

На правах рукописи



Усачева Наталья Эдуардовна

Фармакоэкономическая оценка эффективности превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Новиков Василий Егорович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Мякишева Татьяна Владимировна

Официальные оппоненты:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий кафедрой

Омельяновский Виталий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, генеральный директор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» сентября 2022 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11, созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

Автореферат разослан «____» _____ 2022 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) по-прежнему признает туберкулез (ТБ) одной из главных причин смерти от инфекционных заболеваний, ежегодно уносящей жизни более 1 миллиона человек по всему миру. В 2019 г. было выявлено около 10 миллионов новых случаев заболевания ТБ. Среди всех заболевших на долю детей пришлось 1,2 миллиона случаев (World Health Organization, 2020).

В Российской Федерации (РФ) в течении нескольких лет отмечали стабилизацию основных показателей по ТБ как среди взрослого населения, так и у детей. Однако, вызывает беспокойство увеличение численности пациентов детского возраста с лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). В 2019 г. число детей, выделяющих штаммы возбудителя с ЛУ, выросло до 45,8 на 100 000 населения по сравнению с 2017 г., на который пришлось 36,5 случаев на 100 000 детей (Аксенова В.А., соавт., 2019, Нечаева О.Б., 2020). Доля пациентов под диспансерным наблюдением с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в РФ в 2019 г. составила 56,7% от числа всех больных (Нечаева О.Б., 2020).

Чтобы не допустить дальнейшего распространения ТБ, в особенности с ЛУ возбудителя к имеющимся противотуберкулезным препаратам (ПТП), необходимо усилить мероприятия направленные на профилактику заболевания. Прежде всего стоит обратить внимание на группы риска, которые в большей степени подвержены инфицированию. Среди детей можно выделить две группы высокого риска: дети из контакта с больным ТБ и дети с измененной чувствительностью к аллергенам туберкулезным. Наличие установленного контакта с больным ТБ повышает риск заболевания, по разным данным, в 8-32 раза (Никифорова Н.А., соавт., 2021, Бармина Н.А., 2021). Важной составляющей работы по снижению вероятности развития активной формы заболевания является назначение превентивной химиотерапии. Достоверно известно, что назначение ПТП с профилактической целью у детей из групп высокого риска снижает развитие ТБ в 7-8 раз (Аксенова В.А., соавт., 2018).

Неэффективная превентивная химиотерапия может стать причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и развития локальных активных форм ТБ у ребенка, в том числе с ЛУ возбудителя (Баронова О.Д., 2020). Немаловажным следствием неэффективной превентивной химиотерапии является увеличение расходов на оказание медицинской помощи пациентам с ТБ. Дополнительно к затратам пошедшим на химиопрофилактику расходуются деньги на лечение развившегося ТБ. По данным, полученным Маркеловым Ю.М. и соавт., фармакотерапия 1 случая ТБ с ЛУ МБТ в среднем обходится в 500 000 тыс. руб. Оптимальный

подход к выбору режима превентивной химиотерапии в группах высокого риска заболевания ТБ позволит сэкономить значительные финансовые средства.

Таким образом, актуальность данной научно-исследовательской работы продиктована необходимостью разработки оптимальных подходов к профилактике туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, что позволит предотвратить рост заболеваемости и смертности от ТБ, что в свою очередь обеспечит рациональное и более эффективное расходование денежных ресурсов.

Степень разработанности темы

Проблема эффективности стандартных режимов превентивной химиотерапии у детей из разных групп риска является актуальной. В настоящее время в отечественной литературе отсутствуют данные, сравнивающие эффективность различных схем превентивной химиотерапии с учетом факторов риска развития ТБ. Опираясь на результаты зарубежных исследователей нецелесообразно в виду различий режимов по составу и продолжительности применения.

Дискутабельным остается вопрос назначения превентивных режимов химиотерапии детям, находившимся в очагах туберкулезной инфекции с ЛУ возбудителя. Предпринимаются попытки оптимизации подходов к ведению таких пациентов как в мире, так и в РФ. Проводят исследования по сокращению сроков превентивной химиотерапии, полному исключению монотерапии, включению в схемы профилактики препаратов резервного ряда.

Разобраться с особенностями превентивного лечения детей из групп риска по заболеванию ТБ, а также определить эффективность используемых подходов могут помочь данные фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований реальной клинической практики ведения пациентов с данной нозологией, в том числе в рамках отдельного субъекта РФ. Фармакоэкономический анализ позволит оценить эффективность затрат на превентивное лечение туберкулезной инфекции разными режимами у пациентов с высокой степенью риска заболевания ТБ.

Изучение результатов профилактики и лечения в условиях реальной клинической практики на уровне отдельного региона страны позволит выделить приоритетные направления по оптимизации оказания медицинской помощи детям с туберкулезной инфекцией. В свою очередь активные профилактические мероприятия, направленные на снижение заболеваемости детей ТБ в группах высокого риска, позволят обеспечить рациональное и более эффективное распределение ресурсов в системе здравоохранения.

Цель исследования – оценить эффективность режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска в Смоленской области на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

Задачи исследования:

- 1) Оценить структуру ассортимента фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов в Российской Федерации в динамике за период с 2015 по 2019 гг.
- 2) Проанализировать особенности регионального фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов за период с 2015 по 2019 гг.
- 3) Изучить структуру и оценить эффективность врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, находившихся под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг.
- 4) Рассчитать прямые медицинские затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска.
- 5) Рассчитать дополнительные затраты, пошедшие на химиотерапию активного туберкулеза у детей из групп высокого риска, в случае неэффективного превентивного лечения.
- 6) Оценить фармакоэкономическую эффективность превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска с использованием метода «затраты-эффективность».

Научная новизна работы

Впервые изучены структурные изменения фармацевтического рынка ПТП, разрешенных к применению на территории РФ, в период внесения поправок в федеральное законодательство, касающегося оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезной инфекцией. Отмечено увеличение номенклатуры ПТП с 2015 по 2019 гг. на 28,3%, в том числе для лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя.

Проведен activity based costing (ABC) анализ ассортимента противотуберкулезных препаратов, закупаемых ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг. Установлено, что состав закупаемых лекарственных препаратов (ЛП) для этиотропной фармакотерапии туберкулеза менялся согласно обновленным требованиям федерального законодательства. Наибольший удельный вес в объеме закупок заняли ПТП резервных рядов.

Впервые проанализирована структура врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, находившихся под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг. Выявлено, что превентивную химиотерапию в большинстве случаев проводили двумя ПТП первого ряда (изониазид и пиразинамид): 90,9% у детей из контакта и 60,4% у детей без установленного контакта. Выполнена оценка эффективности стандартных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у

детей из групп высокого риска в долгосрочном периоде. Эффективность превентивной химиотерапии детей из контакта в зависимости от режима находилась в пределах 0,80-0,82 (отношение не заболевших туберкулезом детей к количеству детей в группе наблюдения), у детей без установленного контакта – в пределах 0,93-0,95.

