Результаты

Сравнение динамики затрат при различных сценариях потребления АМП

Одним из основных параметров, влияющих на величину затрат, является уровень резистентности *E. Coli* [8-10]. Зная текущую структуру потребления АМП и существующие уровни резистентности возбудителей, возможно спрогнозировать изменение резистентности за определенный период времени и рассчитать динамику затрат, связанных с изменением доли резистентных штаммов. Построенная математическая модель позволяет также найти оптимальный уровень потребления АМП, при котором риски развития резистентности *E. coli* минимизируются [17,18]. Данные по прогнозированию резистентности при различных стратегиях потребления АМП представлены в **таблице 5**.

Таким образом, с помощью математического моделирования было показано, что реальный уровень потребления АМП, при котором более 60% потребления приходится на фторхинолоны, цефалоспорины 3-го поколения и ингибитор-защищенные пенициллины, приведет к росту доли БЛРС-резистентных штаммов *E. Coli* на 7% в течение последующих 5 лет. В то же время при альтернативном (оптимальном) потреблении АМП (практически полный вывод из клинической практики ингибитор-защищенных пенициллинов и фторхинолонов, на фоне увеличения потребления карбапенемов на 30% и прироста потребления цефалоспоринов 3-го поколения на 20%) приведет к снижению доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli* на 7%.

Прогноз динамики затрат на терапию осложненной ИАИ при ее проведении согласно реальной клинической практике и по альтернативному сценарию (оптимальное потребление АМП) представлен на **рисунках 1 и 2**.

Из данных, представленных на **рисунках 1-2**, видно, что стоимость случая осложненной ИАИ при назначении АМП в соответствии с реальной практикой потребления будет расти ввиду роста доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli*. В то же время проведение антибактериальной терапии в условиях альтернативной (оптимальной) структуры потребления приведет к значимому снижению доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli* и практически сравняет суммарную стоимость одного случая терапии осложненной ИАИ при реальной и альтернативной (оптимальной) структуре потребления. Расчетная разница в стоимости между стратегиями потребления на 100 случаев ИАИ в 1-й год составляла 742739 руб. в пользу реальной практики, а через 5 лет разница снизилась до 72724 руб. Суммарные затраты за 5 лет для реальной и альтернативной (оптимальной) структуры потребления составили 26 189 041 руб. и 28 635 428 руб. соответственно.

Обсуждение

Рост бактериальной резистентности является одной из глобальных проблем, ведущей к значительным экономическим последствиям [22]. Именно поэтому выбор динамики резистентности, как одной из конечных точек оценки эффективности антимикробной терапии, является крайне актуальным. Целью настоящего исследования было с помощью математического моделирования выявить оптимальную, с точки зрения экономической эффективности, структуру потребления АМП на стационарном этапе оказания медицинской помощи, при которой риски увеличения уровня резистентности возбудителей инфекций были минимальны. При этом стоимость возможных дополнительных затрат на приобретение более дорогостоящих АМП компенсировалась снижением общей стоимости терапии случаев инфекций, вызванных полирезистентными штаммами. Поскольку использованная математическая модель построена на прогнозировании резистентности *E. Coli*, в качестве клинической модели были выбраны осложненные ИАИ – как пример инфекций, при которых основным возбудителем является *E. Coli*, а неэффективность стартового режима терапии имеет доказанные экономические последствия.

В ранее опубликованном нами исследовании было показано, что при горизонте моделирования 1 год затраты на один случай терапии, осложненной ИАИ, согласно реальной практике применения АМП составляют 83 048,08 руб. в сравнении с более безопасной в плане развития резистентности альтернативой (терапия эртапеномом) – 91 706,06 руб. [23]. При этом разница в затратах обусловлена прежде всего стоимостью АМП: альтернативный вариант оказался в 4 раза дороже стратегии, применяемой в реальной практике, а разница в затратах на АМП не компенсировалась уменьшением не прямых затрат [23].

Тем не менее, на фоне роста резистентности при реальной практике потребления АМП будет иметь место снижение эффективности стартового режима терапии, что потребует дополнительных затрат. Сложившая ситуация в перспективе может способствовать снижению объемов дополнительных вложений на единицу дополнительной эффективности (ICER). Так, в настоящем исследовании при математическом моделировании уровня резистентности было показано, что при текущем уровне потребления (см. табл. 5), при котором более 60% всех потребляемых АМП составляют фторхинолоны, цефалоспорины 3-го поколения и ингибитор-защищенные пенициллины, рост доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli* за 5 лет составит 7%, при этом в течение всего периода прогнозирования будет иметь место рост прямых медицинских затрат на 433560 руб. на 100 случаев терапии осложненных ИАИ.

Рассчитанная альтернативная (оптимальная) структура потребления (исключение из употребления фторхинолонов и ингибитор-защищенных пенициллинов, при увеличении доли карбапенемов до 30% и цефалоспоринов до 40%) позволит снизить долю полирезистентных штаммов *E. Coli* на 7%, при снижении прямых затрат на 100 случаев терапии осложненных ИАИ на 236 455 руб. (см. табл. 5). При этом через 5 лет имеет место практически полное выравнивание суммарной стоимости одного случая терапии, осложненной ИАИ, при реальной и оптимальной структуре потребления (расчетная разница в стоимости между стратегиями потребления на 100 случаев ИАИ в 2009 г. составляла 742739 руб. в пользу реальной практики, со снижением через 5 лет до 72724 руб.).

Кроме экономического эффекта, крайне важны вопросы безопасности проводимой антибактериальной терапии. Согласно последним данным терапия фторхинолонами ассоциирована с повышенными рисками коллаген-ассоциированных серьезных нежелательных явлений [24-26]. Ограничение применения этой группы препаратов позволит избежать подобных рисков.

Выводы

1. Применение математического моделирования позволяет рассчитать динамику резистентности возбудителей инфекций различной локализации и выбрать оптимальную в отношении экологии стационара структуру потребления АМП.
2. На основании математического моделирования показано, что отказ от использования в клинической практике фторхинолонов и ингибитор-защищенных пенициллинов при лечении осложненной ИАИ в пользу карбапенемов и цефалоспоринов 3-го поколения приведет к снижению доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli* на 7% в течение 5 лет.
3. Оптимизация потребления АМП на стационарном этапе (отказ от фторхинолонов и защищенных пенициллинов совместно с увеличением доли карбапенемов и цефалоспоринов) является экономически целесообразной: через 5 лет стратегии потребления АМП по альтернативному (оптимальному) сценарию имеет место практически полное выравнивание суммарной стоимости одного случая терапии осложненной ИАИ в сравнении с имеющей место в настоящее время структурой потребления АМП.
4. Суммарные затраты на терапию группы из 100 пациентов за период 5 лет при оптимизации потребления АМП выше существующих на 9%, или в среднем на 4892,77 руб./пациентов/год., что не ведет к существенному увеличению затрат бюджета здравоохранения.
5. Ограничение применения фторхинолонов позволит улучшить профиль безопасности проводимой антибактериальной

ной терапии инфекционных заболеваний за счет снижения рисков коллаген-ассоциированных серьезных нежелательных явлений.

Рекомендации

1. В плане контроля роста полирезистентных штаммов среди возбудителей нозокомиальных инфекций в условиях оказания специализированной стационарной медицинской помощи рекомендовано ограничение использования фторхинолонов и защищенных пенициллинов с одновременным увеличением доли карбапенемов и цефалоспоринов.
2. Требуется проведение динамического контроля уровня резистентности возбудителей инфекций различной локализации на городском и региональном уровне, что позволит прогнозировать экономическую эффективность различных режимов терапии.

Ограничение исследования

1. При прогнозировании резистентности *E. coli* объемы и структура потребления АМП в течение всего периода прогнозирования (5 лет) были приняты неизменными.
2. Ввиду отсутствия среди внегоспитальных *E. Coli* карбапенем-резистентных штаммов, исходя из методологии работы математической модели, невозможно рассчитать вероятность их появления на фоне увеличения доли карбапенемов в структуре потребления антибактериальных препаратов.

Литература:

1. Goldmann D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. JAMA. 1996; 275: 234-40.
2. Van Boeckel T.P. et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis national pharmaceuticals sales data. Lancet Infect Dis. 2014; 14: 742-50.
3. Babini G.S., Livermore D.M. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. J Antimicrob Chemother. 2000; 45: 183-9.
4. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol. 2001; 39: 2206-12.
5. Он-лайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России. URL: <http://map.antibiotic.ru/> Дата обращения: 25.12.2017.
6. Козлов П.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (4): 322-34.
7. Dinubile M.J., Friedland I., Chan C.Y. et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24: 443-9.
8. Laxminarayan R., Brown G.M. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use. J Environ Econ Manage. 2001; 42: 183-206.
9. Walters D.J., Solomkin J.S., Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intraabdominal infections. Pharmacoeconomics. 1999; 16: 551-61.
10. Sturkenboom M. C., Goettsch W. G., Picelli G., et al. Inappropriate initial treatment of secondary intraabdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. Br J Clin Pharmacol. 2005; 60: 438-43.
11. Bohnen J.M.A., Solomkin J.S., Dellinger EP, et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. Arch Surg. 1992; 127: 83-9.
12. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis. 2003; 37: 997-1005.
13. Sartelli M. et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. World Journal of Emergency Surgery. Available at: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0132-7>. Дата обращения: 25.12.2017.
14. Cardoso T., Almeida M., Friedman N.D., et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. BMC Med. 2014; 12: 40
15. Основные понятия в оценке медицинских технологий. Метод. пособие. Под. ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белюсова. М. 2013; 42 с.
16. Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. Антибиотики и химиотерапия. 2017; 62: 17-22.
17. Guilbart M. et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. Br J Anaesth. 2016; 117 (1): 66-72.
18. Комиссия по разработке Территориальной программы ОМС в Санкт-Петербурге. Генеральное тарифное соглашение. URL: <https://spboms.ru/page/docs>. Дата обращения: 25.12.2017
19. Прейскурант платных медицинских услуг Спб ГБУ «НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 2017 г. URL: <http://www.emergency.spb.ru/services/paid/328-price>. Дата обращения: 25.12.2017.

20. Arepyeva M., Kolbin A., Sidorenko S. et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017; 8: 148-156.

21. Арепьева М. А., Колбин А. С., Сидоренко С. В. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. 2016; 18 (3): 200-211.

22. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf. Дата обращения: 25.12.2017.

23. Гомон Ю. М., Балькина Ю. Е., Колбин А. С. Осложненная интраабдоминальная инфекция в многопрофильном стационаре: экономический анализ существующей практики проведения антибактериальной терапии. Данные отчета исследования. 2017.

24. Daneman N., Hong Lu, Redelmeier D. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5:e010077: 1-9. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010077.

25. Arcieri G. M., Becker N., Esposito B. et al. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. *Am J Med*. 1989; 87 (5A): 92-97.

26. Etminan M., Forooghian F., Brophy J. M., et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 2012; 307 (13): 1414-9.

References:

1. Goldmann D. A., Weinstein R. A., Wenzel R. P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA*. 1996; 275: 234-40.

2. Van Boeckel T. P. et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis national pharmaceuticals sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 742-50.

3. Babini G. S., Livermore D. M. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 45: 183-9.

4. Paterson D. L., Ko W. C., Von Gottberg A., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 2206-12.

5. On-lain platforma analiza dannykh rezistentnosti k antimikrobnym preparatam v Rossii. URL: <https://www.map.antibiotic.ru>. Accessed: 25.12.2017.

6. Kozlov R. S., Golub A. V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* (in Russian). 2011; 13 (4): 322-34.

7. Dinubile M. J., Friedland I., Chan C. Y. et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24: 443-9.

8. Laxminarayan R., Brown G. M. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use. *J Environ Econ Manage*. 2001; 42: 183-206.

9. Walters D. J., Solomkin J. S., Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the

treatment of intraabdominal infections. *Pharmacoeconomics*. 1999; 16: 551-61.

10. Sturkenboom M. C., Goettsch W. G., Picelli G., et al. Inappropriate initial treatment of secondary intraabdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60: 438-43.

11. Bohnen J. M. A., Solomkin J. S., Dellinger EP, et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg*. 1992; 127: 83-9.

12. Solomkin J. S., Mazuski J. E., Baron E. J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 997-1005.

13. Sartelli M. et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery*. Available at: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0132-7>. Accessed: 25.12.2017.

14. Cardoso T., Almeida M., Friedman N. D., et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med*. 2014; 12: 40

15. Basic concepts in the evaluation of medical technologies. Method. allowance. Under. Ed. A. S. Kolbin, SK Zyryanov, D. Yu. Belousov [Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii. Metod. posobie. Pod. red. A. S. Kolbina, S. K. Zyryanova, D. Yu. Belousova (in Russian)]. Moscow. 2013; 42 s.

16. Sidorenko S. V., Kolbin A. S., Shlyapnikov S. A. *Antibiotiki i khimioterapiya* (in Russian). 2017; 62: 17-22.

17. Guilbart M. et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016; 117 (1): 66-72.

18. Commission for the development of the Territorial Program of CHI in St. Petersburg. General Tariff Agreement (in Russian). URL: <https://spboms.ru/page/docs>. Accessed: 25.12.2017.

19. The price list of paid medical services of SpB GBU "Institute of Emergency care named after I. I. Janelidze" (in Russian). URL: <http://www.emergency.spb.ru/services/paid/328-price>. Accessed: 25.12.2017.

20. Arepyeva M., Kolbin A., Sidorenko S. et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017; 8: 148-156.

21. Arep'eva M. A., Kolbin A. S., Sidorenko S. V. *Klinicheskaya mikrobiologiya antimikrobnaya khimioterapiya* (in Russian). 2016; 18 (3): 200-211.

22. The WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf. Accessed: 25.12.2017.

23. Gomon Yu. M., Balykina Yu. E., Kolbin A. S. Research report. 2017.

24. Daneman N., Hong Lu, Redelmeier D. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5:e010077: 1-9. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010077.

25. Arcieri G. M., Becker N., Esposito B. et al. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. *Am J Med*. 1989; 87 (5A): 92-97.

26. Etminan M., Forooghian F., Brophy J. M., et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 2012; 307 (13): 1414-9.

Сведения об авторах:

Гомон Юлия Михайловна – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ; врач-клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». E-mail: gomond@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7704-9900.

Арепьева Мария Александровна – аспирант кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: arepeva.maria@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7923-1167.

Балькина Юлия Ефимовна – к.ф.-м.н., старший преподаватель кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: julia.balykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2143-0440.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ». Тел.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1919-2909.

Курьев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ. E-mail: alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3031-4572.

Проскурин Максим Александрович – специалист, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. Тел.: +79119003340. E-mail: proskurin.m@gmail.com. ORCID: 0000-0002- 9468-0953.

Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, руководитель отдела, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИДИ ФМБА России». Тел./Факс: +7 (812) 2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

About the authors:

Gomon Yuliya Mikhailovna – MD, PhD, Assistant Professor, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, The First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; Clinical pharmacologist, St. George City Hospital, St. Petersburg. E-mail: gomond@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7704-9900.

Arepeva Maria Alexandrovna – PhD student, Department of mathematic modeling of energy systems, St. Petersburg State University, St. Petersburg. E-mail: arepeva.maria@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7923-1167.

Balykina Yulia Efimovna – PhD, Senior lecturer, Department of mathematic modeling of energy systems, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg. Tel.: +79117378634. E-mail: julia.balykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2143-0440.

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor, Head of the Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First Pavlov State Medical University; Professor, Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University. Tel.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1919-2909.

Kurylev Aleksei Aleksandrovich – Assistant at the Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First Pavlov State Medical University. E-mail: Alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3031-4572.

Proskurin Maksim Alexandrovich – Researcher, Saint-Petersburg State University. Tel.: +79119003340. E-mail: proskurin.m@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9468-0953.

Sidorenko Sergei Vladimirovich – MD, Professor, Head of the Department of molecular microbiology and epidemiology, Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency. Tel.: +7(812)2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Антимикробная терапия внебольничной пневмонии в реальной клинической практике стационара (клинические и экономические аспекты)

Жукова О. В.¹, Руина О. В.^{1,2}, Хазов М. В.², Романов С. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород 603950, Россия)

² Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства (Нижеволжская набережная, 2, Нижний Новгород 603001, Россия)

Резюме

Цель – исследование структуры, клинической и экономической составляющих антимикробной терапии (АМТ) внебольничной пневмонии (ВП) в реальной клинической практике стационара. **Материалы и методы.** Исследованы данные 48 историй болезни пациентов с ВП, госпитализированных в ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода в 2016 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период. На основании данных историй болезни стационарных больных с ВП был проведен ретроспективный анализ АМТ. **Результаты.** Проведено сравнение частоты назначения антимикробных препаратов (АМП) при терапии ВП в практике стационара с усредненным показателем частоты предоставления согласно стандарту лечения. Отмечено превышение рекомендуемых границ при лечении тяжелой ВП относительно цефалоспоринов III поколения в 2,1 раза; фторхинолонов – в 1,3 раза; карбапенемов – в 1,3 раза. Также отмечается использование цефтаролина фосамила – цефалоспорины V поколения, который отсутствует в стандарте лечения. Макролиды при тяжелой степени ВП не назначались. При лечении ВП средней степени тяжести назначались фторхинолоны (в 1,2 раза чаще усредненных показателей частоты предоставления согласно стандарту лечения); цефалоспорины III поколения (в 1,5 раза чаще); макролиды (в 5 раз реже); карбапенемы (отсутствуют в стандарте); цефалоспорины V поколения (отсутствуют в стандарте). Средняя длительность и стоимость курса монотерапии ВП средней степени тяжести составили: 10,5 дней и 731,65 руб. для цефтриаксона; 9,1 дней и 1353,00 руб. – для левофлоксацина; 4 дня и 11035,36 руб. – для цефтаролина фосамила; 9 дней и 16153,35 руб. – для эртапенема. Положительные клинические эффекты были отмечены в 85,0% случаев. В 15,0% потребовалось добавление дополнительного АМП. В качестве стартовой терапии тяжелой степени ВП монотерапия АМП была назначена в 89,3% случаев. Ее эффективность составила 0,920. Замена схемы лечения имела место в двух случаях. **Заключение.** Данная структура назначений, а именно несоответствие фактической частоты АМП усредненным показателям частоты предоставления согласно стандарту связана с особенностями госпитализированных пациентов: неэффективное предыдущее амбулаторное лечение, затяжное течение), а также с тем, что стандарт лечения принят в 2012 г. (за 4 года появились новые эффективные и разрешенные к применению АМП, в частности цефтаролина фосамил – цефалоспорины V поколения разрешен для лечения ВП, в т.ч. у детей с 2-месячного возраста). Также имеет место изменение структуры возбудителей, прогрессирование ассоциаций возбудителей, вызывающих ВП, появление резистентности возбудителей ко многим АМП. Широкое использование макролидов неминуемо приводит к росту резистентных штаммов. Согласно проведенным исследованиям высокий удельный вес в этиологической структуре ВП характерен для *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также для ассоциаций *S. pneumoniae* – *H. influenzae* и *S. pneumoniae* – *M. pneumoniae*. Ассоциации возбудителей наблюдаются более чем у 60% пациентов при ВП.

Ключевые слова

Внебольничная пневмония, антимикробная терапия, стандарты лечения, частота назначения антимикробных препаратов, экономическая составляющая антимикробной терапии.

Статья поступила: 20.12.2017 г.; в доработанном виде: 26.02.2018 г.; принята к печати: 19.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Жукова О. В., Руина О. В., Хазов М. В., Романов С. В. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии в реальной клинической практике стационара (клинические и экономические аспекты). ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 37-44. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.037-044.

Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia in a hospital setting (clinical and economic aspects)Zhukova O. V.¹, Ruina O. V.^{1,2}, Khazov M. V.², Romanov S. V.²¹ Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (10/1 Minina i Pozharskogo pl., Nizhnii Novgorod 603950, Russia)² Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical Biological Agency (2 Nizhnevolskaya Emb., Nizhnii Novgorod 603001, Russia)**Summary**

The aim is to study the clinical and economic components of antimicrobial therapy (AMT) of community-acquired pneumonia (CAP) in a hospital practice. *Materials and methods.* Case reports of 48 patients with CAP hospitalized in FBU PMLC FMBA in the city of Nizhny Novgorod during 2016 were studied. All patients with CAP hospitalized during that period were included in the study. A retrospective analysis of AMT was carried out based on the data from inpatient CAP cases. *Results.* We compared the real number of prescriptions of antimicrobial agents for CAP in this hospital with the number of prescriptions required by the approved standards. We found that the real numbers exceeded the recommended standards in the cases of severe CAP as follows: 2.1-fold for 3d generation cephalosporins, 1.3-fold for fluoroquinolones, and 1.3-fold for carbapenems. Also notable was the use of ceftaroline fosamil – the 5th generation cephalosporin, which was not part of the standard therapy. Macrolides were not given to patients with severe CAP. In the treatment of CAP of moderate severity, fluoroquinolones were used 1.2 times more often than that recommended by the standard protocol, 3d generation cephalosporins – 1.5 times more often; macrolides – 5 times less often, as well as carbapenems (not part of the standard) and 5th generation cephalosporins (not part of the standard). The average duration and cost of monotherapy of moderate CAP were: 10.5 days and 731.65 rubles for ceftriaxone; 9.1 days and 1353.00 rubles – for levofloxacin; 4 days and 11035.36 rubles – for ceftaroline fosamil; 9 days and 16,153.35 rubles – for ertapenem. Positive clinical outcomes were noted in 85% of cases. In 15% of cases, additional AMT was required. As a starting therapy for severe CAP, antimicrobial monotherapy was prescribed in 89.3% of cases. Its efficacy was 0.920. The treatment regimen was changed in two cases. *Conclusion.* The present findings, namely the discrepancy between the real number of AMT prescriptions and the standard recommendations might be due to an ineffective previous outpatient treatment and prolonged duration of the disease. It is important to note that the treatment standard was adopted in 2012. Since then, a number of novel effective AMT agents have been approved for clinical use: for example, ceftaroline fosamil – cephalos (cephalosporin of the 5th generation) is approved for the treatment of CAP, incl. in children from 2 months of age. There is also a change in the structure of the CAP pathogens that involves bacterial associations and the emergence of AMT resistant bacteria. The widespread use of macrolides inevitably leads to the development of new resistant strains. According to the published reports, the following species play an increasing role in the etiology of CAP: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and also the associations *S. pneumoniae*-*H. Influenzae* and *S. pneumoniae*-*M. pneumoniae*. Associations of pathogens are observed in more than 60% of patients with CAP.