Впервые определены и рассчитаны прямые затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска. Для детей из контакта они составили в расчете на 1 ребенка: при режиме с 1 ПТП – 102 277,4 руб.; при режиме с 2 ПТП – 101 018,9 руб. Для детей без установленного контакта: при режиме с 1 ПТП – 20 584,9 руб.; при режиме с 2 ПТП – 98 439,5 руб. Рассчитаны дополнительные затраты, пошедшие на химиотерапию активного туберкулеза у детей из групп риска, в случае неэффективного превентивного лечения. Они существенно выше для детей из установленного контакта с больным ТБ, особенно после превентивного лечения 1 ПТП: на 1 ребенка из контакта – 241 638,1 руб.; на 1 ребенка без установленного контакта – 126 877,3 руб. После превентивной химиотерапии 2 ПТП затраты на лечение туберкулеза составили: для 1 ребенка из контакта – 181 932,2 руб.; для 1 ребенка без установленного контакта – 126 454,0 руб.

Впервые дана оценка эффективности режимов превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска с использованием методов фармакоэкономического анализа. По коэффициенту «затраты-эффективность» наиболее предпочтительным оказался режим превентивной фармакотерапии туберкулеза у детей без установленного контакта с использованием 2 ПТП (241 820,9 руб.). Наиболее затратным и наименее эффективным – режим с 1 ПТП у детей из установленного контакта с больным туберкулезом (429 894,4 руб.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты подробного изучения подходов к превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска в условиях реальной клинической практики на уровне отдельно взятого субъекта РФ позволяют объективно оценить эффективность проводимых мероприятий и методически обосновать пути их оптимизации.

В ходе изучения структуры российского фармацевтического рынка ПТП в динамике за период с 2015 по 2019 гг. были выявлены значительные изменения в номенклатуре введенных в обращение лекарственных препаратов. Эта информация расширяет осведомленность врачей, организаторов здравоохранения, чья практическая деятельность связана с оказанием медицинской помощи по профилю «Фтизиатрия», о новых ПТП, лекарственных формах (ЛФ) и дозировках.

На основании полученных данных фармакоэпидемиологического исследования были выделены основные подходы к превентивному лечению детей из групп высокого риска по

заболеванию ТБ. Подтверждена низкая эффективность используемых в настоящее время режимов превентивной химиотерапии у детей из установленного контакта с больным ТБ.

В результате проведенного фармакоэкономического анализа стандартных режимов превентивного лечения туберкулезной инфекции детей из групп высокого риска были выделены и рассчитаны основные статьи расходов на ведение пациентов. Дальнейший анализ эффективности затрат подтвердил низкую рентабельность действующих подходов к профилактике туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больным ТБ.

На основе полученных результатов даны рекомендации по оптимизации превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп риска, которые следует учитывать при выборе ПТП для химиотерапии, а также при разработке методических рекомендаций по профилактике ТБ как на федеральном, так и на региональном уровне.

Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа была выполнена в два этапа. На первом этапе – теоретическом – были изучены данные отечественных и зарубежных исследований, касающихся подходов к ведению детей с туберкулезной инфекцией. Отдельное внимание было уделено поиску информации о рекомендованных к назначению в педиатрии ПТП и эффективности превентивной химиотерапии.

Второй этап – практический – предполагал изучение российского фармацевтического рынка ПТП, структуры врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, оценку эффективности используемых режимов превентивной фармакотерапии.

При выполнении научно-исследовательской работы на всех этапах были использованы следующие методы: общенаучные (анализ, классификация, наблюдение, описание, сравнение, счет), специальные (контент-анализ, фармакоэпидемиологический анализ, фармакоэкономический анализ).

При выполнении статистических расчетов использовали среду R и программу SPSS Statistics 28.0.1. Проверку нормальности распределения данных выполнили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В условиях ненормального распределения значений прибегали к использованию методов непараметрической статистики: расчет критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Реализация результатов работы

Теоретические и практические материалы проведенного исследования по анализу структуры фармацевтического рынка ПТП, фармакоэпидемиологическому и фармакоэкономическому анализу применения различных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей внедрены в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии,

кафедры фармакологии, кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России и используются в курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров, инфекционистов, клинических фармакологов и других специалистов, работающих в области фтизиатрии и имеющих отношение к применению ПТП, лечебный процесс ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» (акты внедрения от 22 марта 2022 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ассортимент ПТП, представленных на фармацевтическом рынке РФ, включал все группы, рекомендованные к применению в международной практике. В структуре ассортимента отмечено преобладание ПТП второго ряда – 45,6% в 2015 г. и 48,8% в 2019 г. (с учетом всех ЛФ и дозировок). Наблюдался рост числа комбинированных ПТП с фиксированными дозами – на 17 позиций. Однако отсутствовали ЛФ, рекомендованные к применению в педиатрии. Структура приобретаемых ПТП в Смоленской области соответствовала современным требованиям федерального законодательства. В группу наиболее затратных ПТП (по расходам на закупку) входили бедаквилин, линезолид, циклосерин, капреомицин, а также комбинированные ПТП в фиксированных дозах.

2. Структура врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска соответствовала отечественным рекомендациям. Часто назначаемым режимом был изониазид в комбинации с пипразинамидом, продолжительностью приема 3 месяца: 90,9% – дети из контакта, 60,4% – дети без установленного контакта.

3. Эффективность режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больным ТБ оказалась недостаточной, вне зависимости от применяемой схемы. В период наблюдения ТБ развился у 18,2% детей из контакта и у 5,9% детей без установленного контакта. Это свидетельствует о необходимости пересмотра подходов к профилактике заболевания у детей из эпидемически опасных очагов.

4. Анализ эффективности затрат выявил нерациональное расходование средств федерального и регионального бюджетов в рамках превентивной фармакотерапии туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больным ТБ, по причине недостаточной эффективности проводимых профилактических мероприятий. На 1 случай эффективной превентивной фармакотерапии ТБ у ребенка из очага туберкулезной инфекции расходуется в среднем около 387 478,4 руб. Высокие затраты были связаны с развитием активного ТБ и последующими расходами на лечение. Изученные режимы превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции применимы и экономически выгодны только у детей без установленного контакта с больным ТБ.

Степень достоверности полученных данных и апробация работы

Достоверность полученных результатов научно-исследовательской работы обоснована многолетним периодом наблюдения (с 2015 по 2019 гг.), использованием современных методов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа, достаточным объемом проанализированного ретроспективного материала. Кроме того, надежность полученных данных подтверждена статистическими методами обработки информации и согласуется с результатами похожих исследований отечественных и зарубежных авторов.