Key words

Community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, treatment standards, the frequency of antimicrobial use, the economic component of antimicrobial therapy.

Received: 20.12.2017; **in the revised form:** 26.02.2018; **accepted:** 19.03.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Zhukova O. V., Ruina O. V., Khazov M. V., Romanov S. V. Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia in a hospital setting (clinical and economic aspects). FARMAKOЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoecomics and Pharmacoepidemiology. [FARMAKOЭКОНОМИКА. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]. 2018; 11 (1): 37-44 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.037-044.

Corresponding author

Address: 10/1 Minina i Pozharskogo pl., Nizhnii Novgorod 603950, Russia.

E-mail address: ov-zhukova@mail.ru (Zhukova O. V.).

Введение

Инфекционные воспалительные заболевания органов дыхания остаются одной из ведущих проблем современного здравоохранения, в т.ч. и экономической проблемой [1,2].

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и доступность современных высокоэффективных антимикробных препаратов, внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах [3,4]. В структуре причин смерти во всем мире пневмонии занимают 4-8-е место после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, цереброваскулярной патологии и хрониче-

ских обструктивных заболеваний легких [5-8], а среди инфекционных болезней – 1-е место (обуславливают каждую вторую смерть в гериатрической популяции и 90% летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет) [9]. Ведущее место в терапии ВП занимают антибиотики. Согласно данным исследования, проведенного в странах Европы, оказалось, что 30% госпитализированных больных получали антибактериальный препарат и чаще всего по поводу инфекций дыхательной системы [10]. Таким образом, затраты на антибиотики составляют значительную часть всех расходов на лекарственные препараты, закупаемые многопрофильным стационаром, поэтому оптимизация структуры ассортимента антибактериальных препаратов является

важной задачей практического здравоохранения и клинической фармации.

Целью работы явилось исследование структуры, клинической и экономической составляющих антимикробной терапии (АМТ) ВП в реальной клинической практике стационара.

Материалы и методы

Материалами для исследования послужили данные 48 историй болезни пациентов с ВП, госпитализированных в ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России г. Нижнего Новгорода в 2016 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период.

Возраст пациентов составил от 22 до 84 лет (54,79±17,49). Диагноз был подтвержден рентгенологическими исследованиями при поступлении.

Средняя степень тяжести ВП была диагностирована в 41,67% (20 пациентов), тяжелая форма ВП – в 58,33% (28 пациентов). У 72,92% пациентов имела сопутствующая патология, из них у 42,86% пациентов – острые или хронические заболевания дыхательной системы (острый бронхит, гайморит, синусит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма).

Клиническая эффективность лечения оценивалась по данным историй болезни на основании оценки лечащего врача как выздоровление или улучшение.

На основании данных историй болезни стационарных больных с ВП был проведен ретроспективный анализ АМТ. Анализируются частота назначения антибактериальных препаратов и их клиническая эффективность. Полученные данные по частоте назначения антимикробных препаратов сравнивали со стандартами специализированной медицинской помощи при пневмонии средней тяжести и при тяжелой пневмонии с осложнениями [11,12].

Анализ стоимости антимикробной терапии ВП проводили путем определения средней стоимости курса лечения антимикробными препаратами. Среднюю стоимость курса определяли как произведение средней курсовой дозировки на стоимость 1 единицы (мг). Среднюю курсовую дозировку определяли по следующей схеме: среднюю разовую дозировку умножали на среднюю длительность лечения и на кратность приема препарата. Общая стоимость схемы лечения рассчитывалась как сумма стоимости компонентов, а именно: к стоимости одного препарата добавляли стоимость курса лечения дополнительным препаратом и в результате получали общую стоимость схемы лечения. Аналогичным образом рассчитывали стоимость курсов комбинированной терапии.

Таблица 1. Частота назначения препаратов для антимикробной терапии.

Table 1. The number of prescriptions of the antimicrobial agents.

МНН / Antimicrobial agents	Частота назначения, % (абс. число назначений) / Number of prescriptions, % (absolute number of prescriptions)
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	3,51% (2 назначения)
Левифлоксацин / Levofloxacin	33,33% (19 назначений)
Меропенем / Meropenem	1,75% (1 назначение)
Азитромицин / Azithromycin	1,75% (1 назначения)
Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	14,04% (8 назначений)
Эртапенем / Ertapenem	7,02% (4 назначения)
Цефтриаксон / Ceftriaxone	35,09% (20 назначений)

В расчетах использовалась стоимость конкретных лекарственных препаратов (согласно их торговым наименованиям), используемых в лечении: моксифлоксацин (Авелокс, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия), левифлоксацин (Леволет Р, Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия; Таваник, Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия), меропенем (Меронем, АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), азитромицин (Сумамед, Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия), цефтриаксон (Цефтриаксон, ПАО «Биосинтез», Россия; Лендацин, Лек д.д., Словения), эртапенем (Инванз, Лаборатории Мерк Шарп и Доум-Шибре, Франция), цефтаролина фосамил (Зинфоро, АстраЗенека ЮК Лтд, Великобритания) [13].

Результаты и обсуждение

У всех пациентов проводилась АМТ. Выбор препаратов для АМТ производился эмпирическим путем. Наибольшее количество назначений приходится на цефалоспорины III поколения и фторхинолоны. Также обращает внимание довольно частое назначение цефалоспоринов V поколения (14,04% в общей структуре назначений) (табл. 1), что связано с госпитализацией пациентов с неэф-

Таблица 2. Схемы лечения внебольничной пневмонии средней тяжести.

Table 2. Treatment regimen for community-acquired pneumonia of moderate severity.

Стартовая терапия / Starting therapy	Число пролеченных пациентов / Number of treated patients	Частота положительного эффекта / Positive outcome rate	Дополнительный препарат / Complimentary medicine	Число пациентов, получавших дополнительный препарат / Number of patients treated with complimentary medicine
Цефтриаксон / Ceftriaxone	5	100% (5 пациентов)	–	–
Левифлоксацин / Levofloxacin	7	100% (7 пациентов)	–	–
Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	7	71,4% (5 пациентов)	–	–
		14,3% (1 пациент)	Меропенем / Meropenem	1
		14,3% (1 пациент)	Левифлоксацин / Levofloxacin	1
Эртапенем / Ertapenem	1	0% (0 пациентов)	Азитромицин / Azithromycin	1

Таблица 3. Стоимость схем лечения внебольничной пневмонии средней тяжести.

Table 3. Treatment regimen for severe community-acquired pneumonia.

Схема лечения / Therapeutic agent	Относительная частота применения схемы / Number of treated patients, % (absolute number)	Средняя разовая дозировка, г / кратность / длительность (дни) // Mean single dose, g / Frequency (days) / Duration (days)	Стоимость курса, руб. / Cost of treatment course
Цефтриаксон / Ceftriaxone	25,0% (5)	1 / 1 / 10,5	731,65
Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	35,0% (7)	0,6 / 1 / 6	11035,36
Левифлоксацин / Levofloxacin	35,0% (7)	0,5 / 1 / 10	1353,00
Эртапенем / Ertapenem	5,0% (1)	1 / 1 / 9	16153,35

Note: g – gram.

фективностью предшествующей антибиотикотерапии (в т.ч. в условиях муниципальных стационаров).

При средней тяжести ВП (20 человек) использовалась монотерапия АМП. В трех случаях к стартовой терапии был добав-

лен дополнительный антимикробный препарат (АМП): меропенем и левифлоксацин – при стартовой терапии цефтаролина фосамилем, азитромицин – при стартовой терапии эртапенемом.

Таблица 4. Стоимость схем лечения внебольничной пневмонии средней тяжести при введении дополнительных антимикробных препаратов (АМП).

Table 4. Costs of the treatment regimens for community-acquired pneumonia of moderate severity upon the inclusion of additional antimicrobial agents (AMP).

Схема лечения / Therapeutic agent	Дополнительный АМП / Complimentary medicine	Средняя разовая дозировка, г / кратность / длительность (дни) // Mean single dose, g / Frequency (days) / Duration (days)	Стоимость курса дополнительных АМП, руб. / Cost of complimentary treatment course, Rub	Общая стоимость лечения, руб. / Total treatment cost, Rub
Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	Меропенем / Meropenem	1 / 3 / 10	35637,00	46672,36
	Левифлоксацин / Levofloxacin	0,5 / 2 / 10	4456,00	15491,36
Эртапенем / Ertapenem	Азитромицин / Azithromycin	0,5 / 1 / 3	454,00	16607,35

Note: g – gram.

Таблица 5. Схемы лечения тяжелой внебольничной пневмонии.

Table 5. Treatment regimens for severe community-acquired pneumonia.

Стартовая терапия / Starting therapy	Число пролеченных пациентов / Number of treated patients	Частота положительного эффекта / Positive outcome rate (number of patients)	Замена терапии (ЛП) / Substitution therapy	Число пациентов, у которых была проведена замена АМП / Number of patients treated with substituting agents
Цефтриаксон / Ceftriaxone	9	100% (9 пациентов)	–	–
Цефтриаксон+ левифлоксацин / Levofloxacin + Ceftriaxone	3	100% (3 пациента)	–	–
Левифлоксацин / Levofloxacin	11	81,8% (9 пациентов)	–	–
			Моксифлоксацин+ Цефтриаксон / Moxifloxacin+ Ceftriaxone	2
Эртапенем / Ertapenem	3	100% (3 пациента)	–	–
Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	1	0% (0 пациентов)	Левифлоксацин + Цефтриаксон / Levofloxacin + Ceftriaxone	1

Таблица 6. Стоимость схем лечения тяжелой внебольничной пневмонии.

Table 6. Costs of different treatment regimens for severe community-acquired pneumonia.

Схема лечения / Therapeutic agent	Частота назначения схемы, % (абс.) / Number of treated patients, % (abs. number)	Средняя разовая дозировка, г / кратность / длительность применения (дни) // Mean single dose, g / Frequency (days) / Duration (days)	Стоимость курса применения препарата, руб. / Cost of treatment course, Rub	Общая стоимость лечения, руб. / Total treatment cost, Rub
Цефтриаксон / Ceftriaxone	32,1 (9)	1 / 1 / 11	691,97	691,97
Цефтриаксон+ Левифлоксацин / Ceftriaxone + Levofloxacin	10,7 (3)	1 / 1 / 11	161,70	2245,32
		0,5 / 1 / 11	2083,62	
Левифлоксацин / Levofloxacin	39,3 (11)	0,5 / 1 / 11	2083,62	2083,62
Эртапенем / Ertapenem	10,7 (3)	1 / 1 / 7,3	13102,16	13102,16
Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	3,6 (1)	0,6 / 1 / 2	3678,42	3678,42

Note: g – gram.

В качестве монотерапии применялись: цефтриаксон (25,0%, 5 пациентов), левифлоксацин (35,0%, 7 пациентов), цефтаролина фосамил (35,0%, 7 пациентов), эртапенем (5,0%, 1 пациент). Дополнительные АМП вводились при использовании цефтаролина фосамила и эртапенема (табл. 2).

Средняя длительность и стоимость курса монотерапии составили: 10,5 дней и 731,65 руб. для цефтриаксона; 9,1 дней

и 1353,00 руб. – для левифлоксацина; 4 дня и 11035,36 руб. – для цефтаролина фосамила; 9 дней и 16153,35 руб. – для эртапенема (табл. 3).

При неэффективности назначались дополнительные ЛП. В этом случае средняя стоимость курса возросла (табл. 4).

Положительные клинические эффекты (выздоровление или улучшение), были отмечены при монотерапии ВП средней степени

Таблица 7. Стоимость схем лечения тяжелой внебольничной пневмонии при замене.

Table 7. Costs of the treatment regimens for severe community-acquired pneumonia upon drug replacement.

Стартовая схема лечения / Starting therapy (days)	Число пациентов / Number of patients	Дополнительный препарат / Complimentary medicine			Общая стоимость схемы лечения, руб. / Total treatment cost, Rub
		Название / Name	Средняя разовая дозировка, г / кратность / длительность дополнительных АМП // Mean single dose, g / Frequency (days) / Duration (days)	Стоимость, руб. / Cost, Rub	
Левифлоксацин / Levofloxacin (7 дней)	2	Моксифлоксацин / Moxifloxacin	0,4 / 1 / 4	7160,00	8544,74
		Цефтриаксон / Ceftriaxone	7165,82	58,80	
Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil (2 дня)	1	Левифлоксацин / Levofloxacin	0,5 / 1 / 10	1894,20	
		Цефтриаксон / Ceftriaxone	1 / 1 / 10	1593,20	

Note: g – gram.

Таблица 8. Стоимость и эффективность стартовых схем антимикробной терапии (АМТ) при внебольничной пневмонии (ВП) средней и большой тяжести.

Table 8. Cost-effectiveness of the initial antimicrobial therapy (AMT) regimens for community-acquired pneumonia of medium and high severity.

Схема АМТ / Therapeutic agents	Эффективность / Efficacy *	Стоимость, руб. / Cost, Rub
<i>ВП средней тяжести / Moderate CAP</i>		
Цефтриаксон / Ceftriaxone	1	731,65
Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	0,714	11035,36
Левифлоксацин / Levofloxacin	1	1353,00
<i>Тяжелая ВП / Severe CAP</i>		
Цефтриаксон / Ceftriaxone	1	691,97
Цефтриаксон+ Левифлоксацин / Ceftriaxone + Levofloxacin	1	2245,32
Левифлоксацин / Levofloxacin	0,909	2083,62
Эртапенем / Ertapenem	1	13102,16

* В долях от единицы.

* Expressed as fractions of unity.

Таблица 9. Соотношение частоты назначения antimicrobных препаратов (АМП) при терапии внебольничной пневмонии (ВП) в стационаре с частотой согласно стандарту лечения.

Table 9. The number of prescriptions of antimicrobial agents for the treatment of community-acquired pneumonia in a hospital setting vs the recommended standards.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация / Anatomical Therapeutic Chemical Classification	Частота назначения согласно стандарту / Prescription rate by the standard	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата / International non-proprietary name	Частота назначения в стационаре / Prescription rate during hospital stay
<i>ВП средней тяжести (n=20, 23 назначения) / Moderate CAP (n=20, 23 prescriptions)</i>			
Карбапенемы / Carbapenems	–	Эртапенем / Ertapenem	0,04
		Меропенем / Meropenem	0,04
Макролиды / Macrolides	0,2	Азитромицин / Azithromycin	0,04
		Кларитромицин / Clarithromycin	–
		Джозамицин / Josamycin	–
Фторхинолоны / Fluoroquinolones	0,3	Гемифлоксацин / Hemifloxacin	–
		Левифлоксацин / Levofloxacin	0,35
		Моксифлоксацин / Moxifloxacin	–
Цефалоспорины третьего поколения / 3d generation cephalosporines	0,15	Цефиксим / Cefixime	–
		Цефтазидим / Ceftazidime	–
		Цефтриаксон / Ceftriaxone	0,22
Цефалоспорины пятого поколения / 5th generation cephalosporines	–	Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	0,31
<i>Тяжелая ВП (n=28, 36 назначений АМП) / Severe CAP (n=28, 36 prescriptions)</i>			
Фторхинолоны / Fluoroquinolones	0,35	Гемифлоксацин / Hemifloxacin	–
		Левифлоксацин / Levofloxacin	0,417
		Моксифлоксацин / Moxifloxacin	0,056
		Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	–
Карбапенемы / Carbapenems	0,04	Дорипенем / Doripenem	–
		Имипенем+[Циластатин] / Imipenem+[Cisplatin]	–
		Меропенем / Meropenem	–
		Эртапенем / Ertapenem	0,083
Цефалоспорины третьего поколения / 3d generation cephalosporines	0,2	Цефоперазон / Cefoperazone	–
		Цефоперазон + [Сульбактам] / Cefoperazone + [Sulbactam]	–
		Цефотаксим / Cefotaxim	–
		Цефтазидим / Cefozidime	–
		Цефтриаксон / Ceftriaxon	0,417
Цефалоспорины четвертого поколения / 4th generation cephalosporines	0,1	Цефепим / Cefepime	–
		Цефпиром / Cefpirome	–
Цефалоспорины пятого поколения / 5th generation cephalosporines	–	Цефтаролина фосамил / Ceftaroline fosamil	0,027

тяжести в 85,0% случаев. В 15,0% (3 пациента) потребовалось добавление дополнительного ЛП.

Также в ходе исследования была проанализирована АМТ при тяжелой ВП (28 пациентов). В качестве стартовой терапии была назначена монотерапия АМП в 89,3% случаев (табл. 5). Ее эффективность составила 0,920. Замена схемы лечения имела место в двух случаях: при использовании левифлоксацина – на комбинацию моксифлоксацина и цефтриаксона; при использовании цефтаролина фосамила (развитие побочных действий) – на комбинацию левифлоксацина и цефтриаксона.

В качестве комбинированной схемы при ВП тяжелой степени тяжести использовались цефтриаксон и левифлоксацин. При ис-

пользовании данной комбинации наблюдался положительный клинический эффект в 100%.

В ходе исследования была рассчитана стоимость терапии тяжелой формы ВП (табл. 6).

При неэффективности стартовых схем, при выявлении побочных эффектов лечения проводилась замена АМТ (табл. 7). Замена схемы лечения тяжелой ВП имела место в трех случаях (2 – неэффективность, 1 – развитие побочных эффектов).

Самым затратным лекарственным препаратом в лечении ВП оказался курс эртапенема (табл. 8). При средней степени тяжести ВП эртапенем использовался однократно, поэтому был исключен из дальнейшего анализа, при тяжелой степени ВП однократно ис-

пользовался цефтаролина фосамил (отменен в связи с развитием побочных эффектов), поэтому также был исключен из дальнейшего анализа.

Более низкая стоимость курса цефтриаксона при тяжелой степени ВП в сравнении с курсом при средней степени тяжести связана с использованием менее затратных (более дешевых) генерических ЛП.

Также нами было проведено сравнение частоты назначения АМП, включая назначение дополнительных АМП, со стандартами оказания специализированной медицинской помощи при ВП средней и большой тяжести (табл. 9).

Заключение

В работе проведено сравнение частоты назначения АМП при терапии ВП в практике стационара с усредненным показателем частоты предоставления согласно стандарту лечения. Отмечено превышение рекомендуемых границ при лечении тяжелой ВП относительно цефалоспоринов III поколения в 2,1 раза; фторхинолонов – в 1,3 раза; карбапенемов – в 1,3 раза. Также отмечается использование цефтаролина фосамила – цефалоспорины поколения, который отсутствует в стандарте лечения. ЛП макролидов при тяжелой степени ВП не назначались. При лечении ВП средней степени тяжести назначались фторхинолоны (в 1,2 раза чаще усред-

ненных показателей частоты предоставления согласно стандарту лечения); цефалоспорины III поколения (в 1,5 раза чаще); макролида (в 5 раз реже); карбапенемы (отсутствуют в стандарте); цефалоспорины V поколения (отсутствуют в стандарте). Данная структура назначений, а именно несоответствие фактической частоты АМП усредненным показателям частоты предоставления согласно стандарту связана с особенностями госпитализированных пациентов: неэффективное предыдущее амбулаторное лечение, затяжное течение), а также с тем, что стандарт лечения принят в 2012 г. (за 4 года появились новые эффективные и разрешенные к применению АМП, в частности цефтаролина фосамил – цефалоспорин V поколения разрешен для лечения ВП, в т.ч. у детей с 2-месячного возраста). Также имеет место изменение структуры возбудителей, прогрессирование ассоциаций возбудителей, вызывающих ВП, появление резистентности возбудителей ко многим АМП. Широкое использование макролидов неминуемо приводит к росту резистентных штаммов. Согласно проведенным исследованиям высокий удельный вес в этиологической структуре ВП характерен для *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также для ассоциаций *S. pneumoniae* – *H. influenzae* и *S. pneumoniae* – *M. pneumoniae*. Ассоциации возбудителей наблюдаются более чем у 60% пациентов при ВП [14].

Литература:

1. Майоров Р. В., Дербенев Д. П. Экономическая оценка применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики частых респираторных инфекций и их осложнений у детей младшего школьного возраста. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 19-22.
2. Демко И. В., Гордеева Н. В., Бочанова Е. Н., Головина Н. И., Крапошина А. Ю., Соловьева И. А., Собко Е. А., Гайгольник Т. В., Чубарова С. В. Оценка рациональности затрат на лечение тяжелой внебольничной пневмонии в условиях многопрофильного стационара. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 11-16. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.011-016.
3. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, профилактика и лечение. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. М. 2012; 64.
4. Штейнберг Л. Л., Зырянов С. К., Белоусов Ю. Б. Клинико-экономическая оценка применения карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 14-18.
5. Видякина Е. Э., Мальчикова С. В. Фармакоэкономический анализ терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационарных условиях. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 45-48. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.045-048.
6. Погудина Н. Л., Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Караулов А. В., Бондаренко Н. Л., Блинов Д. В. Сравнительный анализ минимизации затрат и влияния на бюджет фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов для лечения астмы. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 12-21. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.012-021.
7. Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Погудина Н. Л., Блинов Д. В., Бондаренко Н. Л., Караулов А. В. Минимизация стоимости применения комбинированных лекарственных препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид для базовой поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения. ФАРМАКОЭКОНОМИ-

КА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 22-30. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.022-030.

8. Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Погудина Н. Л., Блинов Д. В. Клинико-экономический анализ применения комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид для терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с монотерапией препаратом тиотропия бромид. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 31-40. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.031-040.

9. Синопальников А. И., Козлов Р. С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М. 2007; 352 с.

10. Ansari F., Erntell M., Goossens H., Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. Clin Infect Dis. 2009; 49 (10): 1496-1504. doi.org/10.1086/644617.

11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести».

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями».

13. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 16.12.2017.

14. Жукова О. В., Бруснигина Н. Ф., Кононова С. В., Сперанская Е. В., Ефимов Е. И. Метод Фишберна – математико-статистический подход в оценке роли традиционных и «атипичных» возбудителей в этиологической структуре внебольничной пневмонии у взрослых. Российский медицинский журнал. 2017; 23 (3): 132-136.

References:

1. Maiorov R.V., Derbenev D.P. Economic analysis of use of immunocorrective preparations for prevention of often respiratory infections and their complications at children of school age. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russian). 2014; 7 (2): 19-22.

2. Demko I.V., Gordeeva N.V., Bochanova E.N., Golovina N.I., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Sobko E.A., Gaigol'nik T.V., Chubarova S.V. Evaluation of rationality of expenses on treatment of severe community-acquired pneumonia in multi-profile hospital. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russian). 2016; 9 (2): 11-16. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.011-016.
3. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, prevention and treatment. Scientific and practical program. Russian Respiratory Society [*Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei: rasprostranennost', diagnostika, profilaktika i lechenie. Nauchno-prakticheskaya programma. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo* (in Russian)]. M. 2012; 64.
4. Shteinberg L.L., Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Kliniko-ekonomicheskaya otsenka primeneniya karbapenemov (meropenem, imipenem, doripenem) v lechenii nozokomial'noi pnevmonii. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2014; 7 (1): 14-18.
5. Vidyakina E.E., Mal'chikova S.V. Pharmacoeconomic analysis of the therapy of chronic obstructive pulmonary disease patients in hospital conditions. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russian). 2016; 9 (2): 45-48. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.045-048.
6. Pogudina N.L., Kosolapov E.G., Kochenkov F.S., Karaulov A.V., Bondarenko N.L., Blinov D.V. Comparative Cost-Minimization and Budget-Impact Analysis of Fixed-Dose Inhaled Corticosteroid / Long-acting Beta Agonist Combinations in the Treatment of Asthma. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russian). 2017; 10 (2): 12-21. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.012-021.
7. Kosolapov E.G., Kochenkov F.S., Pogudina N.L., Blinov D.V., Bondarenko N.L., Karaulov A.V. Cost-minimization of vilanterol / umeclidinium versus olodaterol / tiotropium in the basic therapy of severe and very severe COPD. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russian). 2017; 10 (2): 22-30. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.022-030.
8. Kosolapov E.G., Kochenkov F.S., Pogudina N.L., Blinov D.V. Cost-effectiveness of vilanterol / umeclidinium versus tiotropium in severe and very severe COPD. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russian). 2017; 10 (2): 31-40. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.031-040.
9. Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired infections of the respiratory tract. A guide for doctors. [*Vnebol'nichnye infektsii dykhatel'nykh putei. Rukovodstvo dlya vrachei* (in Russian)]. Moscow. 2007; 352 s.
10. Ansari F., Erntell M., Goossens H., Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009; 49 (10): 1496-1504. doi.org/10.1086/644617.
11. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 29, 2012, No. 1658n "On approval of the standard for specialized medical care for pneumonia of moderate severity" [*Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 29 dekabrya 2012 g. № 1658n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri pnevmonii srednei stepeni tyazhesti»* (in Russian)].
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 9, 2012 No. 741n "On the approval of the standard for specialized medical care for pneumonia of severe severity with complications" [*Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 9 noyabrya 2012 g. № 741n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri pnevmonii tyazheloi stepeni tyazhesti s oslozhneniyami»* (in Russian)].
13. State Register of Medicinal Products. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 16.12.2017.
14. Zhukova O.V., Brusnigina N.F., Kononova S.V., Speranskaya E.V., Efimov E.I. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* (in Russian). 2017; 23 (3): 132-136.

Сведения об авторах:

Жукова Ольга Вячеславовна – к.ф.н., доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Тел.: +7(831)4650927. E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Руина Ольга Владимировна – к.м.н., старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; клинический фармаколог ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России

Хазов Михаил Владимирович – к.м.н., заместитель директора по медицинской части ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России

Романов Сергей Владимирович – к.м.н., директор ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России

About the authors:

Zhukova Olga Vyacheslavovna – PhD (pharmaceutics), Assistant Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, «Privolzhsky Research Medical University» Russia. Tel.: +7(831)4650927. E-mail: ov-zhukova@mail.ru.

Ruina Olga Vladimirovna – MD, PhD, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology, «Privolzhsky Research Medical University», Russia.

Khazov Mikhail Vladimirovich – MD, PhD, Deputy Director of the Medical Department, «Privolzhsky Regional Medical Center», Russia.

Romanov Sergei Vladimirovich – MD, PhD, Director, «Privolzhsky Regional Medical Center», Russia.

Обзор мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания

Лукьянцева Д. В.^{1,2}, Сухоруких О. А.^{1,2}, Омеляновский В. В.^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Российской Федерации (Хохловский переулок, 10-5, Москва 109028, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., 3-2, Москва 127006, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, 82, Москва 119571, Россия)

Резюме

В статье приведены результаты обзора мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания. Описаны общие подходы, особенности, преимущества и риски разработки и применения критериев оценки качества в различных зарубежных странах.

Ключевые слова

Качество медицинской помощи, критерии оценки качества.

Статья поступила: 04.12.2017 г.; в доработанном виде: 25.01.2018 г.; принята к печати: 12.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Лукьянцева Д. В., Сухоруких О. А., Омеляновский В. В. Обзор мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 45-49. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.045-049.

Medical care of ambulatory patients and its assessment: a review of international experience

Lukyantseva D. V.^{1,2}, Sukhorukikh O. A.^{1,2}, Omelyanovsky V. V.

Centre of Expertise and quality control of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia)

Summary

The article presents a review of the international experience on the assessment of medical care in outpatients. General approaches, benefits, risks and other criteria of quality assessment are described.

Key words

Quality of medical care, quality assessment criteria.

Received: 04.12.2017; in the revised form: 25.01.2018; accepted: 12.03.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Lukyantseva D. V., Sukhorukikh O. A., Omelyanovsky V. V. Medical care of ambulatory patients and its assessment: a review of international experience. FARMACOECONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. [FARMACOECONOMIKA. Sovremennaya Farmacoeconomika i Farmacoepidemiologiya]. 2018; 11 (1): 45-49 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.045-049.

Corresponding author

Address: 10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia.

E-mail address: office@rosmedex.ru (Lukyantseva D. V.).

В соответствии с законодательством РФ качество медицинской помощи определено как «... совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» [1].

Для осуществления экспертизы качества медицинской помощи закрепляется такой инструмент оценки как «критерии оценки качества медицинской помощи». Они формируются по группам заболеваний или состояний на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов лечения) и утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [1]. В настоящее время критерии оценки качества медицинской помощи по группам заболеваний (состояний) утверждены Приказом Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [2]. Однако в данный приказ включены критерии оценки качества по группам заболеваний (состояний) только специализированной медицинской помощи. Согласно 323-ФЗ (п. 2 ст. 34) специализированная медицинская помощь может оказываться в стационарных условиях и в условиях дневного стационара. Таким образом, критерии оценки качества по группам заболеваний (состояний) для амбулаторных условий оказания медицинской помощи в настоящее время отсутствуют, что затрудняет проведение полноценной экспертизы и контроля качества медицинской помощи на всех этапах ее оказания. Следовательно, страдает и качество оказания медицинской помощи в целом.

Подходы к разработке критериев оценки качества по группам заболеваний (состояний) для амбулаторных условий оказания медицинской помощи оказания в Российской Федерации в настоящее время не до конца сформированы, в связи с чем изучение мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания представляет особый интерес. Использование результатов анализа зарубежного опыта позволит учесть все положительные аспекты и избежать возможных проблемных моментов, связанных с разработкой и применением показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания.

Интересен опыт формирования показателей оценки качества медицинской помощи организации экономического сотрудничества и развития (The Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), которая разработала индикаторы, позволяющие оценить и сравнить качество первичной медицинской помощи в различных странах [3]. Важно, что данный подход дает возможность проведения сравнительной оценки результатов оказания медицинской помощи при одном и том же заболевании в различных странах, что, с точки зрения оценки качества, позволяет в большей степени объективизировать экспертный процесс. В настоящий момент разработано 16 индикаторов качества первичной медицинской помощи, по которым проводится в том числе сравнительная оценка стран, входящих в OECD. Все они представляют собой количественную оценку действий медицинских работников. Среди данных индикаторов, например, используются такие как:

- частота госпитализации пациентов с бронхиальной астмой, с хронической обструктивной болезнью легких, при сахарном диабете, при артериальной гипертензии;
- объем назначенных антибактериальных лекарственных препаратов системного действия;

- число пациентов, длительно принимающих антикоагулянты и пероральные нестероидные противовоспалительные средства;
- частота отказов от госпитализации при застойной сердечной недостаточности и т.д.

В рамках проекта European Practice Assessment (Европейская система оценки), направленного на развитие управления качеством в первичном звене здравоохранения в европейских странах, эксперты разработали более 200 показателей качества, охватывающих широкий диапазон вопросов качества, имеющих отношение к управлению медицинской помощью в Европе. Данные показатели разработаны с использованием научных методов и инструментов, в качестве научной основы использовался метод приемлемости RAND/UCLA (University of California at Los Angeles) [4]. Данный метод был разработан в середине 1980-х годов в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе (США). Он объединил в себе лучшие доступные научные данные о медицинских вмешательствах и коллективное обсуждение группы экспертов с достижением консенсуса для получения итогового заключения о целесообразности применения медицинских вмешательств. [5]. При оценке качества с применением критериев, разработанных в рамках проекта European Practice Assessment, используются аудит, анкетирование пациентов, интервью контактного лица [6].

В проекте Национального центра исследований и развития первичной медико-санитарной помощи Манчестерского университета (США) по оценке общей практики (разработка и тестирование набора показателей клинического качества первичной медико-санитарной помощи) представлены подходы к разработке показателей качества медицинской помощи на этапе амбулаторного лечения. Данный проект был описан в рамках сотрудничества между Национальным центром исследований и развития первичной медико-санитарной помощи (Санта-Моника, США) и Nuffield Trust¹ (Лондон, Великобритания) и представляет как подходы к разработке показателей качества первичной медико-санитарной помощи, так и результаты их внедрения в систему здравоохранения Великобритании [7]. Стоит отметить, что подходы к разработке показателей качества медицинской помощи на этапе амбулаторного лечения в рамках проекта Национального центра исследований и развития первичной медико-санитарной помощи не отличаются от подходов, используемых в проекте European Practice Assessment.

В США показателем качества является измеримый элемент оказания медицинской помощи, который отражает определенный аспект структуры, процесса или результат оказания медицинской помощи.

При разработке данных показателей эксперты обязаны ответить на три вопроса: «Что следует измерять?», «Чьи интересы будут представлены?» и «Как можно разработать индикаторы?». При ответе на вопрос «Что следует измерять?» сначала определяется область применения (цель) разработки показателя. При ответе на вопрос «Чьи интересы будут представлены?» необходимо принимать во внимание, мнение какой из заинтересованной стороны (врачи, пациенты или организаторы здравоохранения) будет учтено при разработке показателей. При ответе на вопрос «Как можно разработать индикаторы?» важно понимать, что показатели могут быть разработаны с использованием различных подходов – методом коллективного обсуждения, путем учета экспертного мнения, на основании клинических рекомендаций, на основании только

1 Nuffield Trust – независимый аналитический центр в области здравоохранения, созданный с целью улучшить качество медицинского обслуживания в Великобритании.

опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований. Авторы методики отмечают, что несмотря на скорость и простоту разработки показателей с использованием только первого подхода (метод коллективного обсуждения), применение только его в конечном итоге не приведет к улучшению качества медицинской помощи, и предлагают сочетать различные подходы к разработке показателей качества.

Ниже представлены примеры разработанных в рамках проекта Национального центра исследований и развития первичной медико-санитарной помощи, показателей для оценки качества медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца (далее ИБС):

1. Диагноз должен быть четко определен как «ишемическая болезнь сердца».
2. Пациентам с ИБС, по крайней мере, один раз следует рекомендовать принимать аспирин в дозе 75-150 мг в день, если они не имеют противопоказаний.
3. У пациентов с ИБС должно быть измерено и задокументировано артериальное давление как минимум 1 раз в 2 года.
4. Пациентам с ИБС и устойчивым систолическим артериальным давлением более 160 мм. рт. ст. или диастолическим артериальным давлением более 100 мм. рт. ст. должен быть назначен антигипертензивный препарат (для достижения уровня артериального давления менее 140/85 мм. рт. ст.).
5. Курящим пациентам следует дать совет о прекращении курения как минимум 1 раз с момента постановки диагноза.
6. Пациентам с установленным диагнозом ИБС при уровне общего холестерина более 5 ммоль/л должны быть предложены диетические рекомендации или гипополипидемическая терапия или изменение терапии (если она не менялась в предыдущие 6 мес.).

Авторы методики выделяют преимущества и риски применения показателей качества медицинской помощи на этапе амбулаторного лечения. Среди преимуществ использования показателей качества выделяют следующие:

- быстрый и дешевый инструмент для оценки качества по сравнению с другими методами (например, экспертной оценкой);
- позволяют сравнивать различные подходы к оказанию медицинской помощи как между собой и во времени, так и с «золотым стандартом», что может стимулировать и мотивировать медицинских работников или медицинские организации к их использованию;
- содействуют объективной оценке качества медицинской помощи;
- позволяют выявлять неприемлемые результаты;
- позволяют получить представление об уровне ресурсов, что необходимо для принятия управленческих решений по улучшению качества медицинской помощи;

Среди рисков использования показателей качества выделяют следующие:

- поощрение использования фрагментарного подхода к медицинской помощи;
- поощрение манипулирования специалистами или организаций здравоохранения данными (если результаты оценки качества с использованием данных показателей публикуются в открытом доступе);
- оценка только легко измеряемых аспектов оказания медицинской помощи;
- препятствие профессиональному росту и снижение внутренней профессиональной мотивации медицинских работников;
- снижение заинтересованности лиц, принимающих решение, в других аспектах оказания медицинской помощи, в использовании долгосрочного стратегического подхода;
- трудность интерпретации данных (например, кажущиеся различия в оказании медицинской помощи могут больше относиться к случайным изменениям или сочетаниям, а не к реальным различиям в качестве оказываемой медицинской помощи);

– трудоемкость и высокая стоимость их внедрения (в настоящее время соотношение затрат на внедрение показателей и пользы от их применения в значительной степени неизвестны).

Несмотря на то, что эффективность данных показателей для оценки и управления качеством медицинской помощи с точки зрения пользы и рисков вызывает вопросы, они являются полезным способом оценки и улучшения качества медицинской помощи. Разработка показателей качества – дорогостоящий и трудоемкий процесс, и использование показателей, разработанных одной страной, в другой стране позволит ускорить время и снизить расходы на разработку показателей качества. Вместе с тем, внедрение показателей в систему здравоохранения другой стороны возможно без этапа оценки возможности применения данного критерия с учетом организации системы здравоохранения страны внедрения: нормативно-правового регулирования, особенностей популяции пациентов, принятой клинической практики, биологических особенностей пациентов и т.д.

В рамках American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative (ASCO's Quality Oncology Practice Initiative, Инициатива Американского общества клинической онкологии по качественной онкологической практике) были разработаны показатели, позволяющие регулярно и достоверно оценивать качество медицинской помощи, улучшить результаты лечения и повысить значимость пациента для системы [8]. В настоящее время разработано порядка 180 показателей, позволяющих отразить качество медицинской помощи пациенту со злокачественными новообразованиями в амбулаторных условиях. Данные показатели схожи с показателями, разработанными Национальным центром исследований и развития первичной медико-санитарной помощи Манчестерского университета США. Среди показателей, разработанных ASCO's Quality Oncology Practice Initiative, такие как:

- установление диагноза (с документированием) в течение 1 мес. после первого приема;
- получение адъювантной химиотерапии в течение 4 мес. после установления диагноза пациентом с AJCC III стадией² рака толстой кишки.

Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen GmbH (WINHO, Научный институт гематологии и онкологии, Германия) также разработал свои показатели для измерения качества оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях (WINHO-QI) [9]. Основными требованиями к формулировке и функциям показателей явилась, в том числе, необходимость использовать существующие системы показателей качества, например, разработанных в рамках ASCO's Quality Oncology Practice Initiative. В целом набор показателей WINHO-QI включает 46 индикаторов, которые делятся на семь тематических модулей, таких как:

- I – базовая документация, планирование и внедрение;
- II – лечение;
- III – комплексный уход и психосоциальное благополучие,
- IV – лечение боли в желудке;
- V – паллиативная помощь;
- VI – рак молочной железы;
- VII – колоректальный рак.

Среди показателей WINHO-QI выделяют, например, такие как:

- задокументированная оценка общего состояния пациента по индексу ECOG или по индексу Карновского;
- задокументированное описание цели лечения (терапевтической цели).

В Великобритании Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи (NICE) разработаны и используются индикаторы качества, которые отражают качество оказания меди-

2 В соответствии с Руководством по установлению диагноза онкологических заболеваний AJCC (American Joint Committee on Cancer, Американский объединенный комитет по раку).

цинской помощи группе пациентов, отдельному пациенту или всему населению страны и описывают конкретные аспекты оказания медицинской помощи [10]. Данные индикаторы могут отражать структуру, процессы или результаты оказания медицинской помощи. Выделяют три типа индикаторов качества:

- Структурные – относятся к характеристикам, которые отражают способность системы здравоохранения.

- Процессные – касаются действий в рамках оказания медицинской помощи. Например, доля пациентов с переломом бедра, которым будет проведено хирургическое лечение в день обращения или на следующий день.

- Результирующие – касаются изменений состояния здоровья или качества жизни. Например, смертность в течение 12 мес. после обращения в медицинскую организацию с сердечной недостаточностью.

Основными принципами, которые должны учитываться при разработке индикаторов, по мнению Национального института здоровья и качества медицинской помощи, должны быть:

- необходимость использования обширной доказательной базы;

- независимость комитетов по разработке индикаторов;

- предложения должны поступать от широкого круга различных участников разработки: экспертов, пациентов, пользователей услуг и лиц, осуществляющих уход и др.;

- соблюдение прозрачности системы и процесса принятия решений;

- необходимость общественного обсуждения (консультирования);

- осуществление эффективного распространения и внедрения;

- регулярная актуализация.

Кроме того, отдельно в Великобритании были разработаны критерии оценки безопасности лекарственной терапии [11]. Данные критерии были разработаны с использованием метода приемлемости RAND/UCLA. Результатом данной работы стал набор из 56 показателей, пригодный для использования в клинической практике. Нарушение любого из этих критериев свидетельствует о возможной проблеме безопасности пациентов. 23 из этих показателей представляют собой оценку высокого или повышенного риска причинения вреда пациенту. Данный набор поделен на семь групп показателей по виду заболеваний (состояний), относительно каждого показателя указана степень риска причинения вреда пациенту (от 1 – «низкий» до 4 – «очень высокий» риск). Например, показателю качества «Одновременное применение варфарина и любого антибактериального препарата без контроля МНО в течение 5 дней» присвоена степень риска «4».