Результаты исследования были представлены и обсуждены на совместных заседаниях кафедр фармакологии и фтизиопульмонологии Смоленского государственного медицинского университета (СГМУ) (2020, 2021, 2022 гг.), на проблемной комиссии «Материнство и детство» СГМУ (2020, 2022 гг.), доложены на VIII Ежегодной конференции московских фтизиатров «Туберкулез и Covid-19 в мегаполисе» (Москва, 2020 г.), на XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2020 г.), на Международной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные вопросы, достижения и инновационные подходы в охране здоровья населения» (Самарканд, 2021 г.), на IX и X Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2021 г., 2022 г.). Тема диссертации утверждена Ученым советом СГМУ (протокол № 8 от 17.11.2020 г.). Номер государственной регистрации АААА-А20-120112690074-1.

Личный вклад диссертанта

Подготовка плана научно-исследовательской работы, постановка цели и формулирование задач выполнены автором совместно с научным руководителем В.Е. Новиковым и научным консультантом Т.В. Мякишевой. Разработка индивидуальных регистрационных карт, сбор и обработка первичной информации, анализ динамики структуры фармацевтического рынка ПТП, изучение особенностей структуры регионального фармацевтического рынка ПТП, расчет прямых медицинских затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции и химиотерапию активного ТБ у детей из групп высокого риска, анализ эффективности затрат на превентивную химиотерапию, анализ чувствительности полученных результатов, представление результатов исследования в виде публикаций и докладов были выполнены лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология; области исследований специальности, в частности пунктам 16, 17, 18 паспорта научной специальности.

Публикации

По теме научно-исследовательской работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией и 2 в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 146 источников, в том числе 80 на русском языке и 66 на английском, приложения. Работа иллюстрирована 21 рисунками и 14 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

В процессе исследования была собрана и проанализирована информация, затрагивающая существующие подходы к ведению пациентов с туберкулезной инфекцией. Источниками получения материалов были: справочно-правовая система по законодательству РФ (Гарант); сайты общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров» и Всемирной организации здравоохранения; электронная версия Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС); библиографические и реферативные базы данных – Scopus, PubMed, Cochrane, Google Scholar, MedlinePlus, Elibrary.ru. При обзоре литературы использовали общенаучные (анализ, синтез, обобщение) методы исследования. Временной горизонт исследования составил 5 лет (2015-2019 гг.).

Исследование структуры отечественного фармацевтического рынка лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения туберкулезной инфекции проводили по состоянию на 2015 г., 2017 г., 2019 г. Из ГРЛС извлекали информацию по каждому международному непатентованному наименованию (МНН): торговое название, ЛФ, дозировка, страна-производитель. На основании полученных данных строилась обобщающая таблица за каждый год и проводилось сравнение представленного ассортимента ПТП.

В рамках исследования структуры регионального рынка ПТП была изучена информация о закупках лекарственных средств для нужд ОГБУЗ «Смоленский областной клинический противотуберкулезный диспансер» за 2015-2019 гг. Собранные данные были использованы для проведения ABC анализа. Методика предполагает ранжирование номенклатуры закупаемых препаратов на три группы: группа А – наиболее затратная, 80% расходов; группа В – среднетратная, 15%; группа С – наименее затратная, 5% расходов. В основе разделения групп

лежит принцип Парето, модифицированный под анализ закупок лекарственных средств, согласно которому на 20% ассортимента приходится 80% всех затрат.

В рамках фармакоэпидемиологического анализа был проведен сплошной ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт детей, состоявших в 2015-2019 гг. под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в IV (наблюдаемые в связи с установлением контакта с источником инфекции) и VI (с измененной чувствительностью к аллергенам туберкулезным) группах учета. Для включения в анализ были установлены критерии: отсутствие данных о ТБ или о клинически излеченном ТБ, назначение минимум одного курса превентивной химиотерапии в течение диспансерного наблюдения, отсутствие в анамнезе ребенка данных о инфицировании вирусом иммунодефицита человека, и о других социально значимых заболеваниях. По результатам ретроспективного анализа была произведена выборка из 156 амбулаторных карт. Необходимые данные из медицинской документации заносили в специально разработанную на каждого пациента индивидуальную регистрационную карту. Всех детей (N=156), соответствующих критериям включения, разделили на 2 группы: 1-я группа (n=55) – дети из установленного контакта с больным ТБ; 2-я группа (n=101) – дети без установленного контакта с больным ТБ, состоящие под диспансерным наблюдением в связи с измененной чувствительностью на введение аллергенов туберкулезных.

Главным критерием для оценки эффективности режимов превентивной химиотерапии у детей из групп высокого риска считали отсутствие клинико-рентгенологических данных, подтверждающих активный ТБ в течение периода диспансерного наблюдения. Расчет проводили по формуле:

$$Ef = \frac{N_{\text{без ТБ}}}{N_{\text{общ}}} \times 100 \% ; \quad \text{где} \quad (1)$$

Ef – effectiveness – эффективность режима превентивной химиотерапии; $N_{\text{без ТБ}}$ – число детей, не заболевших ТБ; $N_{\text{общ}}$ – общее число детей в группе риска;

Текущую оценку эффективности превентивной химиотерапии проводили в динамике по результатам иммунодиагностики.

Временной горизонт фармакоэкономического анализа составил 2 года. В исследовании были учтены только прямые медицинские затраты (затраты на фармакотерапию, диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализацию в стационар). В случае неэффективного профилактического лечения и как следствие развившегося ТБ, дополнительно рассчитывали стоимость химиотерапии активного заболевания. При определении затрат на фармакотерапию, учитывали стоимость ПТП, а также препаратов для профилактики и коррекции нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Информацию по стоимости лекарственных

препаратов брали из закупочной документации медицинской организации. Расходы на диагностические исследования, визиты к врачу и госпитализацию получили из ежегодного отчета учреждения и прейскуранта на оказание платных медицинских услуг. Формулы для расчета прямых медицинских затрат представлены ниже:

Затраты на фармакотерапию (руб.) (2)

$$C_p = C_{1\text{мг}} \times D_c \times D_k;$$

$$Z_{\text{хп/хт}} = C_p \times Ч;$$

Затраты на диагностические исследования (руб.) (3)

$$Z_d = C_d \times Ч;$$

Затраты на госпитализацию (руб.) (4)

$$Z_g = C_g \times Ч;$$

Затраты на визит к врачу (руб.) (5)

$$Z_v = C_v \times Ч;$$

Сокращения: C_p – стоимость режима, руб., $C_{1\text{мг}}$ – стоимость 1 мг действующего вещества, C_d – стоимость диагностического исследования, C_g – стоимость госпитализации, C_v – стоимость визита к врачу, D_c – доза суточная, D_k – доза курсовая, $Z_{\text{хп/хт}}$ – затраты на химиопрофилактику/химиотерапию, Z_d – затраты на диагностические исследования, Z_g – затраты на 1 случай госпитализации, Z_v – затраты на визит к врачу, $Ч$ – частота назначения/предоставления медицинской услуги.