В Великобритании также с целью повышения качества медицинской помощи детям были разработаны показатели, отражающие подходы к оказанию медицинской помощи, описанные в национальных клинических рекомендациях и пригодные для проверки через электронную историю болезни. Разработка данных показателей включала четыре этапа:

- выбор приоритетных направлений разработки – на основе экспертной оценки с учетом опросов врачей первичного звена оказания медицинской помощи, анализа данных по госпитализации пациентов, в первую очередь внеплановых;

- систематический отбор клинических рекомендаций – данный шаг включал пересмотр всех национальных клинических реко-

мендаций с учетом возможности их применения врачами первичного звена здравоохранения, использования в качестве «золотого стандарта»;

- перевод клинических рекомендаций в показатели (разработка показателей качества на основе клинических рекомендаций);

- оценка обоснованности показателей, обоснование возможности их внедрения с точки зрения доступности ресурсов и финансовых затрат – оценка всех показателей проводилась с применением метода приемлемости RAND/UCLA.

Результатом данной работы стала разработка показателей качества оказания медицинской помощи как при хронических и острых заболеваниях, так и для оценки развития ребенка и его благополучия.

Ниже представлены примеры разработанных NICE показателей качества:

- ✓ При остром заболевании – «При острых инфекциях назначение антибактериальных препаратов детям должно сопровождаться четко задокументированным обоснованием данного решения».

- ✓ При хроническом заболевании – «Дети младше 5 лет с астмой должны иметь четко задокументированное описание проводимой диагностики».

- ✓ Для оценки развития ребенка и его благополучия – «Все сотрудники, занимающиеся защитой детей или их обучением, должны иметь соответствующую подготовку в соответствии с локальной политикой».

Таким образом, на основании обзора мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях, можно сделать следующие выводы:

1. В практике зарубежных систем здравоохранения используются такие виды показателей оценки качества медицинской помощи, как:

- Качественные критерии – оценивают выполнение/невыполнение медицинского вмешательства. К ним можно отнести критерии, разработанные Национальным центром исследований и развития первичной медико-санитарной помощи Манчестерского университета США, ASCO's Quality Oncology Practice Initiative Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen GmbH. Качественные критерии позволяют оценивать качества медицинской помощи на уровне отдельного пациента.

- Количественные критерии – оценивают частоту возникновения определенного события. К ним можно отнести критерии, разработанные OECD, European Practice Assessment, Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи. Данные критерии чаще направлены на оценку качества медицинской помощи на уровне медицинских организаций и стран.

2. Все показатели разрабатываются в первую очередь с учетом принципов доказательной медицины, на основе научных исследований, клинических рекомендаций, а также с учетом мнения экспертов.

3. Наиболее эффективный метод разработки показателей оценки качества – метод приемлемости RAND/UCLA.

4. В случае разработки единообразных для всех стран показателей качества их внедрение должно сопровождаться гармонизацией с учетом особенностей системы здравоохранения страны внедрения. Только в таком случае они станут действенным механизмом оценки и контроля качества медицинской помощи.

Литература/References:

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://www.pravo.gov.ru>, 17.05.2017. / Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 "About bases of protection of health of citizens in the Russian Federation". Source of publication: official Internet portal of legal information (in Russian). Accessed: 17.05.2017.
2. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740). Источник публикации: Официальный интернет-портал правовой информации <http://www.pravo.gov.ru>. Дата обращения: 17.05.2017 / The order of the MoH of Russia from 10.05.2017 203n N "On approval of criteria for evaluating the quality of medical care" (Registered in Ministry of justice of Russia 17.05.2017 N 46740). Source of publication: official Internet portal of legal information (in Russian). Accessed: 17.05.2017.
3. OECD. Health Care Quality Indicators – Primary Care. URL: <http://www.oecd.org/els/health-systems/hcqi-primary-care.htm>. Дата обращения / Accessed: 10.04.2017.
4. Szecsenyi J. European Practice Assessment (EPA): Practice Assessment and Quality Management With Indicators That Matter. The World Book of Family Medicine. 2015 URL: <http://www.woncaeurope.org/sites/default/files/077%20-%20European%20Practice%20Assessment.pdf>. Дата обращения / Accessed: 10.04.2017.
5. Fitch K., Bernstein S. J. et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. 2000 URL: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html. Дата обращения / Accessed: 10.04.2017.
6. Michel Wensing et al. European Practice Assessment of Cardiovascular Risk Management (EPA Cardio): protocol of an international observational study in primary care. Study protocol. Science. 2009; 4 (3) URL: https://www.researchgate.net/publication/23763291_European_Practice_Assessment_of_Cardiovascular_Risk_Management_EPA_Cardio_protocol_of_an_international_observational_study_in_primary_care. Дата обращения / Accessed: 10.04.2017.
7. Marshall M. N. et al. Measuring general practice: a demonstration project to develop and test a set of primary care clinical quality indicators. 2003; URL: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2005/MR1725.pdf. Дата обращения / Accessed: 10.04.2017.
8. ASCO. Quality Oncology Practice Initiative (QOPI®). Measures Overview URL: <https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative>. Дата обращения / Accessed: 10.04.2017.
9. Hauer A. Implementierung von Versorgungsmaßnahmen – Folgeantrag: Verfahren und Infrastruktur für den Routineeinsatz von Qualitätsindikatoren in der ambulanten onkologischen Versorgung. 2015 URL: http://www.winho.de/fileadmin/Downloads/ZI-Projekt/B_QI-Projekt%20Abschlussbericht_ak_Praxen.pdf. Дата обращения / Accessed: 10.04.2017.
10. National Institute For Health And Care Excellence. Indicators Process Guide. 2014. URL: <https://www.nice.org.uk/media/default/Get-involved/Meetings-In-Public/indicator-advisory-committee/ioc-process-guide.pdf>. Дата обращения / Accessed: 10.04.2017.
11. Rachel Spencer and other. Identification of an updated set of prescribing-safety indicators for GPs. Br J Gen Pract. 2014 Apr; 64 (621): e181-e190.

Сведения об авторах:

Лукьянцева Дарья Валерьевна – к.м.н., главный специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Министерства финансов РФ.

Сухоруких Ольга Александровна – заместитель начальника отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, лаборант-исследователь Центра финансов здравоохранения НИФИ Министерства финансов РФ.

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ.

About the authors:

Lukyantseva Daria Valerievna – MD, PhD, Chief Specialist, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of Russia, Leading Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Scientific Research Institute, Ministry of Finance of the Russian Federation.

Sukhorukikh Olga Aleksandrovna – Deputy Head of Department, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of Russia, Laboratory Assistant – Researcher, Healthcare Finance Center, Research Financial Institute, Ministry of Finance of the Russian Federation.

Omelyanovsky Vitaliy Vladimirovich – MD, Professor, Director of the Center for Technology Assessment in Healthcare, Institute of Applied Economic Research of RANEPA; Head of the Healthcare Finance Center, Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation.

Анализ проблемы регулирования доступа к биосимилярам и пути решения

Кирсанова О. В.¹, Омеляновский В. В.^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Российской Федерации (Хохловский переулок, 10-5, Москва 109028, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., 3-2, Москва 127006, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, 82, Москва 119571, Россия)

Резюме

Расходы на оказание медицинской помощи растут во многих странах мира, что обусловлено многими факторами, в том числе и увеличением доли дорогостоящих лекарственных препаратов для лечения онкологических, редких (орфанных) заболеваний. Для снижения затрат на лекарственное обеспечение возможно применение воспроизведенных лекарственных препаратов. В рамках данного исследования изучены вопросы регистрации и применения воспроизведенных биологических лекарственных препаратов – биосимиляров в Российской Федерации и за рубежом (США, стран Евросоюза). Предложены базисные подходы по оптимизации доступа к биологическим препаратам и их аналогам (биосимилярам) с учетом роста затрат на медицинское обеспечение с сохранением качества медицинской помощи.

Ключевые слова

Биосимиляры, регистрация, воспроизводство, взаимозаменяемость, дженерик.

Статья поступила: 12.01.2018 г.; в доработанном виде: 16.02.2018 г.; принята к печати: 13.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кирсанова О. В., Омеляновский В. В. Анализ проблемы регулирования доступа к биосимилярам и пути решения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 50-55. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055.

Options to optimize the access to biosimilars: analysis and solutions

Kirsanova O. V.¹, Omelyanovsky V. V.^{2,3}

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia)

² Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)

³ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education (82 Vernadskogo prospect, Moscow 119571, Russia)

Summary

The cost of medical care has been growing around the world; this is due to a number of factors, including the growing use of costly medicines for cancer and rare (orphan) diseases. The introduction of reproduced medicinal products instead of original ones opens the way to medical cost reduction. In the present study, various aspects of registration and application of reproduced biological medicinal products – biosimilars – in the Russian Federation and elsewhere (USA, EU) are addressed. We propose the basic approaches to optimize the access to biological preparations and their analogs (biosimilars) considering the existing increase in medical costs and the need to maintain the quality of medical care.

Key words

Biosimilars, registration, reproduction, replaceability, generics.

Received: 12.01.2018; in the revised form: 16.02.2018; accepted: 13.03.2018.

Conflict of interests

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

Authors contributed equally to this article.

For citation

Kirsanova O.V., Omelyanovsky V.V. Options to optimize the access to biosimilars: analysis and solutions. FАRМАКОЕКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. [FАRМАКОЕКОНОМИКА. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]. 2018; 11 (1): 50-55 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055.

Corresponding author

Address: 10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia.

E-mail address: office@rosmedex.ru (Kirsanova O.V.).

Мировые расходы на лекарственные препараты, согласно прогнозу IMS Health [1], к 2020 г. достигнут 1,4 трлн долл. США, что обусловлено увеличением доступности медицинской помощи, появлением новых дорогостоящих препаратов, расширением ассортимента перечня лекарственных средств, ростом платежеспособного спроса, а также с демографическими факторами (в частности, старением населения) [2].

В Российской Федерации рынок государственных закупок лекарственных препаратов вырос и достиг к концу 2017 г. 340 млрд руб. Из них на долю жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛП) приходится 83,4% затрат [3]. Также с 2016 г. происходит увеличение расходов на федеральную программу «7 высокозатратных нозологий» [4] – льготное обеспечение лекарственными препаратами пациентов для лечения следующих заболеваний: гемофилия, муковисцидоз, гипопизарный нанизм, болезнь Гоше, злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянный склероз, а также после трансплантации органов и (или) тканей. Список лекарственных препаратов для лечения данной категории пациентов постоянно пополняется новыми препаратами, в т.ч. биологическими. В связи с этим возникает проблема регулирования доступа к данным препаратам, а также оптимизации расходов на оказание медицинской помощи наряду с сохранением ее качества [5].

Биологические препараты – один из самых растущих сегментов на фармацевтическом рынке и один из самых дорогостоящих. Они включают в себя такие группы лекарств как моноклональные антитела, инсулин, факторы роста, рекомбинантные вакцины и многие другие. Биологические препараты применяются для лечения не только редких (орфанных) заболеваний, но и у пациентов с онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом. Данные заболевания, согласно статистике Все-

мирной организации здравоохранения [6], занимают соответственно 2-е (8,8 млн, или 22% от всех случаев смерти) и 4-е место (1,6 млн смертей) среди причин смерти от неинфекционных заболеваний. Данные цифры подчеркивают значимость и актуальность поиска новых путей по оптимизации медицинской помощи данной категории пациентов, в т.ч. доступа к биологическим препаратам.

Все лекарственные препараты (ЛП) по способу производства делятся на химические и биологические (рис. 1). Впервые синтезированный и произведенный химический или биологический препарат появляется как оригинальный, проходит путь от создания химической формулы через доклинические и клинические исследования до регистрации и выхода на рынок. Каждый из таких лекарственных препаратов имеет патентную защиту. После ее окончания любой производитель лекарственных средств может начать воспроизводить его копию – дженерик (для химических ЛП) и биосимиляр (для биологических ЛП). Путь прохождения воспроизведенной копии до выхода на рынок отличается от пути оригинальных препаратов.

Согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии, химический «воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик)» – лекарственный препарат, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности» [7]. Процесс регистрации химических препаратов («генерический» путь) отличается от процесса регистрации оригинальных препаратов – в нем может отсутствовать обязательная третья фаза клинических исследований на пациентах, в ряде случаев для регистрации достаточно результатов исследований биоэквивалентности оригинальному препарату [8].

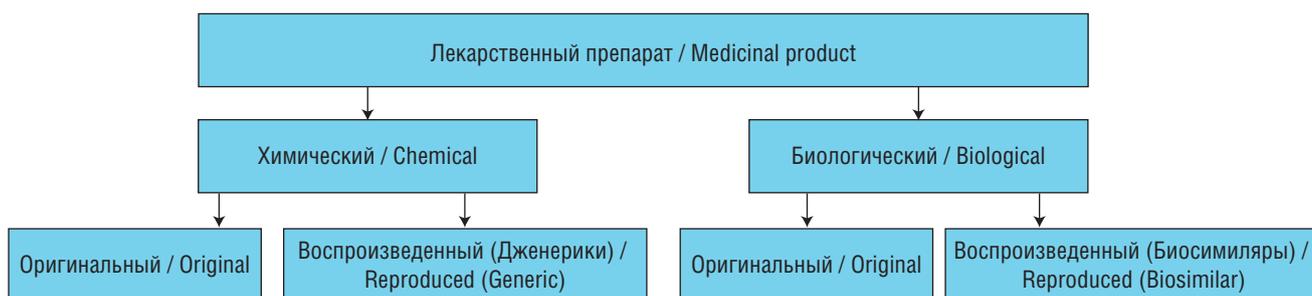


Рисунок 1. Классификация лекарственных препаратов по способу получения.

Figure 1. Classification of medicinal products by methods of production.

Таблица 1. Краткая сравнительная характеристика «дженериков» и биосимиляров.

Table 1. Comparative characteristics of generics and biosimilars.

Свойства препарата / Properties	Дженерик / Generic	Биосимиляр / Biosimilar
Размер / Size	Малый / Small	Большой / Large
Молекулярный вес / Molecular mass	От 150 дальтон / >150 Da	От 150,000 дальтон / >150,000 Da
Структура / Structure	Простая / Simple	Сложная, с различными вариациями / Complex, with variations
Производство / Production	Предсказуемый процесс для воспроизведенной копии / Predictable process for reproducing a precise copy	Специализированный процесс для воспроизведения максимально приближенной копии / Specialized process for reproducing a maximally approximate copy
Сложность / Complexity	Низкая / Low	Повышенная / High
Стабильность / Stability	Относительно стабильные / Relatively stable	Чувствительны к транспортировке и хранению / Sensitive to transportation and storage
Неблагоприятные иммунные реакции / Adverse immune reactions	Редко / Rarely	Часто / Often
Минимальные требования к одобрению / Minimal requirements to approval	Небольшие КИ* на здоровых волонтерах / Limited CT* in healthy subjects	Большие КИ на пациентах / Comprehensive CT in patients

Примечание. КИ – клинические исследования.

Note: CT – clinical trials.

В отличие от простых химических препаратов, биологические имеют сложную структуру с молекулярной массой, как правило, более 1000 дальтон. Они производятся биотехнологическими методами (органическими системами), содержат одну или более цепочек аминокислот со сложной трехмерной структурой. Аминокислотный порядок формулы при воспроизводстве копии может отличаться от оригинала, возможны различные иммунологические реакции, не свойственные оригинальному препарату. Это требует решения вопросов оценки и подтверждения клинической эффективности и безопасности воспроизведенного препарата, в связи с чем процесс регистрации биосимиляров (биосимиляр – «биоподобный») не должен повторять «генерический» путь. Основные отличительные характеристики дженерика и биосимиляра представлены в **таблице 1**.

К концу 2018 г. заканчивается срок действия патентов на большое количество биологических препаратов. Со стороны фармацевтических компаний неизменно возрастает интерес к воспроизводству данного сегмента. Это может привести к существенному увеличению числа воспроизведенных биологических препаратов, так называемых биоподобных препаратов или биосимиляров – версий оригинальных биологических препаратов. В отличие от химических препаратов, данный сегмент – сегмент биологических препаратов, в т.ч. биосимиляров, сравнительно новый и недостаточно урегулированный не только для рынка лекарственных препаратов Российской Федерации, но и для мировой фармацевтической промышленности в целом. Данные факторы могут приводить к снижению доступности и качества медицинской помощи.

Оптимизация лекарственного обеспечения в России относительно биосимиляров, совершенствование механизмов их регистрации с учетом возрастающих затрат на лекарственное обеспечение – важная задача для системы здравоохранения Российской Федерации. С целью разработки новых подходов к процедуре регистрации, а также облегчения доступа новых пациентов к биологическим препаратам был проведен анализ нормативно-правовой базы и опыта зарубежных стран в данном направлении.

На территории Европейских стран вопросами регистрации биоподобных препаратов (биосимиляров) занимается Европейское медицинское агентство (ЕМА). Оно утвердило так называемый

«биоподобный подход» к регистрации данного вида лекарственных препаратов, который регламентируется Директивой 2001/83/ЕС. На территории Евросоюза действуют не только общие принципы, но и разработаны отдельные руководства в зависимости от типа того или иного биосимиляра (моноклональные антитела, факторы роста и др.). Согласно Руководству по аналогичным биологическим лекарственным средствам («Guideline on similar biological medicinal products») «биоподобным» является биологический лекарственный продукт, который содержит версию активного вещества уже утвержденного оригинального биологического лекарственного препарата (эталонный лекарственный препарат) в Европейской Экономической Зоне»; путь регистрации включает обязательное прохождение биосимилярами фазы доклинических исследований, а также фазы 1 и 3 клинических исследований (**табл. 2**).

Рассматривая опыт Соединенных Штатов Америки, можно сделать выводы о том, что нормативно-правовая база в отношении регистрации биосимиляров менее совершенна, чем в странах Евросоюза, а руководства носят исключительно рекомендательный характер. Вопросы регистрации биоподобных препаратов занимается FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания). Биосимиляры в США проходят сокращенный путь регистрации под названием 351 (к), который был создан в соответствии с Законом о конкуренции в области биобезопасности и Законом об инновациях 2009 г. Этот процесс регистрации (351 (к)) отличается от пути 351 (а), который существует для регистрации оригинальных (аналоговых) биологических препаратов (**табл. 3**). По состоянию на август 2017 г. путь 351 (к) был использован для утверждения пяти биосимиляров в Соединенных Штатах [10].

Особенность политики регулирования обращения лекарственных средств в США заключается в том, что в каждом штате действуют свои правила, в т.ч. по вопросам взаимозаменяемости биологических препаратов [12]. В настоящее время одобренные для использования в США биосимиляры не являются взаимозаменяемыми на уровне рецепта (розничной торговли), и основные споры ведутся в одобрении FDA взаимозаменяемости биоподобных продуктов (биосимиляров) [13].

Таблица 2. Сравнительная характеристика путей регистрации оригинального препарата, дженерика и биосимиляра [9].

Table 2. Comparative characteristics of the registration procedures for an original drug, generic and biosimilar [9].

Вид препарата / Type of medicinal product	Открытие формулы / Formula disclosure	Доклинические исследования / Preclinical trials	Фаза I / Phase I	Фаза II / Phase II	Фаза III / Phase III	Регистрация / Registration	Время, затраченное до выхода препарата на рынок, лет / Time needed for bringing the drug to the market, years	Затраты на полный цикл до выхода препарата на рынок, млн Евро / Total costs of bringing the drug to the market, mln Euro
Оригинальный препарат / Original product	+	+	+	+	+	+	До 12 ≤12	>1,000
Дженерик / Generic	-	-	+	-	-	+	До 3 ≤3	<6
Биосимиляр / Biosimilar	-	+	+	-	+	+	До 6-9 ≤6-9	<200

В Российской Федерации до 2015 г. регистрация биосимиляров проходила по «генерическому» пути. Но, как было сказано выше, химический и биологический препараты имеют существенные различия. Следование «генерическому» пути регистрации биосимиляров приводило в отдельных случаях к появлению побочных эффектов у пациентов, снижению качества медицинской помощи в целом. В 2015 г. была внесена поправка к Федеральному закону №61 от 12.04.2010 (ред. от 28.12.2017) «Об обращении лекарственных средств» [14], дано определение биоаналога (биосимиляра) – «биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат

(биоаналог) – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения». Также было утверждено Постановление Правительства РФ от 28 октября 2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» [15]. Согласно данному Постановлению регистрация биосимиляра «осуществляется с учетом полученных по результатам проведения клинических исследований данных об отсутствии

Таблица 3. Сравнение 351 (a) и 351 (k) путей регистрации биологического оригинального препарата и биосимиляра [11] в США.

Table 3. Comparison of the 351 (a) and 351 (k) procedures for the registration of an original biological preparation and a biosimilar [11] in the United States.