В качестве главного метода фармакоэкономического исследования был выбран анализ эффективности затрат. Критерий «затраты-эффективность» рассчитывали по формуле:

$$CER = \frac{DC}{Ef}; \quad \text{где} \quad (6)$$

CER – cost-effectiveness ratio – соотношение «затраты-эффективность»; DC – direct cost – прямые затраты на превентивную химиотерапию; Ef – effectiveness – эффективность режима превентивной химиотерапии.

Для определения устойчивости полученных результатов был проведен анализ чувствительности.

При выполнении статистических расчетов использовали среду R и программу SPSS Statistics 28.0.1. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структурные изменения российского фармацевтического рынка ПТП

Одно из важных изменений, которое произошло в период 2015-2019 гг. в области оказания медицинской помощи больным туберкулезом в разрезе лекарственного обеспечения, коснулось структуры ПТП. Число рядов ПТП было расширено с двух до трех. Во второй ряд были

официально добавлены новые препараты теризидон и бедаквилин. Ассортимент находившихся в обращении на территории РФ ПТП, с учетом всех ЛФ и дозировок по состоянию на 2019 г. составлял 658 позиций. Это в 1,2 раза больше, чем в 2015 г. Количественные изменения в рядах средств для лечения туберкулезной инфекции представлены на рисунке 1.

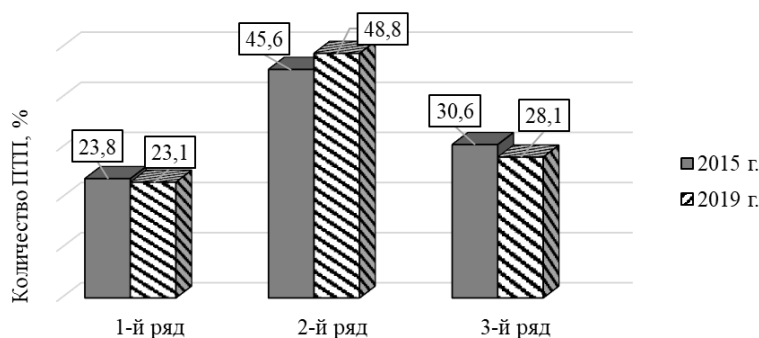


Рисунок 1 – Динамика количественных изменений в рядах противотуберкулезных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке России за 2015-2019 гг.

За исследуемый промежуток времени широкое распространение получили комбинированные ПТП в фиксированных дозах. В 2015 г. доля фиксированных комбинаций в общей структуре ассортимента используемых ПТП насчитывала 5,7% (29/513). За пять лет был отмечен прирост таких препаратов и в 2019 г. их доля составила 7,1% (46/658).

Состав ПТП первого ряда с учетом всех форм выпуска был представлен 122/513 (23,8%) позициями в 2015 г. и 152/658 (23,1%) в 2019 г. (рисунок 2).

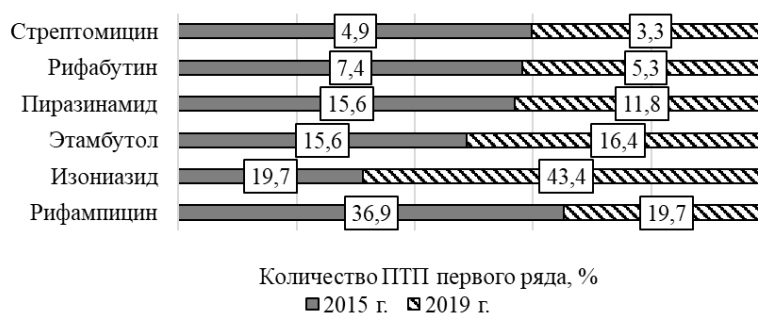


Рисунок 2 – Структурные изменения ассортимента противотуберкулезных препаратов первого ряда на фармацевтическом рынке России за 2015-2019 гг.

Большинство разнообразий товарных единиц пришлось на высокоэффективные ПТП рифампицин (36,9% – 2015 г.; 19,7% – 2019 г.) и изониазид (19,7% – 2015 г.; 43,4% – 2019 г.). Однако, число находившихся в обращении на территории РФ препаратов рифампицина уменьшилось до 19,7%. Подобная ситуация отмечена для пиразинамида (спад до 11,8%), рифабутина (спад до 5,3 %) и стрептомицина (спад до 3,3%). Для изониазида, напротив, отмечено увеличение ассортимента: на 23,7%.

Распределение номенклатуры препаратов основного ряда по производственному признаку показало, что большая часть производства в 2019 г. была сосредоточена в РФ – 69,7%. За 5 лет доля отечественных производителей выросла на 22,2%. Среди стран-экспортеров, как и 5 лет назад, преобладает Индия – 23,7%. Анализ ассортимента ЛФ среди ПТП основного ряда показал, что центральное место среди ЛФ за анализируемые периоды занимали таблетки (в том числе кишечнорастворимые) – 61,3% и 69,1% за 2015 и 2019 гг. соответственно. Другая твердая ЛФ – капсулы, составила 15,1% от всего ассортимента ЛФ, и их доля в структуре увеличилась на 0,3% с 2015 г. Лекарственные формы в виде инъекций и инфузий (в том числе порошки, лиофилизаты для приготовления раствора) составили 15,8% позиций. Это значительно ниже, чем в 2015 г. – убыль на 8,1%.

Противотуберкулезные препараты второго (резервного) ряда используют при лечении туберкулезной инфекции с ЛУ возбудителя. На рисунке 3 показана динамика структурных изменений ПТП второго ряда за 5 лет.

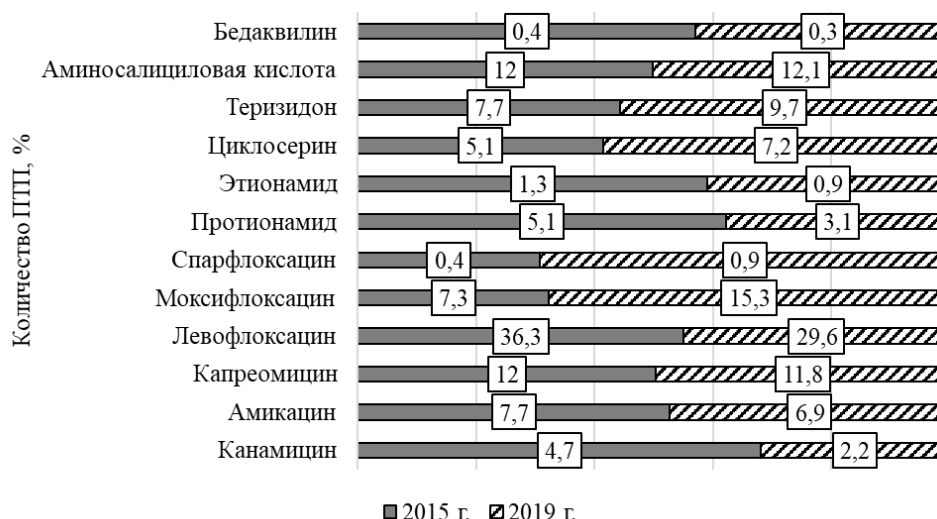


Рисунок 3 – Структурные изменения ассортимента противотуберкулезных препаратов второго ряда на фармацевтическом рынке России за 2015-2019 гг.

В общем перечне ПТП второго ряда увеличилось количество товарных позиций для таких высокоэффективных средств, как циклосерин, теризидон, моксифлоксацин, спарфлоксацин. Номенклатура ПТП второго ряда, произведенная на отечественных фармацевтических предприятиях к 2019 г. возросла на 4,8% по сравнению с 2015 г. Основной страной-экспортером ПТП второго ряда явилась Индия – 25,2%. При изучении структуры ЛФ ПТП второго ряда за 2019 г. выявлено преобладание твердых форм (таблетки – 41,4%, капсулы – 16,5%, гранулы – 2,8 %). Подобные значения были характерны и для ассортимента 2015 г.: таблетки – 43,6%, капсулы – 13,2%, гранулы – 3,8%. На ЛФ для парентерального введения пришлось 39,4% и 35,2% товарных позиций (в 2015 и 2019 гг., соответственно).

Третий ряд ПТП рекомендуется для лечения ТБ с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. В первый год введения ассортимент данной группы насчитывал 157 препаратов (рисунок 4).



Рисунок 4 – Структурные изменения ассортимента противотуберкулезных препаратов третьего ряда на фармацевтическом рынке России за 2015-2019 гг.

На рисунке зафиксирован значительный прирост товарных вариаций для высокоэффективного в отношении ЛУ МБТ антибиотика линезолида – на 15,6% за пять лет. В отличие от предыдущих двух групп ПТП большинство представителей третьего ряда производили в зарубежных странах (59,2% в 2015 г.; 54,6% в 2019 г.). Главный экспортер ПТП третьего ряда – Индия (21,6%). Отличительной особенностью структуры ЛФ антибактериальных препаратов третьего ряда явилось преобладание форм для парентерального введения: 57,3% – 2015 г.; 48,1% – 2019 г. На таблетки пришлось по 32,5% и 43,2% позиций в 2015 и 2019 гг. соответственно. Менее 10% ассортимента занимали порошки и гранулы для приготовления суспензии.

Таким образом, анализ сегмента ПТП на отечественном рынке показал, что физиатрическая служба располагает большим ассортиментом препаратов для лечения туберкулезной инфекции, в том числе с ЛУ возбудителя. Это позволяет персонализировано подходить к выбору препаратов с учетом стадии и тяжести заболевания, возраста пациента и особенностей функционирования его организма. Однако, в составе ПТП отсутствовали ЛФ, рекомендованные к применению в педиатрии.

Анализ изменений в структуре регионального рынка ПТП (на примере Смоленской области)

Функционально-стоимостный анализ номенклатуры ПТП, закупаемых для профилактики и лечения туберкулезной инфекции Смоленской областью, показал, что в 2015 г. в группу наиболее затратных ПТП вошли 8 наименований препаратов второго ряда (натрия парааминосалицилат или аминсалициловая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, теризидон, циклосерин). Кроме того, значительная часть денежных средств была использована на закупку комбинированных ПТП: ломефлоксацин+пиразинамид+протионамид+пиридоксин (Протиокомб®), изониазид+лемефлоксацин+пиразиамид+этамбутол+пиридоксин (Ломекомб®).

Стоит отметить, что в группу «В» вошел новый, на тот момент времени, ПТП для лечения ТБ с ЛУ возбудителя – бедаквилин. В группе «С» находились три представителя фторхинолонов (гатифлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин), которые затем были исключены новым Приказом Министерства Здравоохранения РФ из официальных рядов ПТП. Общая сумма затраченных денег составила 28 257 498,87 руб.

В 2017 г. самыми ресурсоемкими стали препараты: бедаквилин, линезолид, аminosалициловая кислота, рифампицин, пипразинамид, циклосерин, фиксированная комбинация изониазид+пипразинамид+рифампицин+этамбутол+пипридоксин (Изокомб®), теризидон и капреомидин. Бедаквилин за два года переместился из группы «В» в группу «А». Группа «В» пополнилась новой комбинацией ПТП, удобной для использования в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции – изониазид+пипразинамид+пипридоксин (Фтизопирам® В6). Все фторхинолоны, включенные в список ПТП, оказались в группе среднетратных. Общая стоимость закупленных ПТП за анализируемый год – 20 171 942,46 руб.

В 2019 г. в числе наиболее затратных остались: бедаквилин, теризидон, циклосерин, аminosалициловая кислота, изониазид+пипразинамид+рифампицин+этамбутол (Изокомб®), линезолид. Также, в группу «А» попал комбинированный ПТП – ломефлоксацин+пипразинамид+протионамид+этамбутол+пипридоксин (Протиокомб®). Общая стоимость закупки составила – 27 118 833,61 руб.

Анализ регионального рынка ПТП показал, что большая часть всех расходов приходится на препараты второго и третьего ряда – применяемые для лечения пациентов с ТБ, с ЛУ возбудителя. С целью профилактики туберкулезной инфекции в группах риска используют ПТП первого ряда, которые по результатам АВС-анализа за ряд лет чаще попадали в группу «В» или группу «С», как наименее затратные (меньше 15% всех расходов).

Фармакоэпидемиологический анализ эффективности превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

По данным, полученным на этапе ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа был сформирован портрет пациентов, составивших группы риска по заболеванию ТБ. В 1-й группе преобладают девочки – 56,0%, средний возраст – 8,2±4,0 (от 2 до 17). Во 2-й группе незначительный перевес на стороне мальчиков – 51,0%, средний возраст – 9,7±3,7 (от 3 до 17).

Анализ структуры контактов указал на преобладание случаев тесных домохозяйственных/недомохозяйственных контактов (мама, папа, бабушка, дедушка и др.) – 90,9% (n=50). В очагах туберкулезной инфекции с ЛУ возбудителя пребывали 23,6% (n=13) детей. Спектр устойчивости МБТ включал: изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид, стрептомицин, протионамид, этионамид, амикацин, канамицин, офлоксацин, левофлоксацин,

моксифлоксацин, капреомицин, циклосерин. Средняя продолжительность диспансерного наблюдения для детей из 1-й группы составила $2,4 \pm 1,2$ года, для 2-й группы – $2,9 \pm 1,3$ года.

Всем пациентам в сформированных группах был назначен курс превентивной химиотерапии (рисунок 5).