Характеристика пути регистрации / Steps of registration	Пути регистрации / Registration procedures	
	351 (a)	351 (k)
Описание пути / Description	Традиционный процесс для одобрения биологических препаратов / Traditional process for the approval of biological agents	Пошаговый процесс для одобрения биосимиляров / Step-by-step process for the approval of biosimilars
Выбор препарата сравнения / Selection of the reference drug	Сравнение биологического препарата с плацебо / Comparison of the biological agent with placebo	Сравнение биосимиляра с аналоговым биопрепаратом / Comparison of the biosimilar with the analogous biopreparation
Клинические испытания / Clinical trials	Необходимые клинические испытания Фазы I-III / Mandatory clinical trials Phases I-III	Необходимость исследования определяется в каждом конкретном случае FDA в зависимости от вида и качеств биоподобного продукта / The need for a clinical trial is determined by the FDA in each specific case pending the type and qualities of the bio-product
Показания / Indications	Показания исходят из результатов клинического испытания / Based on the results of the clinical trial	Позволяет экстраполировать показания оригинального препарата на биосимиляр / Based on the indications for the original product
Взаимозаменяемость / Replaceability	Не заменяется / None	Потенциал к одобрению как взаимозаменяемый / Can be approved as potentially replaceable
Итог регистрации / Registration result	На выходе – новое биологическое лекарство / The outcome is a new biological agent	На выходе – биосимиляр или взаимозаменяемый биосимиляр / The outcome is a biosimilar or a replaceable biosimilar

Примечание. FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания.

Note: FDA – Food and Drug Administration.

у него клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по сравнению с референтным лекарственным препаратом». В Постановлении дано определение взаимозаменяемости, где «взаимозаменяемый лекарственный препарат – лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения». Также, согласно данному Закону, для биоподобного препарата не действует ускоренная процедура регистрации. Таким образом, в российском здравоохранении закрепились практика регистрации биосимиляров по более прогрессивному «биоподобному» пути. В качестве примера можно отметить первый в РФ биоаналоговый фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), входящий в процесс регистрации в полном соответствии с обновленными подходами к регистрации биосимиляров, в частности, с клиническими исследованиями III фазы [16-18].

Кроме вопросов регистрации биологических препаратов и биосимиляров интересен вопрос анализа их применения в практическом здравоохранении. Так, систематический обзор и мета-анализ сравнения применения инсулинов «Biosimilar Versus Originator Insulins: Systematic review and meta-analysis» [19] показал отсутствие значимых различий в клинической эффективности и безопасности между биоподобными инсулинами и их оригинальными предшественниками, включая вопросы возможных иммунных реакций. Это позволяет, в частности, биоподобным инсулинам использоваться на фармацевтическом рынке наравне с оригинальными препаратами, что может снизить медицинские затраты на лекарственное обеспечение при их применении, не теряя в качестве оказываемой медицинской помощи.

Литература:

1. Global Medicines Use in 2020. Outlook and Implications. November 2015. URL: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020.pdf?la=uk-ua&hash=968B71C0B0769A179F3A56E331C62754EEF74752>. Дата обращения: 05.01.2018.

2. Сура М. В., Максимова Л. В., Назаров В. С. Ценовое регулирование и компенсационные схемы в системе амбулаторного лекарственного обеспечения зарубежных стран. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; 2 (12): 73-83.

3. Обзор государственных закупок ЛП в государственном сегменте фармацевтического рынка ЛП. URL: https://alpharm.ru/sites/default/files/obzor_gosudarstvennyh_zakupok_lp_v_gosudarstvennom_segmente_fr_lp_2017.pdf. Дата обращения: 05.01.2018.

4. Пояснительная записка к проекту федерального закона «О внесении изменений в федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в российской федерации» (в части лечения редких (орфанных) заболеваний). URL: <http://sozd.parlament.gov.ru>. Дата обращения: 05.01.2018.

5. Сура М. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Татарinov А. П., Герасимова К. В. Анализ количества и объемов финансирования больных с редкими заболеваниями в РФ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 3 (17): 43-50.

6. NCD mortality and morbidity. URL: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/. Дата обращения: 04.01.2018.

7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС». URL: <https://www.alt.a.ru/tamdoc/16sr0089/>. Дата обращения: 11.01.2018.

8. Соколов А. В. Оригинальные препараты и дженерики: качество, возможные пути решения проблемы. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; 3 (9): 52-56.

Систематический обзор по результатам анализа перевода пациентов с биологических препаратов на биосимиляры в случае применения инсулинов «Is there a reason for concern or is it just hype? A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars» [20] подтвердил экономическую и социальную выгоду замены оригинального биологического препарата на биосимиляр (с доказанной терапевтической эквивалентностью). На основании вышеизложенного в рамках анализа проблемы регулирования доступа к биосимилярам были разработаны предложения по оптимизации доступа, которые могут быть полезны и использоваться в практике обращения лекарственных препаратов Российской Федерации для повышения качества и безопасности медицинской помощи. Они включают следующие базисные подходы:

- Пациентам, с уже установленным диагнозом и получающим оригинальные биологические препараты, необходимо исключить замену оригинального биологического препарата на биосимиляр с целью нивелирования возможных побочных явлений и психологического дискомфорта «при переключении».

- Пациентам с вновь установленным диагнозом и не получающим оригинальные биологические препараты возможно назначение биосимиляров, подтвердивших свою терапевтическую эффективность в клинических испытаниях.

- Необходимо усилить фармаконадзор за применением биосимиляров, оптимизировать обратную связь между пациентом и его лечащим врачом, органами управления здравоохранением и производителем биоподобного лекарственного препарата, что позволит иметь оперативную информацию об использовании данной группы ЛП и принимать управленческие решения по оптимизации медицинской помощи пациентам, применяющим их.

9. PRACTITIONER'S SECTION. Understanding the market dynamics of biosimilars. Thorsten Daubenfeld, Jonas Dassow, Maximilian Keßler and Jonas Schulze. The Journal of Business Chemistry (JoBC). URL: <http://www.businesschemistry.org/article/?article=218>. Дата обращения: 11.01.2018.

10. A Systematic Review of U.S. Biosimilar Approvals: What Evidence Does the FDA Require and How Are Manufacturers Responding? URL: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2017.23.12.1234>. Дата обращения: 04.01.2018.

11. The Biosimilars Market. Fri, 10/31/2014 – 11:19 am by Sarfaraz K. Niazi, Ph.D., Founding Chairman and CEO, Therapeutic Proteins International. URL: <https://www.pharmpro.com/article/2014/10/biosimilars-market>. Дата обращения: 11.01.2018.

12. State laws and legislation related to biologic medications and substitution of biosimilars. URL: <http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx>. Дата обращения: 04.01.2018.

13. State laws and legislation related to biologic medications and substitution of biosimilars. URL: <http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx>. Дата обращения: 04.01.2018.

14. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Дата обращения: 10.01.2018.

15. Постановление Правительства РФ от 28.10.2015 N 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» (вместе с «Правилами определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»). URL: <http://www.pravo.gov.ru>. Дата обращения: 11.01.2018.

16. Воробьев И. И., Ковнир С. В., Орлова Н. А., Ходак Ю. А., Ползиков М. А. Составы растворов биологически активного рекомби-

нантного фолликулостимулирующего гормона человека. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015; 13: 122-6.

17. Воробьев И.И., Семихин А.С., Головина Е.О. Производство нового биоаналогового фоллитропина альфа в России – это уже реальность в 2017 году. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (3): 116-126. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.116-126.

18. Подкорытов А.Б., Жильяев О.В., Ползиков М.А. Шприц-ручка для самостоятельного введения раствора фоллитропина альфа с минимальным шагом устанавливаемой дозы 5 МЕ. Акушерство,

гинекология и репродукция. 2017; 11 (4): 35-42. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042.

19. Biosimilar Versus Originator Insulins: Systematic review and meta-analysis antibodies. URL: <http://sci-hub.tw/10.1111/dom.13291>. Дата обращения: 04.01.2018.

20. «Is there a reason for concern or is it just hype? – A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars». URL: <http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1341486>. Дата обращения: 08.01.2018.

References:

1. Global Medicines Use in 2020. Outlook and Implications. November 2015. URL: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020.pdf?la=uk-ua&hash=968B71C0B0769A179F3A56E331C62754EEF74752>. Accessed: 05.01.2018.

2. Sura M.V., Maksimova L.V., Nazarov V.S. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor* (in Russian). 2013; 2 (12): 73-83.

3. Overview of public procurement of medicines in the public segment of the pharmaceutical market of medicines (in Russian). URL: https://alpharm.ru/sites/default/files/obzor_gosudarstvennyh_zakupok_lp_v_gosudarstvennom_segmente_fr_lp_2017.pdf. Accessed: 05.01.2018.

4. Explanatory Memorandum to the draft Federal law “on amendments to the Federal law” on fundamentals of public health protection in the Russian Federation “ (in terms of treatment of rare (orphan) diseases) (in Russian). URL: <http://sozd.parlament.gov.ru>. Accessed: 05.01.2018.

5. Sura M.V., Omelyanovsky V.V., Avksent'eva M.V., Tatarinov A.P., Gerasimova K.V. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor* (in Russian). 2014; 3 (17): 43-50.

6. NCD mortality and morbidity URL: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/. Accessed: 04.01.2018.

7. The decision of the Board Eurasian economic Commission of 03.11.2016 No. 89 “Rules of studies of biological drugs EAEC» (in Russian). URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0089/>. Accessed: 11.01.2018.

8. Sokolov A.V. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor* (in Russian). 2012; 3 (9): 52-56.

9. PRACTITIONER'S SECTION. Understanding the market dynamics of biosimilars. Thorsten Daubenfeld, Jonas Dassow, Maximilian Keßler and Jonas Schulze. *The Journal of Business Chemistry (JoBC)*. URL: <http://www.businesschemistry.org/article/?article=218>. Accessed: 11.01.2018.

10. A Systematic Review of U.S. Biosimilar Approvals: What Evidence Does the FDA Require and How Are Manufacturers Responding? URL: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2017.23.12.1234>. Accessed: 04.01.2018.

11. The Biosimilars Market. Fri, 10/31/2014 – 11:19 am by Sarfaraz K. Niazi, Ph.D., Founding Chairman and CEO, Therapeutic Proteins International. URL: <https://www.pharmpro.com/article/2014/10/biosimilars-market>. Accessed: 11.01.2018.

12. State laws and legislation related to biologic medications and substitution of biosimilars. URL: <http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx>. Accessed: 04.01.2018.

13. State laws and legislation related to biologic medications and substitution of biosimilars. URL: <http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx>. Accessed: 04.01.2018.

14. Federal law “On circulation of drugs” dated 12.04.2010 № 61-FZ (as last revised) (in Russian). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Accessed: 10.01.2018.

15. The order of the Government of the Russian Federation of 28.10.2015 N 1154 “About the order of determination of interchangeability of medicines for medical application” (together with “ rules of determination of interchangeability of medicines for medical application») (in Russian). URL: <http://www.pravo.gov.ru>. Accessed: 11.01.2018.

16. Vorob'ev I.I., Kovnir S.V., Orlova N.A., Khodak Yu.A., Polzikov M.A. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* (in Russian). 2015; 13: 122-6.

17. Vorob'ev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction* (in Russian). 2017; 11 (3): 116-126. DOI:10.17749/2313-7347.2017.11.3.116-126.

18. Podkorytov A.B., Zhilyaev O.V., Polzikov M.A. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. (in Russian). 2017; 11 (4): 35-42. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042.

19. Biosimilar Versus Originator Insulins: Systematic review and meta-analysis antibodies. URL: <http://sci-hub.tw/10.1111/dom.13291>. Accessed: 04.01.2018.

20. «Is there a reason for concern or is it just hype? – A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars». URL: <http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1341486>. Accessed: 08.01.2018.

Сведения об авторах:

Кирсанова Ольга Владимировна – ведущий специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества» Минздрава России, врач общей практики.

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ.

About the authors:

Kirsanova Olga Vladimirovna – MD, General Practitioner, Leading Specialist, Department of Medical Support of Standardization, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Omelyanovsky Vitaliy Vladimirovich – MD, Professor, Director of the Center for Technology Assessment in Healthcare, Institute of Applied Economic Research of RANEP; Head of the Healthcare Finance Center, Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation.

Анализ данных о методиках клинической оценки, указанных в клинических рекомендациях, размещенных на информационном ресурсе Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций»

Ватолин В. М.¹, Сухоруких О. А.^{1,2}, Галеева Ж. А.¹,
Лукьянцева Д. В.^{1,2}, Бузуверова О. О.¹, Кирсанова О. В.¹,
Муртазина Э. М.¹, Илюхин Д. Г.¹, Шубина Л. С.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва (Хохловский переулок, 10-5, Москва 109028, Россия)

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., 3-2, Москва 127006, Россия)

Резюме

Одним из ключевых элементов оказания медицинской помощи является оценка состояния пациента, которая позволяет установить диагноз, оценить состояние здоровья пациента в настоящий момент, степень тяжести заболевания (и его осложнений) и прогноз его течения. На сегодняшний день медицинскими специалистами разных направлений оказания медицинской помощи применяется множество методик оценки состояния пациента, которые они использовали в клинических рекомендациях (КР) по диагностике и лечению заболеваний, размещенных на информационном ресурсе Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций». Цель – систематизация данных о применяемых в отечественных клинических рекомендациях шкалах, индексах, опросниках и других методиках клинической оценки состояния пациента. Материалы и методы. Проведен анализ клинических рекомендаций, утвержденных профессиональными некоммерческими медицинскими организациями и размещенных на информационном ресурсе Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рубрикатор клинических рекомендаций», в части методик клинической оценки. Сформирован перечень методик клинической оценки, указанных в КР, выявлены возможные препятствия при внедрении медицинскими организациями методик клинической оценки. Результаты. Сформирован единый перечень методик клинической оценки, включающий в себя 175 методик, представленных в КР. Наиболее распространенными в КР методиками клинической оценки оказалась шкала боли VAS (упоминается в 23 клинических рекомендациях), шкала комы по Glasgow (упоминается в 11 клинических рекомендациях), шкала ECOG (упоминается в 10 КР). Заключение. Методики клинической оценки, указанные в КР, в основном являются узкоспециализированными, применяются и оцениваются врачом. В связи с отсутствием во многих КР необходимых сведений о методиках и данных об их валидации необходимо продолжение работ профессионального медицинского сообщества по актуализации данных методик.

Ключевые слова

Клинические рекомендации, методики оценки состояния пациента, клинические шкалы, клинические индексы, клинические опросники.

Статья поступила: 30.01.2018 г.; в доработанном виде: 28.02.2018 г.; принята к печати: 26.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Ватолин В. М., Сухоруких О. А., Галеева Ж. А., Лукьянцева Д. В., Бузуверова О. О., Кирсанова О. В., Муртазина Э. М., Илюхин Д. Г., Шубина Л. С. Анализ данных о методиках клинической оценки, указанных в клинических рекомендациях, размещенных на информационном ресурсе Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций». ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 56-63. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063.

Methods of clinical assessment from the “Clinical Recommendations” resource of the Ministry of Healthcare of Russia: a systematic review

Vatolin V. M.¹, Sukhorukikh O. A.^{1,2}, Galeeva Zh. A.¹, Lukyantseva D. V.^{1,2}, Buzuverova O. O.¹, Kirsanova O. V.¹, Murtazina E. M.¹, Ilyukhin D. G.¹, Shubina L. S.¹

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia)

² Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)

Summary

One of the key elements of medical care is the assessment of the patient's condition, which allows making a diagnosis and evaluating the patient's health status, the severity of the disease and the prognosis of its outcome. To date, medical professionals use various methods of assessing the patient's condition; these methods are listed in “Clinical Recommendations” posted in the information resource of the Ministry of Healthcare of Russia. **Objective:** to analyze and systemize the many methods of clinical evaluation, e.g. scores, indices, questionnaires and other approaches that appear in the clinical guidelines. **Methods.** We analyzed the clinical guidelines developed by professional non-profit medical organizations and posted on the information resource of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation under the “Clinical Recommendations” category. A list of clinical assessment methods derived from these guidelines was composed and potential problems in their implementation by medical organizations were identified. **Results.** The unified list of clinical assessments presented in the guidelines includes 175 clinical assessment methods. The most common methods of clinical evaluation were the VAS pain score (in 23 clinical guidelines), the Glasgow coma scale (in 11 clinical guidelines), and the ECOG scale (in 10 clinical guidelines). **Conclusion.** The methods of clinical evaluation, indicated in the Minzdrav information resource are narrowly specialized; they are used and interpreted by a physician. Some important information about these methods and their validation is missing, which necessitates further efforts by the medical community to improve and update these methods.

Key words

Clinical guidelines, assessing patient's condition, clinical scales, clinical indices, clinical questionnaires.

Received: 30.01.2018; in the revised form: 28.02.2018; accepted: 26.03.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Vatolin V. M., Sukhorukikh O. A., Galeeva Zh. A., Lukyantseva D. V., Buzuverova O. O., Kirsanova O. V., Murtazina E. M., Ilyukhin D. G., Shubina L. S. Methods of clinical assessment from the “Clinical Recommendations” resource of the Ministry of Healthcare of Russia: a systematic review. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoeconomologiya]. 2018; 10 (4): 56-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063.

Corresponding author

Address: 10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia.

E-mail address: office@rosmedex.ru (Vatolin V. M.).

Введение

Одним из ключевых элементов оказания медицинской помощи является оценка состояния пациента, которая позволяет установить диагноз, оценить состояние здоровья пациента в настоящий момент, степень тяжести заболевания (и его осложнений) и прогноз его течения. С целью оценки отдельных важных параметров состояния пациента мировым профессиональным медицинским сообществом разработаны и используются различные методики клинической оценки состояния пациента (далее – методики клинической оценки) – шкалы, опросники, индексы, классификационные критерии постановки диагноза, клинко-диагностические классификации и т.д. Результатом применения методик оценки состояния пациента является выбор оптимального лечебно-диагностического алгоритма лечащим врачом. Такие методики помогают специалистам решать целый ряд задач по диагностике, лечению и профилактике большого числа заболеваний.

Стоит отметить, что для оценки одного и того же параметра врач может использовать различные методики клинической оценки. Так, например, для оценки силы боли в настоящее время разработаны, как минимум, три различные шкалы – числовая шкала боли (McCaffery M., Veebe A., 1993) [1,2], вербальная описательная шкала оценки боли (Gaston-Johansson F., Albert M.,

Fagan E. с соавт., 1990) [3], визуально-аналоговая шкала VAS (Huskisson E. C., 1974) [4].

Проведенный анализ показал, что информация о возможных к применению в Российской Федерации методиках клинической оценки разрознена и размещена, в основном, в учебных пособиях, на электронных ресурсах профессиональных медицинских некоммерческих организаций, на сайтах медицинских учреждений и образовательных порталах. Можно предположить, что это обусловлено большим разнообразием числа методик клинической оценки, приверженности (в т.ч. исторически сложившейся) традиционным диагностическим подходам специалистов разных школ и специальностей, разнообразным личным опытом медицинских специалистов.

В то же время одним из ключевых элементов поддержки принятия врачебного решения являются клинические рекомендации [5]. В связи с большим объемом накопленных и постоянно обновляемых объемов медицинской информации практикующий специалист довольно часто сталкивается с проблемой выбора оптимального клинического решения, основанного на научных доказательствах. Так, Alper с соавт. (2004) установили, что для того, чтобы специалист владел всей актуальной информацией, имеющей отношение к первичной медико-санитарной помощи, ему необходимо читать порядка

6000 статей в день [6]. В этой связи не вызывает сомнения необходимость применения в ежедневной практике врача клинических рекомендаций, как источника актуальных клинических данных. Вопрос необходимости применения клинических рекомендаций (далее – КР) является одним из наиболее актуальных и обсуждаемых вопросов, связанных с организацией отечественного здравоохранения [5,7].

В настоящее время проходит общественное обсуждение Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [8]. В соответствии с рассматриваемыми поправками медицинская помощь в Российской Федерации должна быть организована и оказана в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и КР, в отличие от действующей версии данного Федерального закона, регламентирующей организацию и оказание медицинской помощи в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи.

Кроме того, необходимо отметить, что в настоящее время при проведении экспертизы качества медицинской помощи эксперт касается вопросов исполнения клинических рекомендаций. В случае если эксперт проводит экспертизу качества медицинской помощи, оказываемой в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании, он проводит проверку соответствия медицинской помощи КР [9]. При проведении экспертизы качества медицинской помощи за исключением медицинской помощи, оказываемой в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании, эксперт осуществляет проверку соответствия медицинской помощи критериям оценки качества медицинской помощи, утверждаемым Министерством здравоохранения Российской Федерации в соответствии с частью 2 статьи 64 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [10]. Стоит отметить, что данные критерии разрабатываются на основе КР [11].

Таким образом, для повышения качества медицинской помощи в РФ и снижения экономических и юридических рисков медицинские организации должны внедрить клинические рекомендации в свою деятельность.

Целью исследования явился анализ и систематизация данных о методиках клинической оценки, применяемых в клинических рекомендациях, для оптимизации процесса их введения в практику работы медицинскими организациями и выявления возможных препятствий при внедрении.