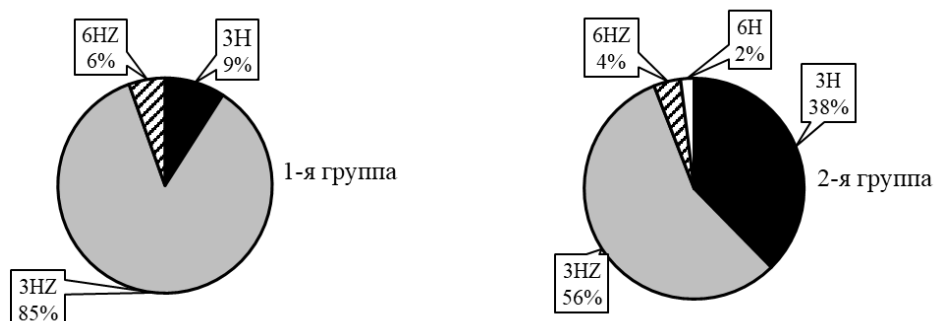


Рисунок 5 – Структура назначений в рамках превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом

Сокращения (здесь и далее): Н-изониазид, Z-пиразинамид. Цифрами указана продолжительность курса (мес.)

Чаще превентивное лечение проводили режимом с 2 ПТП первого ряда (изониазид+пиразинамид): 1-я группа – 90,9% (n=50), 2-я группа – 60,4% (n=61). Одновременно с основными ПТП были назначены средства профилактики и коррекции возможных побочных эффектов – Карсил®, Фосфоглив®, пиридоксина гидрохлорид. В связи с этим, побочные эффекты отмечали редко и только при назначении двухкомпонентного режима: 1-я группа – 3,6% (n=2), 2-я группа – 0,9% (n=1). Все реакции относились к устранимым, не требующим отмены лечения (гепатотоксичность, гастротоксичность). Были отмечены случаи прерывания лечения по причинам, не связанным с возникновением побочных эффектов. Дети из 2-й группы наблюдения не заканчивали полный курс превентивной химиотерапии в 5,9% (n=6) случаях. В 1-й группе лечение прекратили 3,6% (n=2) детей. В 1-й группе новый курс был проведен у 27,3% человек, во 2-й – 24,8% человек. Значения средних суточных доз соответствовали рекомендуемым для детей: изониазид – 300 мг, пиразинамид – 750 мг, этамбутол – 400 мг, Карсил® – 105 мг, Фосфоглив® – 225 мг, пиридоксина гидрохлорид – 20 мг. Все препараты были представлены твердыми лекарственными формами (таблетки, капсулы) и назначены внутрь.

Превентивная химиотерапия в группах риска не требует обязательной госпитализации в стационар. Тем не менее, 41,8% (n=23) детей из группы с установленным контактом наблюдались стационарно. Среднее количество койко-дней составило 52,7. В группе детей без установленного контакта с больным ТБ госпитализированы были 25,7% (n=26) детей. Продолжительность пребывания в стационаре составила 60,8 дней.

В качестве индикаторов эффективности терапии принято считать отдаленные результаты – число детей, не заболевших ТБ в течение 2-х лет с момента взятия под диспансерное наблюдение и начала профилактических мероприятий; а также результаты текущей оценки лечения – стабилизация или снижение ответной иммунологической реакции на внутрикожное введение аллергена туберкулезного рекомбинантного (проба с АТР) (рисунки 6-7).

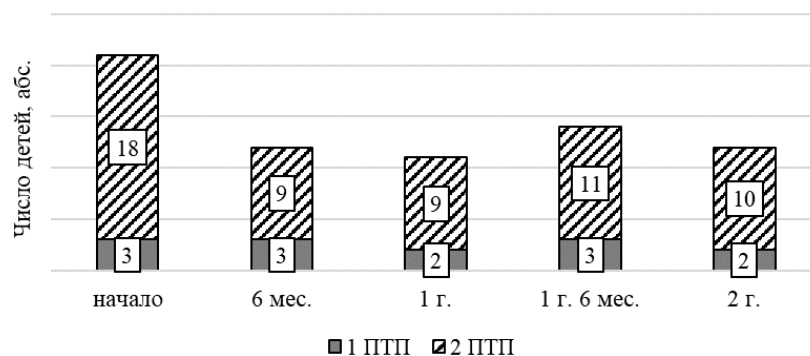


Рисунок 6 – Число детей в 1-й группе с положительной реакцией на пробу с АТР в динамике

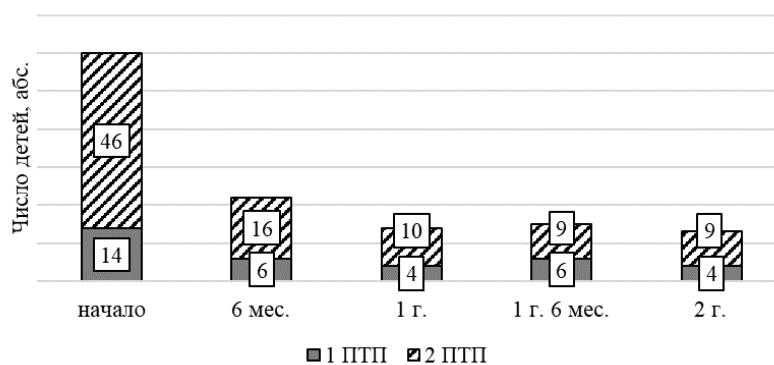


Рисунок 7 – Число детей во 2-й группе с положительной реакцией на пробу с АТР в динамике

Уменьшение числа детей с положительной кожной реакцией на введение аллергена через 2 года чаще наблюдали в группе детей без установленного контакта с больным ТБ вне зависимости от выбранного режима: на 10 и 37 пациентов при назначении 1 ПТП и 2 ПТП соответственно. Для детей с установленным контактом, наоборот, отмечена недостаточная эффективность стандартных режимов превентивной химиотерапии. Об этом свидетельствует разница в количестве пациентов с положительной реакцией на пробу с АТР на начало лечения и через 2 года. Больше число случаев развития активного ТБ пришлось на детей из 1-й группы по сравнению с детьми во 2-й группе: 18,2% против 5,9% ($p < 0,05$).

Анализ прямых затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

Затраты на превентивную фармакотерапию туберкулезной инфекции оказались сопоставимыми. На одного ребенка из 1-й группы в среднем затратили 1 810,44 руб., из 2-й

группы – 1 823,02 руб. Наибольший удельный вес в структуре затрат, в обеих группах, занимает двухкомпонентный режим – 3HZ. В случае отсутствия положительной динамики по результатам иммунодиагностики, назначали повторный курс превентивной химиотерапии. Назначение дополнительных курсов превентивной химиотерапии детям в 1-й группе влечет за собой увеличение затрат с 1 810,4 до 2 945,1 руб. Во 2-й группе расходы выросли с 1 823,02 до 2 908,5 руб.

Наибольшие затраты на медицинские услуги наблюдали при назначении режима с 1 ПТП. При использовании данного режима у детей из 1-й группы риска расходы в расчете на одного пациента составили 101 459,8 руб., что в почти в 5 раз превосходит аналогичный показатель во 2-й группе ($p < 0,05$). Наибольший удельный вес в структуре затрат занимает случай госпитализации пациента в стационар. Частота визитов к врачу была также выше для детей из 1-й группы, что не могло не отразиться на итоговой сумме затрат. При назначении схемы с 2 ПТП, длительностью 3-6 месяцев, достоверных различий в издержках между группами не выявлено.

Превентивная химиотерапия оказалась более затратной для детей с таким фактором риска, как установленный контакт с больным ТБ, в том числе с МЛУ возбудителя: 102 277,4 руб. (режим с 1 ПТП) и 101 018,9 руб. (режим с 2 ПТП). Для 1 ребенка из группы без установленного контакта расходы составили: 20 548,86 руб. (режим с 1 ПТП) и 98 439,48 руб. (режим с 2 ПТП).

Анализ прямых затрат на химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

Следующим шагом явилось определение затрат на фармакотерапию ТБ для 1 ребенка из групп риска. Стоимость лечения ребенка из 1-й группы, в случае развития ТБ после превентивной химиотерапии 1 ПТП составила 3627,3 руб. Аналогичными были затраты на химиотерапию 1 ребенка из 2-й группы. Затраты на фармакотерапию после превентивного лечения 2 ПТП составили: 11 178,57 руб. и 3627,3 руб. (в 1-й и 2-й группе соответственно). Стоимость терапии ТБ в 1-й группе получилась выше ($p < 0,05$), за счет необходимости назначения режима с ПТП второго ряда.

Сумма затрат на сопутствующие медицинские услуги, в случае лечения ТБ у ребенка из установленного контакта (1-я группа) оказалась выше, чем для ребенка с измененной чувствительностью к аллергенам (2-я группа): на 114 760,8 руб. – при монокомпонентном режиме ($p < 0,05$) и на 47 926,4 руб. – при двухкомпонентном режиме.

Таким образом, прямые медицинские затраты на химиотерапию ТБ на 1 пациента из групп риска, включающие стоимость фармакотерапии, диагностические исследования, визиты к врачу и госпитализацию, составили: при использовании режима превентивной химиотерапии с 1 ПТП

– 241 638,12 руб. (1-я группа) и 126 877,3 руб. (2-я группа); в случае назначения режима с 2 ПТП – 181 932,2 руб. (1-я группа) и 126 454,0 руб. (2-я группа).

На заключительном этапе вычисления затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции детей из групп риска суммировали расходы на предотвращение развития заболевания и на лечение развившегося ТБ. Назначение режима превентивной химиотерапии с 1 ПТП детям из установленного контакта с больным ТБ оказалось в 2,3 раза дороже ($p < 0,05$), чем назначение этого же режима детям без установленного контакта. Ведение пациентов из 1-й группы режимом с 2 ПТП также оказалось более дорогостоящим, по сравнению с детьми из 2-й группы (в 1,3 раза) (рисунок 8).

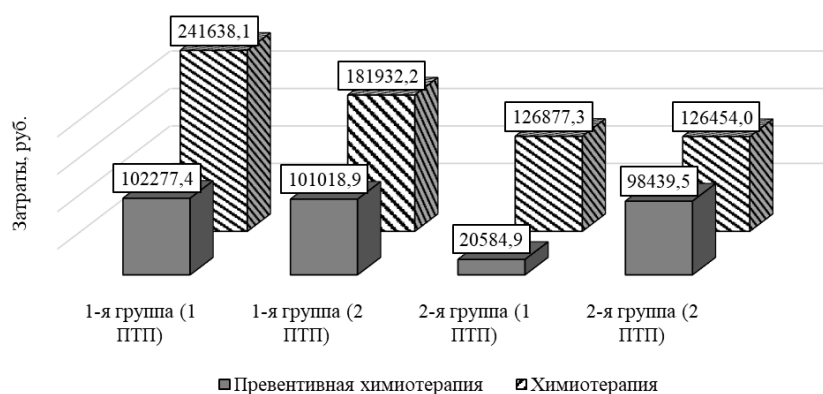


Рисунок 8 – Итоговая сумма всех затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, с учетом дополнительных расходов на лечение заболевания

Анализ эффективности затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

Превентивная химиотерапия 1 ребенка из установленного контакта с больным ТБ, вне зависимости от выбранного режима, с учетом клинической эффективности оказалась более дорогостоящей: в 2,8 раз при назначении 1 ПТП ($p < 0,05$) (CER=429 894,4 руб. – 1-я группа; CER=155 223,4 руб. – 2-я группа) и в 1,4 раза при применении 2 ПТП (CER=345 062,3 руб. – 1-я группа; CER=241 820,9 руб. – 2-я группа), по сравнению с аналогичными показателями у детей группы без установленного контакта с больным ТБ.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности показал стабильность коэффициента «затраты-эффективность» в группах сравнения при изменении стоимости госпитализации и подтвердил выводы о высоких затратах на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции 1 ребенка из установленного контакта с больным ТБ (1-я группа) по сравнению с ребенком без установленного контакта (2-я группа).

ВЫВОДЫ

1. Российский фармацевтический рынок противотуберкулезных препаратов 2015-2019 гг. представлен широким ассортиментом товарных позиций. В 2019 г. в обращении находились 658 препаратов, в сравнении с 2015 г. прирост составил 28,27%. Отмечено увеличение номенклатуры препаратов для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на 87 позиций с учетом всех лекарственных форм и дозировок. Вектор производства с каждым годом смещался в пользу отечественных производителей и в 2019 году 57,45% ассортимента противотуберкулезных препаратов производили в России. Среди зарегистрированных препаратов для профилактики и лечения туберкулезной инфекции отсутствовали лекарственные формы и дозировки, рекомендованные к применению в педиатрии.
2. В структуре противотуберкулезных препаратов, закупаемых Смоленским регионом, были представлены все группы, рекомендованные к назначению в РФ. Состав приобретаемых лекарственных препаратов для этиотропной фармакотерапии менялся согласно обновленным требованиям Федерального законодательства. После 2015 г. из закупок исключили несколько представителей группы фторхинолонов – ломефлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин. Наибольший удельный вес в объеме закупок заняли противотуберкулезные препараты резервных рядов (бедаквилин, теризидон, циклосерин, капреомицин, линезолид, аминосалициловая кислота), а также комбинации противотуберкулезных препаратов в фиксированных дозах. Наименее ресурсоемкими препаратами оказались: изониазид, амикацин, канамицин.
3. Состав врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, в целом, соответствовал рекомендациям, действующим в России. Превентивное лечение в подавляющем большинстве случаев проводили режимом с 2 противотуберкулезными препаратами первого ряда (изониазид и пиразинамид): 1-я группа – 90,9%, 2-я группа – 60,4%. Монотерапию изониазидом чаще назначали детям из 2-й группы (без установленного контакта с больным туберкулезом). Выбор схемы превентивной химиотерапии происходил без учета спектра чувствительности возбудителя в очаге заражения. Неэффективность стандартных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции потребовала назначения повторных курсов профилактического лечения у 27,3% детей 1-й группы и у 24,8% детей 2-й группы. Активный туберкулез развился у 18,2% детей 1-й группы и 5,9% детей 2-й группы.
4. Прямые медицинские затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции одного ребенка из очага туберкулезной инфекции (затраты на фармакотерапию, диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализацию) были выше, чем для ребенка без установленного контакта. Необходимость назначения дополнительного курса превентивной химиотерапии повлекла за собой увеличение затрат на фармакотерапию до 2 945,1 руб. в 1-й группе и до 2 908,5