Материалы и методы

Оценивались КР, размещенные на информационном ресурсе Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рубри-

катор клинических рекомендаций» (далее – ИС «Рубрикатор КР») [12].

В рамках данного исследования поэтапно решались следующие задачи:

1. Анализ КР, утвержденных профессиональными некоммерческими медицинскими организациями и размещенных на ИС «Рубрикатор КР», в части методик клинической оценки.
2. Формирование общего перечня методик клинической оценки, представленных в КР.
3. Анализ и систематизация перечня методик клинической оценки по направлениям оказания медицинской помощи.
4. Анализ и систематизация перечня методик клинической оценки по виду методики клинической оценки.
5. Выявление возможных препятствий при внедрении медицинскими организациями методик клинической оценки.

Анализ КР, утвержденных профессиональными некоммерческими медицинскими организациями сообществами и размещенных на ИС «Рубрикатор КР», был проведен по состоянию на 07.11.2017 г.

Результаты

По состоянию на 07.11.2017 г. на ИС «Рубрикатор КР» размещено 543 клинических рекомендации.

Анализ показал, что методики клинической оценки представлены в 228 КР, что составляет 41,98% от общего числа КР. Общее число выявленных методик составило 324 методики клинической оценки.

После проведения работ по выявлению дублирований, в т.ч. связанных с наименованием одних и тех же методик клинической оценки на русском и английском языках, был сформирован единый перечень методик клинической оценки, представленных в КР, включающий в себя 175 методик клинической оценки.

Большая часть методик клинической оценки (121 методика) указана только в одной КР, 37 методик – в двух КР, 17 методик – в трех и более КР.

Наиболее распространенными в КР методиками клинической оценки оказалась шкала боли VAS (упоминается в 23 КР), шкала комы по Glasgow (упоминается в 11 КР), шкала ECOG (упоминается в 10 КР).

Далее был выполнен анализ перечня методик клинической оценки по направлениям оказания медицинской помощи. Направления оказания медицинской помощи были сформированы на основании наименований профессиональных некоммерческих медицинских организаций, указанных в КР как основной разработчик (табл. 1).

По результатам работы всего было выделено 32 направления оказания медицинской помощи, по которым были разработаны КР. По трем направлениям КР не включали методики клинической оценки. Это такие направления, как «аллергология и иммуноло-

Таблица 1. Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики и связанные с ними направления оказания медицинской помощи.

Table 1. Professional non-commercial medical organizations that developed and recommended the clinical recommendations in various fields.

№	Наименование профессиональной некоммерческой медицинской организации-разработчика	Направление оказания медицинской помощи / объединение направлений
1.	Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов»	Акушерство и гинекология
2.	Российское общество акушеров-гинекологов	Акушерство и гинекология
3.	Общероссийская общественная организация «Общество репродуктивной медицины и хирургии»	Акушерство и гинекология
4.	Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов	Аллергология и иммунология
5.	Российская гастроэнтерологическая ассоциация	Гастроэнтерология
6.	Национальное гематологическое общество	Гематология
7.	Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»	Дерматовенерология

8.	Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России»	Детская кардиология
9.	Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов»	Детская онкология
10.	Национальное общество детских гематологов, онкологов	Детская онкология/гематология
11.	Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов»	Детская хирургия
12.	Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области»	Инфекционные болезни
13.	Международная ассоциация специалистов в области инфекций	Инфекционные болезни
14.	Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции	Инфекционные болезни
15.	Российское медицинское общество по артериальной гипертензии	Кардиология
16.	Автономная некоммерческая организация «Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда»	Кардиология
17.	Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество»	Кардиология
18.	Общество специалистов по неотложной кардиологии	Кардиология
19.	Общероссийская общественная организация «Общество специалистов по сердечной недостаточности»	Кардиология
20.	Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»	Колопроктология
21.	Всероссийское общество неврологов	Неврология
22.	Некоммерческое Партнерство «Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений»	Неврология
23.	Межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии	Неврология
24.	Национальная ассоциация по борьбе с инсультом	Неврология
25.	Ассоциация нейрохирургов России	Нейрохирургия
26.	Общественная организация «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины»	Неонатология
27.	Ассоциация нефрологов	Нефрология
28.	Ассоциация онкологов России	Онкология
29.	Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»	Онкология
30.	Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов	Оториноларингология
31.	Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»	Офтальмология
32.	Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи	Паллиативная медицинская помощь
33.	Союз педиатров России	Педиатрия
34.	Ассоциация врачей и специалистов медицины труда	Профессиональные патологии
35.	Общественная организация «Российское общество психиатров»	Психиатрия
36.	Ассоциация ревматологов России	Ревматология
37.	Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России	Сердечно-сосудистая хирургия
38.	Ассоциация флебологов России	Сердечно-сосудистая хирургия
39.	Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции	Сердечно-сосудистая хирургия
40.	Всероссийская общественная организация токсикологов	Токсикология
41.	Ассоциация травматологов-ортопедов России	Травматология и ортопедия
42.	Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»	Урология
43.	Российское общество фтизиатров	Фтизиатрия
44.	Общество бариатрических хирургов	Хирургия
45.	Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов»	Хирургия
46.	Ассоциация торакальных хирургов России	Хирургия
47.	Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов	Челюстно-лицевая хирургия
48.	Ассоциация общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России»	Челюстно-лицевая хирургия
49.	Российская ассоциация эндокринологов	Эндокринология

Таблица 2. Количество методик клинической оценки, указанных в клинических рекомендациях по направлениям оказания медицинской помощи.**Table 2.** The number of clinical assessment methods for various medical fields as appeared in the clinical guidelines.

Направление оказания медицинской помощи	Число методик клинической оценки*
Акушерство и гинекология	1
Гематология	24
Дерматовенерология	3
Детская кардиология	2
Детская онкология/гематология	1
Детская онкология	3
Детская хирургия	1
Инфекционные болезни	8
Кардиология	7
Колопроктология	6
Неврология	30
Нейрохирургия	7
Неонатология	2
Нефрология	2
Онкология	9
Оториноларингология	2
Офтальмология	1
Паллиативная медицинская помощь	2
Педиатрия	9
Профессиональные патологии	1
Психиатрия	29
Ревматология	3
Сердечно-сосудистая хирургия	5
Токсикология	1
Травматология и ортопедия	19
Урология	9
Хирургия	1
Челюстно-лицевая хирургия	4
Эндокринология	11
Итого по всем направлениям оказания медицинской помощи	203

* Одни и те же методики могут применяться клиническими рекомендациями по разным направлениям оказания медицинской помощи.

* The same methods can be recommended for use in different areas of medical care.

гия», «гастроэнтерология», «фтизиатрия». Общее число методик клинической оценки, указанных в КР в разрезе направлений оказания медицинской помощи, представлено в **таблице 2**.

Наибольшее число различных методик клинической оценки указано в КР по следующим направлениям оказания медицинской помощи – «Травматология и ортопедия», «Гематология», «Психиатрия», «Неврология» и «Эндокринология». В **таблице 3** приведены методики оценки, указанные в КР по данным направлениям оказания медицинской помощи.

Далее сформированный перечень методик клинической оценки был систематизирован по виду методики клинической оценки на основании следующих параметров:

1. Субъект применения («кто применяет методику и оценивает ее результаты»). По данному признаку можно выделить следующие группы:

– выполнение методики и оценка ее результатов проводятся врачом (например, шкалы, индексы, опросники для врача) – эти методики можно отнести к «объективизированным» методам;

– выполнение методики осуществляется пациентом/законным представителем, а оценка ее результатов – врачом (например, опросники для пациента) – эти методики можно отнести к «субъективным» методам.

2. Цель применения (то есть «что именно требуется оценить?»). По данному признаку можно выделить следующие группы:

– оценка функции (морфофункционального состояния) органа/системы органов: индексы показателей жизненных функций, оценка показателей, выявленных у пациента в результате диагностических вмешательств;

– оценка клинической выраженности, степени активности, тяжести, стадии основного и/или сопутствующих заболеваний, в т.ч. оценка критериев установления диагноза (классификационные критерии), прогноза естественного течения/исходов основного заболевания у пациента;

– оценка рисков возникновения у пациента осложнений основного заболевания;

– оценка рисков выполнения пациенту медицинских вмешательств;

– оценка качества жизни пациентов;

– оценка психологического/психического состояния (статуса) пациента;

– комбинированные методики (сочетание нескольких вышеизложенных видов систем оценки).

Число методик клинической оценки, систематизированных по целям и субъектам применения, представлены в **таблице 4**.

Таблица 3. Наименования методик клинической оценки, представленных в клинических рекомендациях по отдельным направлениям оказания медицинской помощи.

Table 3. Names and abbreviations of the clinical assessment methods presented in the clinical guidelines for different areas of medical care.

№	Направление медицинской помощи	Число методик клинической оценки	Сокращенное наименование методик клинической оценки
1.	Неврология	30	ASPECTS, HAM-D, JRS, Medical Research Council, MGFA, MMSE, MoCa, MRC, NIHSS, QMGs, RASS, Sofa, Szobor A, TICl, Tsui, TWSTRS, UHDRS, UHDRS-TFC, UHDRS-TMS, VAS, Ashworth Scale, Вербальная описательная шкала оценки боли, GCS, RMI, МКФ, MRS, Symbol Digit Modalities Test, тест построения пути, тест Спилберга, тесты Струпа
2.	Психиатрия	29	BAI, CDR, GDS, GSI, HARS, IIP, LSI, MDMQ, MMPI, MMSE, MoCa, MPS, PANSS, PDSI, PSI, SCL-90-R, ShARS, STAI, Колумбийская шкала, ПДО, самооценка по Дембо-Рубенштейн, Тест Роршаха, САН, TAT, тест Кеттелла, тест Спилберга, УСК, ишемическая шкала Хачинского, Шкала Социального и Повседневного Функционирования
3.	Гематология	24	aaIPI, ARL-IPI, CIRS, DIPSS, DIPSS+, ECOG, EGIL, HCT-CI, IPSET, IPSS, IS, MDS-CI, MIPI, MIPIb, MIPSS, NCI CTCAE, SCORE, WPSS, шкале бальной оценки по при оценке клеточной линии по данным иммунофенотипирования, EUTOS, ИП МФ / пост-ЭТ МФ, CTC, шGHSG/EORTC/GELA, EBMT
4.	Травматология и ортопедия	19	шкала Харриса, 7-балльная шкала оценки функциональной независимости, FIM, AOFAS, ASIA, BIS, CSISS, DASH, KSS, NDI, ODI, SF-36, SLIC, SRS-24, VAS, Индекс мобильности, опросник Gillette, Groulier scale, Oxford Hip Score
5.	Эндокринология	11	HADS, MINI, CES-D, CIDI, Epworth scale, MMSE, ИМТ, EDI, Перцентильная шкала для новорожденных, Перцентильная шкала фетометрических параметров, Tanner scale

Таблица 4. Число методик клинической оценки в соответствии с целями и субъектам применения.

Table 4. Clinical evaluation methods specified for the object and subject of the examination.

Цель применения	Субъект применения		Всего
	Врач	Пациент	
1. Оценка функции органа / системы органов	20	2	22
2. Оценка клинической выраженности, степени активности, тяжести, стадии основного и/или сопутствующих заболеваний	89	14	103
3. Оценка рисков возникновения у пациента осложнений основного заболевания	7	0	7
4. Оценка рисков выполнения пациенту медицинских вмешательств	2	0	2
5. Оценка качества жизни пациентов	0	6	6
6. Оценка психологического/психического состояния (статуса) пациента	5	27	32
7. Комбинированная оценка	1	2	3
Всего:	126	49	175

Таблица 5. Предварительные результаты оценки полноты описания методик клинической оценки в клинических рекомендациях (КР).

Table 5. Completeness of the presentation of clinical assessment methods in the clinical recommendations: preliminary evaluation.

Степень описания формы МКО в КР	Число МКО
Форма полностью размещена во всех КР с ее упоминанием	75
Форма полностью размещена только в одной из всех КР, где есть упоминание и/или рекомендация методики	3
Форма размещена в КР частично (неполно)	2
Форма размещена в КР с отличным от официального источника названием	1
Форма не размещена в КР, есть только ее упоминание в тексте	94
Всего КР	175

Примечание. МКО – методики клинической оценки, КР – клинические рекомендации.

Note. МКО – clinical assessment method, КР – clinical recommendations.

Таким образом, большинство рекомендуемых методик клинической оценки заполняется и оценивается врачом, исключение составляет оценка психологического/психического состояния (статуса) пациента и оценка качества жизни пациентов, требую-

щая большой степени участия пациента в заполнении оценочных форм.

Стоит отметить, что несмотря на то, что данное исследование не включало анализ полноты описания методик клинической

оценки в КР, предварительная оценка полноты описания этих данных выявила недостаточную информативность, в т.ч. отсутствие информации о валидации методик в РФ, ключей к методикам и т.д., что может существенно снизить эффективность внедрения методик клинической оценки в широкую врачебную практику. Результаты предварительной оценки полноты описания методик клинической оценки представлены в **таблице 5**.

Заключение

Анализ КР в ИС «Рубрикатор» показал, что в КР методики клинической оценки активно применяются профессиональными некоммерческими медицинскими организациями – методики указаны в 41,98% КР. Вместе с тем, более половины методик клинической оценки только упоминаются в тексте КР разработчиками, подробная информация, позволяющая использовать данные методики клинической оценки при оказании медицинской помощи, в них отсутствует.

Всего в КР, размещенных в ИС «Рубрикатор», представлено 175 методик клинической оценки. Данные методики включены в КР по 29 направлениям оказания медицинской помощи, только по трем направлениям отсутствуют методики клинической оценки – «аллергология и иммунология», «гастроэнтерология», «фтизиатрия».

Литература:

1. Pain: Clinical Manual for Nursing Practice Margo McCaffery & Alexander Beebe Mosby Yearbook UK ISBN 0 7234 1992 2.
2. Jensen M.P., McFarland C.A. Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain*. 1993 Nov; 55 (2): 195-203.
3. Gaston-Johansson F., Albert M., Fagan E., Zimmerman L. Similarities in pain descriptions of four different ethnic-culture groups. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5: 94-100.
4. Visual Analogue Scale. Source: Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9; 2 (7889): 1127-31.
5. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Железнякова И. А., Сухоруких О. А., Хачатрян Г. Р., Галева Ж. А., Власов В. В., Лукьянцева Д. В., Федяева В. К., Рыков М. Ю. Клинические рекомендации как инструмент повышения качества медицинской помощи. *Онкопедиатрия*. 2017; 4 (4): 246-259.
6. Alper B.S., Hand J.A., Elliott S.G., Kinkade S., Hauan M.J., Onion D.K., Sklar B.M. How much effort is needed to keep up with the literature relevant for primary care? *J Med Libr Assoc*. 2004 Oct; 92 (4): 429-37.
7. Кулаков А. А., Вагнер В. Д., Брайловская Т. В. Клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи: их значение и общие подходы к созданию. *Вестник Росздравнадзора*. 2017; 6: 57-60.
8. Проект федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=77818>. Дата обращения: 29.01.2018.
9. Приказ ФФОМС от 01.12.2010 № 230 (ред. от 22.02.2017) «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» (Зарегистрировано в Минюсте России 28.01.2011 N 19614).
10. Приказ Минздрава России от 16.05.2017 N 226н «Об утверждении Порядка осуществления экспертизы качества медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании» (Зарегистрировано в Минюсте России 31.05.2017 N 46910).
11. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

С учетом важной роли клинических рекомендаций медицинские организации, лицензированные и оказывающие медицинскую помощь по направлениям медицинской помощи, должны мониторировать процесс актуализации клинических рекомендаций и своевременно внедрять в свою медицинскую деятельность методики клинической оценки. Применяемые методики клинической оценки, указанные в КР, в основном являются узкоспециализированными, применяются и оцениваются врачом.

Стоит отметить, что процесс внедрения методик клинической оценки в деятельность медицинских организаций в настоящее время может быть существенно затруднен в связи с отсутствием во многих КР необходимых сведений о методиках: формах с описанием шкал, индексах, опросниках и ключах. Отсутствие данных о валидации применяемых методик обуславливает необходимость дальнейших работ профессионального медицинского сообщества по актуализации данных методик.

Изменение правового статуса КР в скором времени может обязать медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь, в обязательном порядке применять КР. В этом случае применение систем клинической оценки в соответствии с КР станет неотъемлемой частью лечебно-диагностического процесса.

12. «Рубрикатор клинических рекомендаций». Информационный ресурс Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/>. Дата обращения: 07.11.2017 г.

References:

1. Pain: Clinical Manual for Nursing Practice Margo McCaffery & Alexander Beebe Mosby Yearbook UK ISBN 0 7234 1992 2.
2. Jensen M.P., McFarland C.A. Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain*. 1993 Nov; 55 (2): 195-203.
3. Gaston-Johansson F., Albert M., Fagan E., Zimmerman L. Similarities in pain descriptions of four different ethnic-culture groups. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5: 94-100.
4. Visual Analogue Scale. Source: Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9; 2 (7889): 1127-31.
5. Omelyanovsky V.V., Avksent'eva M.V., Zheleznyakova I.A., Sukhorukikh O.A., Khachatryan G.R., Galeeva Zh.A., Vlasov V.V., Luk'yantseva D.V., Fedyaeva V.K., Rykov M.Yu. Klinicheskie rekomendatsii kak instrument povysheniya kachestva meditsinskoi pomoshchi. *Onkopediatriya*. 2017; 4 (4): 246-259.
6. Alper B.S., Hand J.A., Elliott S.G., Kinkade S., Hauan M.J., Onion D.K., Sklar B.M. How much effort is needed to keep up with the literature relevant for primary care? *J Med Libr Assoc*. 2004 Oct; 92 (4): 429-37.
7. Kulakov A.A., Vagner V.D., Brailovskaya T.V. *Vestnik Roszdravnadzora* (in Russian). 2017; 6: 57-60.
8. Draft Federal law on amendments to Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 on the basis of protecting the health of citizens in the Russian Federation (in Russian). URL: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=77818>. Accessed: 29.01.2018.
9. Order FFOMS from 01.12.2010 № 230 (ed. by 22.02.2017) "On approval of the Procedure of organization and carrying out control of volumes, terms, quality and conditions of granting of medical aid on obligatory medical insurance" (Registered in Ministry of justice of Russia 28.01.2011 N 19614) [*Prikaz FFOMS ot 01.12.2010 № 230 (red. ot 22.02.2017) «Ob utverzhdenii Poryadka organizatsii i provedeniya kontrolya ob'emov, srokov, kachestva i uslovii predostavleniya meditsinskoi pomoshchi po obyazatel'nomu meditsinskomu strakhovaniyu» (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 28.01.2011 N 19614)* (in Russian)].

10. The order of the Ministry of health of the Russian Federation of 16.05.2017 N 226n “about the statement of the order of implementation of quality examination of medical care, except for the medical care rendered in accordance with the legislation of the Russian Federation about obligatory medical insurance” (it is Registered in Ministry of justice of the Russian Federation 31.05.2017 n 46910) [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 16.05.2017 N 226n «Ob utverzhdenii Poryadka osushchestvleniya ekspertizy kachestva meditsinskoj pomoshchi, za iskl'yucheniem meditsinskoj pomoshchi, okazyvaemoj v sootvetstvii s zakonodatel'stvom Rossijskoj Federatsii ob obyazatel'nom*

meditsinskom strakhovanii» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 31.05.2017 N 46910) (in Russian)].

11. The Federal law of 21.11.2011 N 323-FZ (edition of 07.03.2018) “about bases of protection of health of citizens in the Russian Federation” [*Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 N 323-FZ (red. ot 07.03.2018) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federatsii» (in Russian)].*

12. “Category of clinical recommendations”. Information resource of the Ministry of health of the Russian Federation (in Russian). URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/>. Accessed: 07.11.2017 г.

Сведения об авторах:

Ватолин Владимир Михайлович – главный специалист ФГБУ отдела медицинского обеспечения стандартизации «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

Сухоруких Ольга Александровна – заместитель начальника отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, лаборант-исследователь Центра финансов здравоохранения НИФИ Министерства финансов РФ

Галеева Жанна Алексеевна – заместитель начальника отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

Лукьянцева Дарья Валерьевна – к.м.н., главный специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Министерства финансов РФ

Бузуверова Ольга Олеговна – ведущий специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

Кирсанова Ольга Владимировна – ведущий специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

Муртазина Эльмира Мидхатовна – главный специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

Илюхин Денис Геннадьевич – ведущий специалист отдела методического обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

Шубина Любовь Сергеевна – ведущий специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России

About the authors:

Vatolin Vladimir Mikhailovich – Chief Specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Sukhorukikh Olga Aleksandrovna – Deputy Head of Department, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of Russia, Laboratory Assistant – Researcher, Healthcare Finance Center, Research Financial Institute, Ministry of Finance of the Russian Federation

Galeeva Zhanna Alekseevna – MD, PhD, Deputy Head of Department, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Lukyantseva Daria Valerievna – MD, PhD, Chief Specialist, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of Russia, Leading Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Scientific Research Institute, Ministry of Finance of the Russian Federation

Buzuverova Olga Olegovna – Leading Specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Kirsanova Olga Vladimirovna – Leading Specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Murtazina Elmira Midhatovna – Chief Specialist, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Ilyukhin Denis Gennadievich – Leading Specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation

Shubina Lyubov' Sergeevna – Leading Specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Пресепсин как маркер сепсиса

Трунова К. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
(Хохловский пер., 10-5, Москва 109028, Россия)*

Резюме

Цель данного обзора литературы – анализ эффективности применения диагностического маркера сепсиса пресепсина. **Материалы и методы.** Поиск публикаций об исследованиях пресепсина, как маркера сепсиса, был проведен в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed и научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru в период с 10 по 15 октября 2017 г. В обзор включены 42 русскоязычных и англоязычных источника. Особое внимание было уделено сравнительным исследованиям пресепсина и других маркеров в диагностике сепсиса. **Результаты.** В ходе анализа получены гетерогенные результаты. Пресепсин показал высокую чувствительность в выявлении позднего неонатального сепсиса, ожогового сепсиса, а также как маркер эффективности терапии у недоношенных детей с сепсисом и тяжелообожженных пациентов с сепсисом. Однако пресепсин не может служить маркером тяжести заболевания или прогноза при неонатальном сепсисе. На уровень пресепсина оказывает значительное влияние почечная функция, поэтому у пациентов с заболеваниями почек рекомендуется использовать другие маркеры сепсиса либо более высокие диагностические уровни пресепсина. Большинство авторов рекомендуют использовать пресепсин в комбинации с другими маркерами сепсиса. Учитывая тот факт, что пресепсин обладает большим потенциалом в качестве раннего маркера распознавания сепсиса, для мониторинга антимикробной терапии и в качестве прогностического маркера, он требует дальнейшего тщательного изучения. **Заключение.** По результатам обзора был сделан вывод о необходимости продолжения исследования по уточнению сравнительной диагностической точности маркеров сепсиса (С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин).

Ключевые слова

Сепсис, пресепсин, маркеры сепсиса.

Статья поступила: 15.01.2018 г.; в доработанном виде: 20.02.2018 г.; принята к печати: 21.03.2018 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Трунова К. А. Пресепсин как маркер сепсиса. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 64-70. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.064-070.

Presepsin as a sepsis biomarker

Trunova K. A.

Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii per., Moscow 109028, Russia)

Summary

The aim of this review is to analyze the usefulness of the diagnostic sepsis marker – presepsin. **Materials and methods.** A search for relevant publications on presepsin was conducted using the PubMed database of medical and biological publications and the eLIBRARY.com scientific electronic library. The review includes 42 Russian-language and English-language sources. Particular attention was paid to comparative studies on the role of presepsin and other bio-markers in the diagnosis of sepsis. **Results.** The conducted analysis brought about heterogeneous results. Presepsin was highly sensitive in detecting late neonatal sepsis, burn sepsis, and also reflected the efficacy of therapy in septic premature babies and severely burned patients. However, presepsin was not confirmed as a marker of the disease severity or a prognostic marker of neonatal sepsis. The measured levels of presepsin are significantly influenced by renal function; therefore, in patients with renal disease, other sepsis markers should be used or the normal presepsin levels should be adjusted to higher values. Most authors recommend using presepsin in a combination with other markers of sepsis. Considering that presepsin has a good potential of detecting early signs of sepsis and also of monitoring the effects of antimicrobial therapy, further careful studies on this marker are warranted. **Conclusion.** Based on the present review, more studies are needed to determine and compare the diagnostic accuracy of various sepsis markers (C-reactive protein, procalcitonin, presepsin).

Key words

Sepsis, presepsin, sepsis markers.

Received: 15.01.2018; in the revised form: 20.02.2018; accepted: 21.03.2018.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Trunova K. A. Prespsin as a sepsis bio-marker. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoecconomics and Pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya]. 2018; 11 (1): 64-70 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.064-070.

Corresponding author

Address: 10-5 Khokhlovskii per., Moscow 109028, Russia.
E-mail address: office@rosmedex.ru (Trunova K. A.).

Введение

Сепсис является основной причиной смертности у пациентов некоронарных отделений интенсивной терапии и приводит к смерти по меньшей мере 30% септических пациентов [1]. Раннее начало лечения значительно улучшает прогноз пациентов с сепсисом, поэтому необходимы высокочувствительные лабораторные биомаркеры для максимально раннего распознавания сепсиса [1].

Сепсис – это угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию [2]. В феврале 2016 г. понятие и диагностические критерии сепсиса были пересмотрены. Понятие синдрома системной воспалительной реакции и тяжелого сепсиса признаны неактуальными, понятиям сепсиса и септического шока даны новые определения. Септический шок следует рассматривать как разновидность сепсиса, при котором наблюдаемые циркуляторные, клеточные и метаболические изменения достаточно выражены для существенного повышения риска смерти [2].

Учитывая высокий уровень летальности при сепсисе и его большую социально-экономическую значимость, необходимо иметь маркер со следующими характеристиками: быстрое и специфичное повышение при сепсисе, быстрое реагирование на проводимую антибактериальную терапию, а также широко доступный, надежный и быстрый метод определения [3].

В настоящее время известно большое количество маркеров сепсиса, однако диагностическая точность этих биомаркеров остается неясной [4], поэтому в диагностике сепсиса в основном используется мультимаркерный подход.

Так, для диагностики воспалительной реакции у пациентов с сепсисом уже не одно десятилетие используют определение С-реактивного белка в плазме, но он не всегда дает полноценную информацию о степени тяжести сепсиса и прогноза исхода сепсиса [5]. Уровень прокальцитонина, второго по частоте использования биомаркера сепсиса, повышается в различных условиях, которые вызывают синдром системного воспалительного ответа, таких как ожоговая травма или хирургические вмешательства [1]. Концентрация прокальцитонина быстро снижается под действием антибактериальных препаратов, в этой связи некоторые авторы предлагают проводить мониторинг данного маркера для принятия решения об эффективности антибактериальной терапии и необходимости ее коррекции [5].

С 2014 г. стали появляться публикации о результатах исследования нового диагностического маркера – пресепсина. Пресепсин – это белок, являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. CD14 – это белок, который существует в связанной с мембраной (mCD14) и в свободной (sCD14) формах. При активации бактериального фагоцитоза sCD14 и mCD14 расщепляются лизосомальными протеиназами с образованием фрагмента, названного пресепсином. Уровень пресепсина специфически повышается при сепсисе, вызванном грамотрицательными и грамположительными бактериями, грибами [5]. Диагностические уровни пресепсина для сепсиса варьируются в разных исследованиях, но в большинстве указываются приблизительные уровни 400-600 пг/мл [1]. Пресепсин предлагают использовать в качестве раннего маркера распознавания сепсиса, для мониторинга антимикробной терапии и в качестве прогностического мар-

кера [3]. По данным отдельных исследований, более высокие исходные уровни пресепсина напрямую коррелируют с большей частотой смертельных исходов пациентов в отделениях интенсивной терапии при септическом шоке [6].

Целью данной работы явилась оценка диагностической ценности пресепсина в качестве маркера сепсиса на основании данных существующих клинических исследований.

Материалы и методы

Для оценки диагностической ценности пресепсина нами был проведен поиск и анализ публикаций об исследованиях пресепсина как маркера сепсиса в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed и научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru в период с 10 по 15 октября 2017 г. Глубина поиска публикаций – без ограничений. В рамках данного обзора оценка методологического качества исследований не проводилась.

Для данного обзора мы ограничились рассмотрением следующих дизайнов исследований:

1. Мета-анализы;
2. Систематические обзоры;
3. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) продолжительностью не менее 3 мес.;
4. Когортные исследования.

Поисковые запросы составлялись на основании следующих параметров:

- диагностический маркер (пресепсин);
- название состояния (сепсис).

Результаты

По поисковому запросу было найдено 136 публикаций. 42 англоязычных и русскоязычных источника включены в обзор. 94 публикации были исключены, так как не имелось доступа к полному тексту статьи или содержание статьи не отвечало запросу.

В базе данных PubMed найдено 102 публикации по поисковому запросу «presepsin[All Fields] AND («sepsis»[MeSH Terms] OR «sepsis»[All Fields])», из них исключено 65 публикаций. Среди включенных 37 публикаций в PubMed – четыре мета-анализа, девять систематических обзоров и 24 когортных исследования.

В базе данных Elibrary найдено 34 публикации по поисковому запросу «пресепсин, сепсис», из них исключено 29 публикаций. Среди включенных пяти публикаций – четыре когортных исследования и один систематический обзор.

Девять из 42 включенных в обзор публикаций были посвящены неонатальному сепсису, четыре публикации – ожоговому сепсису, а в 29 публикациях не был указан тип сепсиса. Из них в шести статьях рассматривали влияние почечной функции на уровни пресепсина, а 18 публикаций были посвящены исследованию эффективности пресепсина в комбинации с другими маркерами.

Эффективность пресепсина в диагностике неонатального сепсиса

Несмотря на значительные успехи в уходе за новорожденными, ранний неонатальный сепсис по-прежнему является одной из основных причин заболеваемости и смертности у новорожденных. По этим причинам выявление высокочувствительных диагности-

ческих биомаркеров сепсиса является приоритетным направлением в исследованиях новорожденных.

В рамках настоящего обзора было найдено и проанализировано девять публикаций по исследованиям роли пресепсина в диагностике неонатального сепсиса, из них – восемь когортных исследований и один систематический обзор.

В исследовании, проведенном Tabl H. A. с соавт. (2016), 70 доношенных новорожденных были разделены на три группы:

1) группа новорожденных с сепсисом (22 пациента с клиническим подозрением на сепсис и положительными культурами крови);

2) неинфекционная группа пациентов с SIRS (28 пациентов с клиническим подозрением на сепсис и постоянно отрицательными культурами крови);

3) контрольная группа (20 здоровых новорожденных без каких-либо клинических признаков инфекции).

Уровень пресепсина плазмы измеряли с помощью иммуноферментного анализа (CLEIA), параллельно проводили анализ уровня С-реактивного белка (CRP). Результаты показали, что уровни пресепсина были статистически значимо выше в группе сепсиса, чем в неинфекционной группе SIRS и контроле ($P < 0,001$) [7].

В другом когортном исследовании Pignì L. с соавт. (2015) было показано, что большинство переменных, которые обычно влияют на значения С-реактивного белка и прокальцитонина (это постнатальный возраст, недоношенность), не влияют на уровни пресепсина. Известно, что уровни С-реактивного белка и прокальцитонина могут быть повышены в течение первых дней жизни у младенцев без признаков инфекции [8].

Повышенный уровень С-реактивного белка у новорожденного не обязательно свидетельствует о наличии сепсиса, такое происходит при материнской лихорадке во время родов, при респираторном дистресс-синдроме, при перинатальной асфиксии, при аспирации мекония. Ни одно из вышеперечисленных состояний существенно не повлияло на уровни пресепсина в исследовании [8].

Проспективное исследование Torsoğlu S. с соавт. (2015), включавшее 42 недоношенных новорожденных (≤ 32 недели гестационного возраста) с поздним началом неонатального сепсиса и контрольную группу младенцев без сепсиса, сравнивало уровни пресепсина, С-реактивного белка и прокальцитонина в 1-й, 3-й и 7-й дни сепсиса. Начальные уровни пресепсина в группе новорожденных с поздним неонатальным сепсисом были значительно выше, чем в контрольной группе. Уровни пресепсина постепенно снижались во время лечения. Исследование подтверждает высокую чувствительность пресепсина в выявлении позднего неонатального сепсиса и как маркера эффективности терапии у недоношенных детей с сепсисом. Однако не была продемонстрирована ценность пресепсина для выявления тяжести заболевания или прогноза [9].

В обзоре Mussar M. с соавт. (2011) и когортном исследовании Ozdemir A. A. и соавт. (2017) рекомендуется использовать пресепсин в комбинации с прокальцитонином и С-реактивным белком для большей точности в диагностике сепсиса [10,11].

Однако результаты когортного исследования Çakar E. (2016) свидетельствуют о том, что пресепсин не представляет ни диагностической, ни прогностической ценности при неонатальном сепсисе [12].

Таким образом, получены гетерогенные результаты об эффективности маркера пресепсина в диагностике неонатального сепсиса.

Пресепсин в диагностике ожогового сепсиса

Сепсис остается основной причиной смерти у пациентов с тяжелой ожоговой травмой [13]. В данный обзор было включено четыре когортных исследования диагностической ценности пресепсина при ожоговом сепсисе.

В исследовании Гординой Н. А. соавт. (2014) из 57 пациентов с тяжелой термической травмой и с подозрением на септический процесс у 17 пациентов содержание пресепсина было выше 500 пкг/мл, что является показателем наличия сепсиса у этой группы

ожоговых пациентов. При этом уровень прокальцитонина был выше 10 нг/мл только у пяти человек, а положительная гемокультура выявлена у 11 больных. Таким образом, определение пресепсина в крови пациентов с тяжелой ожоговой травмой и подозрением на септический процесс в 100% случаев позволило подтвердить клинический диагноз. Динамическое наблюдение за содержанием С-реактивного белка у ожоговых больных дает возможность оценивать тяжесть состояния пациентов, однако количественные критерии, позволяющие улавливать изменения в состоянии, отсутствуют. Определение пресепсина в крови позволяет в самые ранние сроки развития сепсиса диагностировать активацию CD14-клеток, опережая другие показатели, такие как прокальцитонин и С-реактивный белок [13].

В когортном исследовании Жилинского Е. В. пресепсин, как маркер сепсиса у тяжелообожженных пациентов, показал высокую специфичность и чувствительность – 81,1 и 94,9% соответственно [14].

В отличие от прокальцитонина, пресепсин остается повышенным на протяжении всего периода сепсиса и может быть использован для контроля проводимого лечения (оценка эффективности антибактериальной и антимикотической терапии и необходимости и своевременности проведения хирургического лечения) [13].

Результаты данных когортных исследований позволяют говорить о высокой специфичности и чувствительности пресепсина в диагностике ожогового сепсиса, а также о ценности маркера в мониторинге эффективности лечения септических пациентов.

Пресепсин и почечная функция

Поскольку пресепсин представляет собой небольшой белок (13 кДа) и фильтруется почками, его уровень напрямую зависит от почечной функции. При уменьшении клубочковой фильтрации уровень пресепсина повышается, следовательно, у пациентов с почечной недостаточностью значения маркера должны интерпретироваться с большой осторожностью [3].

В рамках нашего обзора найдено четыре когортных исследования, один систематический обзор и одна статья с описанием четырех клинических случаев по данной проблеме.

Уровни пресепсина значительно выше у пациентов, находящихся на гемодиализе, и сопоставимы с уровнями пресепсина, наблюдаемыми у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком (Pignì L. с соавт. (2015)). У пациентов, которым не проводился гемодиализ, уровень пресепсина увеличивался по мере снижения скорости клубочковой фильтрации. Также в данном исследовании было показано, что повышение показателей, характеризующих функцию почек (уровни сывороточного альбумина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, а также скорости клубочковой фильтрации) коррелирует с повышенными уровнями пресепсина. Таким образом, оценка уровня пресепсина у пациентов с хроническим заболеванием почек требует дальнейшего изучения, и для диагностики сепсиса у таких пациентов необходимо использовать другие маркеры [8]. В то же время Nagata T. с соавт. (2015) для подтверждения сепсиса у таких пациентов рекомендует использовать другие диагностические уровни пресепсина [1].

Когортное исследование, проведенное Sato S. с соавт. (2016), подтверждает тот факт, что уровень пресепсина увеличивается при почечной недостаточности [15].

Следовательно, на уровень пресепсина оказывает значительное влияние почечная функция, рекомендуется использовать другие маркеры в диагностике сепсиса пациентов с заболеваниями почек либо другие диагностические уровни пресепсина.

Публикации, подтверждающие сомнительную эффективность пресепсина в диагностике сепсиса

Также нами был найден ряд публикаций, которые подтверждают сомнительную эффективность пресепсина как маркера сепсиса. Среди них – три систематических обзора и два когортных ис-

следования, свидетельствующие о низкой эффективности пресепсина в диагностике сепсиса.

В крупном систематическом обзоре публикаций из PubMed, Embase и Google Scholar, включающем восемнадцать исследований (среди которых мета-анализы, РКИ и систематические обзоры) с 3470 пациентами с сепсисом (без указания типа сепсиса), сравнивали диагностическую ценность пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка. Полученные результаты свидетельствуют о большой гетерогенности в чувствительности и специфичности пресепсина в диагностике сепсиса. Совокупная диагностическая чувствительность и специфичность пресепсина при сепсисе составляли 0,84 (95% ДИ 0,80-0,87) и 0,76 (95% ДИ 0,67-0,82) соответственно. Не было обнаружено существенной разницы между пресепсином и прокальцитонином (AUC 0,87 против 0,86) или С-реактивным белком (AUC 0,85 против 0,85). Кроме того, было рекомендовано проводить повторную оценку пресепсина в ходе сепсиса [16].

В другом исследовании Rogić D. с соавт., (2017) диагностическая точность пресепсина не превышала таковую у прокальцитонина. Поэтому авторы ставят под вопрос обоснованность его внедрения в клиническую практику. Также ценность пресепсина была поставлена под сомнение у пациентов с заболеваниями почек [3].

Но, несмотря на противоречивые выводы о его эффективности, пресепсин может быть использован при диагностике сепсиса из-за раннего подъема его значений, в то время как другие маркеры могут оставаться в норме [3].

Целью недавнего исследования, проведенного Palmiere C. с соавт., была оценка прогностической эффективности пресепсина при сепсисе. Для этого сравнивался уровень пресепсина в посмертной сыворотке крови с прокальцитонином и оценивалась корреляция со смертельными случаями, связанными с сепсисом. Были сформированы две группы – группа пациентов со смертельными исходами от сепсиса (без указания типа сепсиса) и контрольная группа. Также сравнивался уровень пресепсина в посмертной сыворотке со значениями в перикардиальной жидкости, которая использовалась в качестве контрольной биологической жидкости. Не было выявлено никакой корреляции между посмертной сывороткой и уровнями пресепсина в перикардиальной жидкости в септических или контрольных группах [17].

В обзоре Rogić D. с соавт. проведен сравнительный анализ пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка. Полученные результаты по пресепсину неоднозначны, подтверждается диагностическая эффективность прокальцитонина, пресепсин должен быть изучен лучше, оптимальный маркер сепсиса не найден [3].

В когортном исследовании Mihajlovic D. (2017) значительной разницы между диагностической ценностью пресепсина и прокальцитонина не обнаружено (он примерно одинаков), пресепсин должен использоваться в диагностике сепсиса только вместе с прокальцитонином [18].

Эффективность диагностики при оценке пресепсина в комбинации с другими маркерами

Также имеются исследования мультимаркерного подхода к диагностике сепсиса. В наш обзор были включены 18 публикаций (четыре мета-анализа, пять систематических обзоров, девять когортных исследований) по исследованию эффективности использования в качестве диагностического маркера пресепсина в комбинации с другими маркерами.

В ретроспективном исследовании Kim H. с соавт., включившем 157 септических пациентов (112 пациентов с сепсисом, 45 пациентов с септическим шоком), измерялись уровни прокальцитонина, пресепсина, галектина-3 и растворимого рецептора подавления туморогенности (sST2-рецептор). Риск 30-дневной смертности увеличивался поэтапно по мере увеличения количества биомаркеров выше диагностических значений; наибольший риск наблюдался, когда увеличились все четыре биомаркера. Мультимаркерный

подход предсказал 30-дневную смертность лучше, чем каждый маркер сепсиса по отдельности [4].

В обзор литературы, проведенный Yong Liu, Jun-huan Hou в 2016 г., было включено 60 маркеров сепсиса. Изучались две базы данных: PubMed и Embase. Наибольшее количество найденных по запросу публикаций было посвящено шести биомаркерам: прокальцитонин, С-реактивный белок, IL-6, пресепсин, LBP и sTREM-1 с величинами AUC 0,85; 0,77; 0,79; 0,88; 0,71 и 0,85 соответственно. Среди данных шести маркеров наибольшее количество исследований проведено по прокальцитонину, С-реактивному белку и IL-6, причем максимальное число публикаций приходилось на прокальцитонин. Авторы отмечают тот факт, что качество исследований в основном было достаточно низким, не всегда использовалась контрольная группа, в исследования включались инфицированные пациенты без SIRS, лихорадочные пациенты без SIRS или даже пациенты с ослабленным иммунитетом. Различные критерии включения пациентов приводят к некорректной оценке эффективности биомаркеров в диагностике сепсиса и значительной гетерогенности в результатах исследований. Вывод обзора – прокальцитонин, sTREM-1 и пресепсин в совокупности имеют умеренную диагностическую ценность при дифференциации сепсиса от SIRS [19].

В когортном исследовании Franeková J. диагностическая ценность пресепсина как биомаркера сепсиса не превышала таковую у прокальцитонина и С-реактивного белка, рекомендуется использовать все три маркера одновременно [20].

Исследование Sargentini V. показало эффективность комбинации биомаркеров. Необходимо ориентироваться на уровень пресепсина, если он остается повышенным, а клинических симптомов уже нет и уровень прокальцитонина в норме. В таком случае рекомендуется продолжать антибактериальную терапию у септических пациентов до снижения уровня пресепсина [21].

Таким образом, для большей диагностической точности рекомендуется использовать пресепсин в комбинации с другими маркерами (прокальцитонин, С-реактивный белок).

Заключение

Проведенные исследования пресепсина в качестве маркера сепсиса показывают гетерогенные результаты, а также различаются по критериям отбора включенных пациентов, что затрудняет интерпретацию выводов. Пресепсин показал высокую чувствительность в выявлении позднего неонатального сепсиса и как маркер эффективности терапии у недоношенных детей с сепсисом, однако пресепсин не может служить маркером тяжести заболевания или прогноза при неонатальном сепсисе. Пресепсин обладает высокой специфичностью и чувствительностью в диагностике ожогового сепсиса, а также может использоваться для мониторинга эффективности лечения тяжелообожженных пациентов с сепсисом. Так как пресепсин выводится почками, на его уровень оказывает значительное влияние почечная функция, поэтому у пациентов с заболеваниями почек рекомендуется использовать другие маркеры сепсиса либо более высокие диагностические уровни пресепсина.

Большинство авторов рекомендуют использовать пресепсин в комбинации с другими маркерами сепсиса. Диагностическая ценность пресепсина как маркера сепсиса по-прежнему остается предметом дискуссий. Учитывая тот факт, что пресепсин обладает большим потенциалом в качестве раннего маркера распознавания сепсиса, для мониторинга антимикробной терапии и в качестве прогностического маркера, он требует дальнейшего тщательного изучения.

Таким образом, по результатам настоящего обзора можно сделать вывод о необходимости продолжения исследования по уточнению сравнительной диагностической точности маркеров сепсиса (С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин).

Литература:

1. Nagata T., Yasuda Y., Ando M., Abe T., Katsuno T., Kato S., Tsuboi N. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS one*. 2015; 10 (6): e0129159. DOI: 10.1371/journal.pone.0129159. eCollection 2015.
2. Международное руководство по управлению сепсисом и септическим шоком. 2016. (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016).
3. Rogić D., Juroš GF, Petrik J., Vrančić AL. Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis. *EJIFCC*. 2017 May 1; 28 (2): 114-121. eCollection 2017 May.
4. Kim H., Hur M., Moon H.W., Yun Y.M., Di Somma S. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *GREAT Network. Ann Intensive Care*. 2017 Dec; 7 (1): 27. DOI: 10.1186/s13613-017-0252-y. Epub 2017 Mar 7.
5. Якубцевич П.Э. Сепсис в интенсивной терапии: современные аспекты диагностики. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016; 11-16.
6. Ackland G.L., Prowle J.R. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Med*. 2015 Feb; 41 (2): 351-3. DOI: 10.1007/s00134-014-3642-8. Epub 2015 Jan 22.
7. Tabl H.A., Abed N.T. Diagnostic Value of Presepsin in Neonatal Sepsis. *Egypt J Immunol*. 2016 Jun; 23 (2): 29-37.
8. Pugni L., Pietrasanta C., Milani S., Vener C., Ronchi A., Falbo M., Arghittu M., Mosca F. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoS One*. 2015 Dec 31; 10 (12): e0146020. DOI: 10.1371/journal.pone.0146020. eCollection 2015
9. Topcuoglu S., Arslanbuga C., Gursoy T., Aktas A., Karatekin G., Uluhan R., Ovali F. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (11): 1834-9. DOI: 10.3109/14767058.2015.1064885. Epub 2015 Jul 30.
10. Mussap M., Noto A., Fravega M., Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Oct; 24 Suppl 2: 12-4. DOI: 10.3109/14767058.2011.601923.
11. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2017 May; 34 (6): 550-556. DOI: 10.1055/s-0036-1593851. Epub 2016 Nov 8.
12. Çakar E., Çakar ŞE, Taşan HA, Karçaaltınçaba D., Şentürk MB, Koç N. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin for Subclinical Chorioamnionitis in Pregnancies between 23-28 Week with Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Balkan Med J*. 2016 Nov; 33 (6): 668-674. Epub 2016 Nov 1.
13. Гординская Н.А., Лебедев М.Ю., Преснякова М.В. Значение определения пресепсина в диагностике сепсиса у пациентов с тяжелой термической травмой. Вопросы травматологии и ортопедии. 2014; 1: 7-11.
14. Жилинский Е.В. Анализ использования пресепсина в диагностике сепсиса при тяжелой ожоговой травме. Тезисы доклада научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию первого ожогового центра России. ГБУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 2016; 38-39.
15. Sato S., Ichihara K. Multivariate Analyses on Clinical Utility and Sources of Variation of Serum Presepsin as a Diagnostic Marker for Sepsis. *Rinsho Byori*. 2016 Jan; 64 (1): 34-9.
16. Wu C.C., Lan H.M., Han S.T., Chau C.H., Yeh C.F., Liu S.H., Li C.H., Blaney G.N., Liu Z.Y., Chen K.F. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017 Sep 6; 7 (1): 91. DOI: 10.1186/s13613-017-0316-z.
17. Palmiere C., Mussap M., Bardy D., Cibecchini F., Mangin P. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities. *Int J Legal Med*. 2013 Jul; 127 (4): 799-808. DOI: 10.1007/s00414-012-0804-5. Epub 2012 Dec 22.
18. Mihajlovic D., Brkic S., Uvelin A., Draskovic B., Vrsajkov V. Use of presepsin and procalcitonin for prediction of SeptiFast results in critically ill patients. *J Crit Care*. 2017 Aug; 40: 197-201. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.04.008. Epub 2017 Apr 8.
19. Liu Y., Hou J.H., Li Q., Chen K.J., Wang S.N., Wang J.M. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus*. 2016 Dec 12; 5 (1): 2091. DOI: 10.1186/s40064-016-3591-5. eCollection 2016.
20. Franeková J., Sečník P., Lavříková P., Kubíček Z., Hošková L., Kieslichová E., Jabor A. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2017 Jan; 31(1). DOI: 10.1111/ctr.12870. Epub 2016 Dec 9.
21. Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M., Collepardo D., Morelli A., D'Egidio A., Mariotti S., Nicoletti A.M., Evangelista B., D'Ettoire G., Angeloni A., Venditti M., Bachetoni A. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Mar; 53 (4): 567-73. DOI: 10.1515/cclm-2014-0119.
22. Romualdo L.G., Torrella P.E., Acebes S.R., Otón M.D., Sánchez R.J., Holgado A.H., Santos E.J., Freire A.O. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2017 Jan; 464: 6-11. DOI: 10.1016/j.cca.2016.11.003. Epub 2016 Nov 4.
23. Cakir Madenci Ö., Yakupoğlu S., Benzonana N., Yücel N., Akbaba D., Orçun Kaptanağası A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*. 2014 Jun; 40 (4): 664-9. DOI: 10.1016/j.burns.2013.08.024. Epub 2013 Sep 26.
24. Жилинский Е.В., Губичева А.В., Скакун П.В. Инновационная шкала диагностики сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью. Белорусская государственная академия последипломного образования. Белорусский государственный медицинский университет. Научные стремления. 2016; 3 (19): 18-21.
25. Takahashi G., Shibata S., Fukui Y., Okamura Y., Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct; 86 (2): 205-10. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015. Epub 2016 Jul 18.
26. Sato S., Ichihara K. Multivariate Analyses on Clinical Utility and Sources of Variation of Serum Presepsin as a Diagnostic Marker for Sepsis. *Rinsho Byori*. 2016 Jan; 64 (1): 34-9.
27. Galeano D., Zanoli L., Fatuzzo P., Granata A. Usefulness of sCD14-ST in the diagnosis of sepsis in patient with renal failure. *G Ital Nefrol*. 2016 Mar-Apr; 33 (2). pii: gin/33.2.6.
28. Saito J., Hashiba E., Kushikata T., Mikami A., Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J Anesth*. 2016 Feb; 30 (1): 174-7. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1. Epub 2015 Aug 15.
29. Kotera A., Sagishima K., Tashiro T., Niimori D., Kamohara H., Kinoshita Y. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: four case reports. *J Intensive Care*. 2014 Dec 3; 2 (1): 63. DOI: 10.1186/s40560-014-0063-2. eCollection 2014.
30. Montaldo P., Rosso R., Santantonio A., Chello G., Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res*. 2017 Feb; 81 (2): 329-334. DOI: 10.1038/pr.2016.217. Epub 2016 Nov 3.
31. Mussap M., Puxeddu E., Puddu M., Ottonello G., Coghe F., Comite P., Cibecchini F., Fanos V. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST)

presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 7; 451 (Pt A): 65-70. DOI: 10.1016/j.cca.2015.07.025. Epub 2015 Jul 29.

32. Poggi C., Bianconi T., Gozzini E., Generoso M., Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics*. 2015 Jan; 135 (1): 68-75. DOI: 10.1542/peds.2014-1755. Epub 2014 Dec 15.

33. Rogić D., Juroš G.F., Petrik J., Vrančić AL. Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis. *EJIFCC*. 2017 May 1; 28 (2): 114-121. eCollection 2017 May.

34. Kim H., Hur M., Moon H.W., Yun Y.M., Di Somma S. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. GREAT Network. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec; 7 (1): 27. DOI: 10.1186/s13613-017-0252-y. Epub 2017 Mar 7.

35. Yu H., Qi Z., Hang C., Fang Y., Shao R., Li C. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2017 Jun; 35 (6): 835-841. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.01.037. Epub 2017 Jan 22.

36. De Gadiana Romualdo L.G., Torrella P.E., Acebes S.R., Otón M.D., Sánchez R.J., Holgado A.H., Santos E.J., Freire A.O. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2017 Jan; 464: 6-11. DOI: 10.1016/j.cca.2016.11.003. Epub 2016 Nov 4.

37. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2017

May; 34 (6): 550-556. DOI: 10.1055/s-0036-1593851. Epub 2016 Nov 8.

38. Takahashi G., Shibata S., Fukui Y., Okamura Y., Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct; 86 (2): 205-10. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015. Epub 2016 Jul 18.

39. Ali F.T., Ali M.A., Elnakeeb M.M., Bendary H.N. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta*. 2016 Sep 1; 460: 93-101. DOI: 10.1016/j.cca.2016.06.030. Epub 2016 Jun 25.

40. Leli C., Ferranti M., Marrano U., Al Dhahab Z.S., Bozza S., Cenci E., Mencacci A. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J Med Microbiol*. 2016 Aug; 65 (8): 713-9. DOI: 10.1099/jmm.0.000278. Epub 2016 May 11.

41. Wu J., Hu L., Zhang G., Wu F., He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20; 10(7): e0133057. DOI: 10.1371/journal.pone.0133057. eCollection 2015.

42. Enguix-Armada A., Escobar-Conesa R., García-De La Torre A., De La Torre-Prados M.V. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Jan; 54 (1): 163-8. DOI: 10.1515/cclm-2015-0243.

43. Лабораторные исследования при диагностике сепсиса. Клиническая лабораторная диагностика. Материалы конференции. 2013; 9: 58-61.

References:

1. Nagata T., Yasuda Y., Ando M., Abe T., Katsuno T., Kato S., Tsuboi N. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS one*. 2015; 10 (6): e0129159. DOI: 10.1371/journal.pone.0129159. eCollection 2015.

2. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [*Mezhdunarodnoe rukovodstvo po upravleniyu sepsisom i septicheskim shokom* 2016 (in Russian)].

3. Rogić D., Juroš GF, Petrik J., Vrančić A.L. Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis. *EJIFCC*. 2017 May 1; 28 (2): 114-121. eCollection 2017 May.

4. Kim H., Hur M., Moon H.W., Yun Y.M., Di Somma S. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. GREAT Network. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec; 7 (1): 27. DOI: 10.1186/s13613-017-0252-y. Epub 2017 Mar 7.

5. Yakubcevic R.E. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* (in Russian). 2016; 11-16.

6. Ackland G.L., Prowle J.R. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Med*. 2015 Feb; 41 (2): 351-3. DOI: 10.1007/s00134-014-3642-8. Epub 2015 Jan 22.

7. Tabl H.A., Abed N.T. Diagnostic Value of Presepsin in Neonatal Sepsis. *Egypt J Immunol*. 2016 Jun; 23 (2): 29-37.

8. Pugin L., Pietrasanta C., Milani S., Vener C., Ronchi A., Falbo M., Arghittu M., Mosca F. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoS One*. 2015 Dec 31; 10 (12): e0146020. DOI: 10.1371/journal.pone.0146020. eCollection 2015.

9. Topcuoglu S., Arslanbuga C., Gursoy T., Aktas A., Karatekin G., Uluhan R., Ovali F. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (11): 1834-9. DOI: 10.3109/14767058.2015.1064885. Epub 2015 Jul 30.

10. Mussap M., Noto A., Fravega M., Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein

(LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Oct; 24 Suppl 2: 12-4. DOI: 10.3109/14767058.2011.601923.

11. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2017 May; 34 (6): 550-556. DOI: 10.1055/s-0036-1593851. Epub 2016 Nov 8.

12. Çakar E., Çakar ŞE, Taşan HA, Karçaaltıncaba D., Şentürk MB, Koç N. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin for Subclinical Chorioamnionitis in Pregnancies between 23-28 Week with Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Balkan Med J*. 2016 Nov; 33 (6): 668-674. Epub 2016 Nov 1.

13. Gordinskaya N.A., Lebedev M.Yu., Presnyakova M.V. *Voprosy travmatologii i ortopedii* (in Russian). 2014; 1: 7-11.

14. Zhilinskii E.V. Analysis of the use of presepsin in the diagnosis of sepsis in severe burn injury. Theses of the report of the scientific and practical conference with international participation dedicated to the 70th anniversary of the first burn center of Russia. GBU St. Petersburg research Institute of emergency care. I.I. Dzhanelidze [*Analiz ispol'zovaniya presepsina v diagnostike sepsisa pri tyazheloi ozhogovoi travme. Tezisy doklada nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 70-letiyu pervogo ozhogovogo tsentra Rossii. GBU Sankt-Peterburgskii NII skoroi pomoshchi im. I.I. Dzhanelidze* (in Russian). 2016; 38-39.

15. Sato S., Ichihara K. Multivariate Analyses on Clinical Utility and Sources of Variation of Serum Presepsin as a Diagnostic Marker for Sepsis. *Rinsho Byori*. 2016 Jan; 64 (1): 34-9.

16. Wu C.C., Lan H.M., Han S.T., Chaou C.H., Yeh C.F., Liu S.H., Li C.H., Blaney G.N., Liu Z.Y., Chen K.F. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017 Sep 6; 7 (1): 91. DOI: 10.1186/s13613-017-0316-z.

17. Palmiere C., Mussap M., Bardy D., Cibecchini F., Mangin P. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities. *Int J Legal Med*.

- 2013 Jul; 127 (4): 799-808. DOI: 10.1007/s00414-012-0804-5. Epub 2012 Dec 22.
18. Mihajlovic D., Brkic S., Uvelin A., Draskovic B., Vrsajkov V. Use of presepsin and procalcitonin for prediction of SeptiFast results in critically ill patients. *J Crit Care*. 2017 Aug; 40: 197-201. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.04.008. Epub 2017 Apr 8.
19. Liu Y., Hou J.H., Li Q., Chen K.J., Wang S.N., Wang J.M. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus*. 2016 Dec 12; 5 (1): 2091. DOI: 10.1186/s40064-016-3591-5. eCollection 2016.
20. Franeková J., Sečnák P., Lavříková P., Kubíček Z., Hošková L., Kieslichová E., Jabor A. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2017 Jan; 31(1). DOI: 10.1111/ctr.12870. Epub 2016 Dec 9.
21. Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M., Collepardo D., Morelli A., D'Egidio A., Mariotti S., Nicoletti A.M., Evangelista B., D'Etto G., Angeloni A., Venditti M., Bachetoni A. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Mar; 53 (4): 567-73. DOI: 10.1515/cclm-2014-0119.
22. Romualdo L.G., Torrella P.E., Acebes S.R., Otón M.D., Sánchez R.J., Holgado A.H., Santos E.J., Freire A.O. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2017 Jan; 464: 6-11. DOI: 10.1016/j.cca.2016.11.003. Epub 2016 Nov 4.
23. Cakir Madenci Ö., Yakupoğlu S., Benzonana N., Yücel N., Akbaba D., Orçun Kaptanağası A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*. 2014 Jun; 40 (4): 664-9. DOI: 10.1016/j.burns.2013.08.024. Epub 2013 Sep 26.
24. Zhilinskii E.V., Gubicheva A.V., Skakun P.V. *Nauchnye stremeniya* (in Russian). 2016; 3 (19): 18-21.
25. Takahashi G., Shibata S., Fukui Y., Okamura Y., Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct; 86 (2): 205-10. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015. Epub 2016 Jul 18.
26. Sato S., Ichihara K. Multivariate Analyses on Clinical Utility and Sources of Variation of Serum Presepsin as a Diagnostic Marker for Sepsis. *Rinsho Byori*. 2016 Jan; 64 (1): 34-9.
27. Galeano D., Zanoli L., Fatuzzo P., Granata A. Usefulness of sCD14-ST in the diagnosis of sepsis in patient with renal failure. *G Ital Nefrol*. 2016 Mar-Apr; 33 (2). pii: gin/33.2.6.
28. Saito J., Hashiba E., Kushikata T., Mikami A., Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J Anesth*. 2016 Feb; 30 (1): 174-7. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1. Epub 2015 Aug 15.
29. Kotera A., Sagishima K., Tashiro T., Niimori D., Kamohara H., Kinoshita Y. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: four case reports. *J Intensive Care*. 2014 Dec 3; 2 (1): 63. DOI: 10.1186/s40560-014-0063-2. eCollection 2014.
30. Montaldo P., Rosso R., Santantonio A., Chello G., Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res*. 2017 Feb; 81 (2): 329-334. DOI: 10.1038/pr.2016.217. Epub 2016 Nov 3.
31. Mussap M., Puxeddu E., Puddu M., Ottonello G., Coghe F., Comite P., Cibecchini F., Fanos V. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 7; 451 (Pt A): 65-70. DOI: 10.1016/j.cca.2015.07.025. Epub 2015 Jul 29.
32. Poggi C., Bianconi T., Gozzini E., Generoso M., Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics*. 2015 Jan; 135 (1): 68-75. DOI: 10.1542/peds.2014-1755. Epub 2014 Dec 15.
33. Rogić D., Juroš G.F., Petrik J., Vrančić AL. Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis. *EJIFCC*. 2017 May 1; 28 (2): 114-121. eCollection 2017 May.
34. Kim H., Hur M., Moon H.W., Yun Y.M., Di Somma S. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. GREAT Network. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec; 7 (1): 27. DOI: 10.1186/s13613-017-0252-y. Epub 2017 Mar 7.
35. Yu H., Qi Z., Hang C., Fang Y., Shao R., Li C. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2017 Jun; 35 (6): 835-841. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.01.037. Epub 2017 Jan 22.
36. De Guadiana Romualdo L.G., Torrella P.E., Acebes S.R., Otón M.D., Sánchez R.J., Holgado A.H., Santos E.J., Freire A.O. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2017 Jan; 464: 6-11. DOI: 10.1016/j.cca.2016.11.003. Epub 2016 Nov 4.
37. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2017 May; 34 (6): 550-556. DOI: 10.1055/s-0036-1593851. Epub 2016 Nov 8.
38. Takahashi G., Shibata S., Fukui Y., Okamura Y., Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct; 86 (2): 205-10. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015. Epub 2016 Jul 18.
39. Ali F.T., Ali M.A., Elnakeeb M.M., Bendary H.N. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta*. 2016 Sep 1; 460: 93-101. DOI: 10.1016/j.cca.2016.06.030. Epub 2016 Jun 25.
40. Leli C., Ferranti M., Marrano U., Al Dhabab Z.S., Bozza S., Cenci E., Mencacci A. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J Med Microbiol*. 2016 Aug; 65 (8): 713-9. DOI: 10.1099/jmm.0.000278. Epub 2016 May 11.
41. Wu J., Hu L., Zhang G., Wu F., He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20; 10(7): e0133057. DOI: 10.1371/journal.pone.0133057. eCollection 2015.
42. Enguix-Armada A., Escobar-Conesa R., García-De La Torre A., De La Torre-Prados M.V. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Jan; 54 (1): 163-8. DOI: 10.1515/cclm-2015-0243.
43. Laboratory tests in the diagnosis of sepsis. Clinical laboratory diagnostics: conference proceedings [*Laboratornye issledovaniya pri diagnostike sepsisa. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: materialy konferentsii* (in Russian)]. 2013; 9: 58-61.

Сведения об авторе:

Трунова Ксения Александровна – ведущий специалист ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

About the author:

Trunova Kseniya Aleksandrovna – Leading Specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.