руб. во 2-й группе. Наибольшую разницу по сумме затрат на медицинские услуги для одного пациента наблюдали при назначении режима с одним изониазидом детям из установленного контакта с больным туберкулезом – 101 459,8 руб., что почти в 5 раз превосходит аналогичный показатель у пациентов без установленного контакта. Наибольший удельный вес в структуре затрат занимал случай госпитализации пациента в стационар – 216 561,32 руб. Общая сумма всех расходов на профилактику туберкулеза у 1 ребенка в группах риска составила: 203 296,3 руб. и 119 024,4 руб. для 1-й и 2-й группы, соответственно.

5. Детям из 1-й группы в 90% случаев назначали третий режим химиотерапии и в 10% – четвертый режим (при лекарственно-устойчивом ТБ). Среднее значение затрат – 14 805,9 руб. Во 2-й группе всем детям рекомендовали третий режим ХТ – 100%. Расходы на 1 пациента составили – 7254,6 руб. Сумма затрат на сопутствующие медицинские услуги, в случае лечения ТБ у ребенка из установленного контакта (1-я группа) оказалась выше, чем для ребенка с измененной чувствительностью к аллергенам (2-я группа): на 114 760,8 руб. – на монокомпонентном режиме и на 47 926,4 руб. – при двухкомпонентном режиме. Общие расходы на химиотерапию туберкулеза на 1 пациента из групп риска составили: 1-я группа – 423 570,3 руб., 2-я группа – 253 331,3 руб. Назначение режима превентивной химиотерапии с одним противотуберкулезным препаратом детям из установленного контакта с источником инфекции обошлось системе здравоохранения в 1,7 раза дороже, чем назначение этого же режима детям без установленного контакта. Общие затраты (превентивная химиотерапия и химиотерапия ТБ) на 1 ребенка из 1-й группы составили – 626 866,6 руб., из 2-й группы – 372 355,6 руб. (в 1,7 раз).

6. Превентивная химиотерапия 1 ребенка из установленного контакта, вне зависимости от выбранного режима, с учетом клинической эффективности оказалась более дорогостоящей: в 2,8 раз при назначении монотерапии изониазидом и в 1,4 раза при применении комбинации изониазида и пиразинамида, по сравнению с аналогичными показателями у детей группы без установленного контакта. Коэффициент «затраты-эффективность» для пациента из 1-й группы составил: 429 894,4 руб. при режиме с одним препаратом и 345 062,3 руб. при режиме с двумя препаратами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из контакта по туберкулезу рекомендуются режимы, включающие два противотуберкулезных препарата первого ряда. Для профилактики заболевания у детей без установленного контакта одинаково эффективно использование одно- и двухкомпонентных режимов.

2. При выборе противотуберкулезных препаратов для превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта следует учитывать чувствительность микобактерий туберкулеза у источника инфекции.

3. Результаты фармакоэкономического анализа, показавшие низкую эффективность стандартных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из эпидемических очагов по туберкулезу, рекомендуется использовать при разработке методических рекомендаций по оптимизации режимов и схем профилактики туберкулеза.
4. Анализ ассортимента противотуберкулезных препаратов на фармацевтическом рынке России показал недостаточное количество рекомендованных к применению у детей лекарственных форм. Разработка отечественных противотуберкулезных препаратов для педиатрической практики в специальных лекарственных формах и дозировках, повысит эффективность профилактических и лечебных мероприятий по борьбе с туберкулезом у детей.
5. Теоретические и практические материалы проведенного исследования по анализу структуры фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов, фармакоэпидемиологическому и фармакоэкономическому анализу применения различных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей рекомендуется использовать в курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров, инфекционистов, клинических фармакологов и других специалистов, работающих в области фтизиатрии и имеющих отношение к применению противотуберкулезных препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Усачева, Н.Э.** Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов / **Усачева Н.Э.** [и др.] // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 245-254.
2. Павлюченкова, Н.А. Оценка динамики основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в пенитенциарном секторе Смоленской области / Павлюченкова Н.А. [и др.] // Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7-8 сентября 2020 года. – 2020. – С. 175-176.
3. Мякишева, Т.В. Оценка эффективности превентивной химиотерапии детей из очагов туберкулезной инфекции / Мякишева Т.В., Новиков В.Е., **Усачева Н.Э.** // Туберкулез и социально-значимые заболевания. Материалы VIII Ежегодной конференции московских фтизиатров. – 2021. – № 1. – С. 74-75.
4. **Усачева, Н.Э.** Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции среди детского населения / **Усачева Н.Э.** [и др.] // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 94-100.
5. **Усачева, Н.Э.** Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей / **Усачева Н.Э.,** Мякишева Т.В., Новиков В.Е. // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 101-106. .

6. Павлюченкова, Н.А. Сравнительный анализ национальных фармацевтических рынков современных лекарственных препаратов для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя России и Центральной Азии / Павлюченкова Н.А., **Усачева Н.Э.** // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 141- 152.
7. **Усачева, Н.Э.** Эффективность превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом: фармакоэкономические аспекты / **Усачева Н.Э.**, Новиков В.Е., Мякишева Т.В. // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 57-61.
8. Новиков В.Е. Фармакоэкономические аспекты химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом / Новиков В.Е. [и др.] // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 229-235.
9. Новиков, В.Е. Фармакоэпидемиологический анализ превентивной химиотерапии детей из очагов туберкулезной инфекции / Новиков В.Е. [и др.]. // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2021. – Т. 84, № 4. – С. 19-23. [Scopus].
10. Novikov, V.E. Modern approaches to pharmacotherapy of tuberculosis infection in children / Novikov V.E, **Usacheva N.E**, Myakisheva T.V // **Research Results in Pharmacology.** – 2021.– 7(4): 47–53. [Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТХ – анатомо-терапевтическая химическая классификация

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛФ – лекарственная форма

МБТ – микобактерия туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МНН – международное непатентованное наименование

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

ПТП – противотуберкулезные препараты

РФ – Российская Федерация

ТБ – туберкулез

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость