

На правах рукописи



Иванова Дария Дмитриевна

**Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ применения
антибактериальных препаратов, обладающих активностью в отношении
полirezистентных возбудителей**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва - 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лазарева Наталья Борисовна

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой

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

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» ноября 2025 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Множественная лекарственная устойчивость входит в тройку основных угроз для общественного здравоохранения в мире и обычно вызывается чрезмерным применением или ненадлежащим назначением противомикробных препаратов, а также быстрыми темпами развития механизмов устойчивости патогенов [Ramsamy Y. et al., 2018]. Ежегодно регистрируется более 700 тыс. смертей по причине инфекций, вызванных резистентными к лечению возбудителями. При сохранении существующей динамики прогнозируется, что к 2050 году количество ежегодных смертей вследствие инфекционных заболеваний, вызванных резистентными к лечению возбудителями, возрастет до 10 млн., а глобальные экономические потери за период 2015-2050 года могут составить более 100 трлн. долл. [Серпик В. Г., Ягудина Р. И., 2017].

Американское общество инфекционных заболеваний выделило несколько устойчивых к антибиотикам бактерий и обозначило их как «патогены группы ESKAPE», обладающие особыми свойствами в отношении резистентности к основным классам антибиотиков. В группу патогенов ESKAPE входят несколько возбудителей бактериальных инфекций: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые виды *Enterobacter*. Патогены ESKAPE занимают главенствующую роль в развитии нозокомиальной инфекции во всем мире [Ramsamy Y. et al., 2018; Pendleton J. N. et al., 2013; Miller W. R., Arias C. A., 2024].

Нозокомиальные инфекции, также известные как внутрибольничные инфекции, представляют собой серьезную проблему в клинической практике, они ассоциируются с неблагоприятными исходами и значительными расходами системы здравоохранения. Рост числа микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью усложняет лечение этих инфекций и требует использования эффективных антибактериальных стратегий [Программа SKAT, 2018; Luyt C. E. et al., 2014].

Антимикробные препараты (АМП) относятся к одной из наиболее часто используемых групп лекарственных средств в стационарах, составляя до 70% всех медикаментозных назначений. При этом они также являются одним из самых дорогостоящих классов препаратов: затраты на их приобретение достигают 25-50% от общего бюджета, выделяемого многопрофильными стационарами на закупку медикаментов. В связи с высокой стоимостью современных антимикробных препаратов, оценка их экономической эффективности становится критически важным аспектом при внедрении в клиническую практику. Это напрямую влияет на возможность возмещения расходов и принятие решений о включении таких препаратов в перечни финансируемых лекарственных средств [Программа SKAT, 2018].

Нозокомиальные инфекции и резистентность патогенов к антибиотикам представляют собой серьезную проблему для систем здравоохранения, имеющую значительные эпидемиологические и экономические последствия. Решение этих проблем требует многогранного подхода, включающего усиленный эпиднадзор, инвестиции в инфраструктуру здравоохранения и внедрение эффективных стратегий профилактики и контроля. Приоритет этих усилий, особенно в условиях ограниченных ресурсов, может позволить улучшить состояние пациентов и снизить бремя нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности во всем мире [Быков А. О., и др., 2023; Weiner-Lastinger L. M., et al., 2020].

Микробиологический мониторинг, фармакоэпидемиология потребления антибактериальных препаратов (АБП) и экономические затраты на уровне медицинской организации взаимосвязаны и должны анализироваться специалистами непрерывно для определения наиболее оптимальных режимов антибактериальной терапии не только с точки зрения получения положительных исходов для пациентов, но и учитывать риски развития антибиотикорезистентности и экономическую составляющую дорогостоящего лечения [Weiner-Lastinger L. M., et al., 2020].

Наиболее экономически эффективные медицинские технологии для конкретной группы пациентов могут быть определены путём проведения фармакоэкономических исследований, оценивающих конкретные препараты или схемы лечения. Фармакоэкономический анализ позволяет повысить качество лечения с оптимальным коэффициентом «затраты—эффективность» или «затраты—польза» для рационального использования ресурсов здравоохранения [Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г., 2018].

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения данного диссертационного исследования стала глобальная проблема развития антибиотикорезистентности госпитальных штаммов бактерий и связанная с этим сложность назначения адекватной и экономически эффективной антибактериальной терапии. В литературе крайне ограничены данные об экономической составляющей применения антибактериальной терапии среди пациентов с нозокомиальной инфекцией.

Важным аспектом оценки рациональности назначения антибактериальной терапии является непрерывный микробиологический мониторинг в сочетании с фармакоэпидемиологическими и клиничко-экономическими составляющими на уровне отдельно взятой медицинской организации. Учитывая стремительный рост антибиотикорезистентности патогенов, возрастающей, в связи с этим, неэффективности антибиотиков, а также учитывая значительные государственные расходы на антибактериальную терапию роль фармакоэкономического анализа возрастает многократно.

Таким образом, применение сочетания фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики в анализе антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций может помочь специалистам здравоохранения принимать сложные решения в клинической практике, учитывая множество аспектов и факторов на основании полученных данных.

Цель исследования и задачи исследования

Цель исследования: разработка фармакоэкономического подхода к оптимизации антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных патогенами группы ESKAPE, на основании фармакоэпидемиологического и микробиологического анализа данных реальной клинической практики.

Для достижения данной цели были установлены следующие задачи:

- 1) Провести анализ объемов и динамики потребления АБП (код Анатомо-терапевтическо-химической группы (АТХ-группы): J01 – «Антибактериальные препараты для системного назначения») в Российской Федерации (РФ) за десятилетний период в госпитальном, розничном и льготном сегментах системы обращения лекарственных средств.
- 2) Провести фармакоэпидемиологический анализ современных АБП, применение которых показано для лечения инфекций, вызванных патогенами группы ESKAPE.
- 3) Установить этиологическую структуру нозокомиальных инфекций и определить показатели антибиотикорезистентности патогенов группы ESKAPE.
- 4) Провести фармакоэпидемиологический анализ реальной клинической практики назначения антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальной инфекцией, госпитализированных в многопрофильный стационар г. Москвы.
- 5) На основании полученных микробиологических и фармакоэпидемиологических данных провести фармакоэкономическое исследование, включающее анализ затрат, ассоциированных с патогенами группы ESKAPE, а также анализ «затраты-эффективность» для используемых антимикробных препаратов в терапии нозокомиальной пневмонии (НП).

Научная новизна работы

Впервые было проведено фармакоэпидемиологическое исследование потребления АБП для системного назначения в РФ за тринадцатилетний период (с 2008 по 2020 гг.) и подробно проанализировано потребление АБП для системного назначения в условиях реальной клинической практики в ОРИТ многопрофильного стационара г. Москвы, а полученные данные соотнесены с результатами проведенных микробиологических исследований, с определением антибиотикорезистентности патогенов.

На основании данных реальной клинической практики применения АБП в терапии нозокомиальных инфекций многопрофильного стационара проведен фармакоэкономический анализ затрат, ассоциированных с патогенами группы ESKAPE, и анализ «затраты-

эффективность» для различных режимов эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии пациентов с НП.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов в РФ позволил определить объемы и динамику потребления за период с 2008 по 2020 гг. и сделать выводы об увеличении доли назначения новых препаратов, обладающих активностью против полирезистентных патогенов группы ESKAPE.
2. Полученные результаты позволили оценить этиологическую структуру нозокомиальных инфекций, определить показатели антибиотикорезистентности патогенов группы ESKAPE, а также выявить наиболее распространенных патогенов, вызывающих тяжелые нозокомиальных инфекции.
3. Подробный анализ использования антибактериальных препаратов в ОРИТ, в многопрофильном стационаре, позволил определить высокие уровни потребления таких препаратов как меропенем, тигециклин, полимиксин В, ампициллин/сульбактам.
4. Результаты анализа затрат, ассоциированных с патогенами группы ESKAPE, которые составляют порядка 70% от общей суммы тарифа ОМС на оказание медицинской помощи пациентам в ОРИТ, указывают на необходимость оптимизации расходов медицинских организаций и постоянного микробиологического мониторинга.
5. Полученные результаты фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» режимов антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии, как одного из самых распространенных и тяжелых осложнений пациентов ОРИТ многопрофильного стационара г. Москвы, помогают оптимизировать выбор антибактериальной терапии с учетом клинико-экономической эффективности.

Методология и методы исследования

В данном диссертационном исследовании был проведен ряд ретроспективных анализов. Проведен фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов в РФ за период в 13 лет (с 2008 по 2020 гг.), в госпитальном, льготном и розничном секторах системы обращения лекарственных средств. Фармакоэпидемиология отдельных десяти препаратов, активных против полирезистентных возбудителей группы ESKAPE, была изучена также в разрезе двух Федеральных округов России. Проведен анализ потребления антибактериальных препаратов в условиях реальной клинической практики многопрофильного стационара среди пациентов с нозокомиальной инфекцией. Оценка потребления препаратов была проведена на основании АТС/DDD-методологии, рекомендованной ВОЗ, были выделены сегменты DU-90% и DU-10%, согласно методологии DU-90% (Drug Utilization – 90%, анализ

потребления препаратов – 90%). Также был проведен частотный анализ назначения антибактериальных препаратов в условиях стационара, включая назначения в ОРИТ.

Были проанализированы 1422 результата микробиологических исследований, выполненных для отобранных 226 пациентов с идентифицированными патогенами группы ESKAPE. У выделенных 1150 штаммов бактерий из различных биосубстратов больных изучена антибиотикорезистентность с применением критериев по определению чувствительности к антимикробным препаратам согласно методическим рекомендациям EUCAST. Учитывая полученные результаты, проведена клинико-экономическая оценка, в рамках которой были рассчитаны прямые медицинские затраты, ассоциированные с патогенами ESKAPE, проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» режимов эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии НП.

Данное диссертационное исследование было проведено с использованием анонимизированных выписных эпикризов пациентов и результатов микробиологических исследований, закодированных под определенными идентификационными номерами. Ретроспективный дизайн исследования без какого-либо вмешательства со стороны исследователя не предполагало одобрение локальным этическим комитетом.

Положения, выносимые на защиту

1. Динамика потребления антибактериальных препаратов, предназначенных для лечения инфекций, вызванных патогенами группы ESKAPE, характеризуется значительным приростом как в натуральном, так и стоимостном выражении.
2. В этиологической структуре нозокомиальных инфекций многопрофильного стационара преобладают резистентные к нескольким классам АБП грамотрицательные патогены из группы ESKAPE - *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*.
3. Максимальной интенсивностью потребления при нозокомиальных инфекциях характеризуются меропенем, полимиксин В, тигециклин, амикацин и ампициллин/сульбактам.
4. Фармакоэкономическими преимуществами при проведении эмпирической терапии нозокомиальных инфекций обладают эртапенем, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон; при проведении целенаправленной терапии – ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, цефтриаксон, амикацин, и цефепим/сульбактам.

Связь диссертации с основными научными темами

Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тема

исследования была утверждена на заседании Межфакультетского ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (протокол №1 от 25.01.2019).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена репрезентативным объемом выборки данных. Обработка полученных результатов была произведена на основании методологии статистического анализа медико-биологических исследований. Полученные выводы и практические рекомендации отвечают поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

Результаты исследования были представлены и обсуждены на XXIII Международном конгрессе Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) 26-28 мая 2021, на VII Всероссийском Конгрессе «Вотчаловские чтения», 20 мая 2021, в г. Москве, на XIII Азиатской конференции международного сообщества по фармакоэпидемиологии, под организацией Профессионального общества исследований экономики и результатов здравоохранения (ISPOR) 15-17 октября 2021 в г. Сеул, Корея, а также 17 сентября 2024 в г. Санкт-Петербурге на XIX Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия», 20 ноября 2024, на I Международной конференции «Инновационные лекарственные средства: от молекулы до пациента» и 28-29 ноября 2024 на XII Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2024)» в г. Москве.

Апробация диссертационного исследования состоялась 06 мая 2025 г. на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор являлся основным исполнителем работы на всех этапах: определение направления исследования, анализ научной литературы, отбор медицинской документации для исследования, создания базы данных и её последующий подробный анализ. На основе полученных данных автор самостоятельно провел статистическую обработку, сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) по следующим пунктам: пункту 18 – «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний», пункту 19 – «Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по теме диссертационного исследования; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 - зарубежной конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 104 работы, из них на русском языке 44 источника и 60 - на английском языке. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 39 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Анализ антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE»

В рамках отбора АБП - объектов для подробного анализа в данном диссертационном исследовании был проведен анализ крупных баз данных медицинских публикаций, а также актуальных инструкций по медицинскому применению препаратов группы под кодом анатомо-терапевтическо-химической классификации ВОЗ – J01 «Антибактериальные препараты для системного назначения» с целью определения объектов исследования. Критериями отбора стали следующие составляющие: препараты имеют доказанную клиническую эффективность в отношении патогенов группы ESKAPE, и исходя из анализа данных, представленных в открытых ресурсах (ClinicalTrials.gov, Medline, Cohranelibrary, Государственный реестр лекарственных

средств, E-LIBRARY и др.), были зарегистрированы и выведены на российский рынок после 2008 г., что предполагает наибольшую чувствительность и низкий уровень антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов.

Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов

В рамках фармакоэпидемиологического анализа была изучена динамика потребления препаратов группы J01 «Антибактериальные препараты для системного назначения» за период 2008–2020 гг. в РФ, с использованием официальных данных из системы государственных закупок и базы данных аналитической компании IQVIA Holdings Inc. Аналитические данные были изучены в разрезе трех секторов системы обращения лекарственных средств: в госпитальном, льготном и коммерческом. Детально были проанализированы два федеральных округа РФ, Центральный Федеральный округ (ЦФО) и Северо-Западный Федеральный округ (СЗФО) на предмет особенностей потребления АБП.

В рамках проведения фармакоэпидемиологического анализа АБП для системного назначения, активных против патогенов группы «ESKAPE», была изучена динамика государственных закупок за 2009-2020 гг. Проанализированы данные о государственных закупках больничными медицинскими организациями, размещенные на официальном сайте единой информационной системы в сфере закупок в период с 01.01.2008 по 31.12.2020 включительно.

Методология проведения фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в условиях реальной клинической практики

Прикладное ретроспективное исследование медицинской документации пациентов проводилось в течение 2019-2022 гг. на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Объект исследования – реальная практика применения АБП среди пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»). Были отобраны для анализа данные пациентов, поступивших в стационар в период с 15.11.2019 по 29.03.2021. Изучена фармакоэпидемиология эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии. Изучена эпидемиология и резистентность к АБП возбудителей инфекций с помощью анализа результатов микробиологических исследований пациентов. Проведено фармакоэкономическое исследование – анализ прямых медицинских затрат, анализ «затраты-эффективность», а также клинико-экономическая оценка затрат, ассоциированных с патогенами группы «ESKAPE». В качестве единиц изучения использовались выписные и посмертные эпикризы (стационарная

карта больного, форма 003/у), результаты клинико-микробиологических исследований пациентов ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». Критерии отбора медицинской документации для анализа:

1. Идентификация патогенов группы «ESKAPE» по результатам микробиологического исследования.
2. Наличие данных о проведенной антибактериальной терапии в условиях стационара.

В анализ данных пациентов включались микробиологические исследования с определением чувствительности к АМП трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, абдоминальной жидкости, кожи и других локализаций - при условии выделения этиологически значимых бактерий при концентрации 10^{*4} КОЕ/мл и более, микробиологические исследования мочи - при условии выделения бактерий при концентрации 10^{*5} КОЕ/мл и более, а также исследования по выявлению патогенов в крови.

Для каждого выявленного возбудителя инфекций был выполнен анализ на чувствительность к АБП, с распределением согласно методологии EUCAST, 2019, где «R» - resistant (eng), т.е. устойчивый/резистентный к определенным АБП, «I» - susceptible, increased exposure (eng), т.е. чувствителен при увеличенной экспозиции и «S» - susceptible (eng), т.е. чувствителен к определенным АБП. Проведена клинико-эпидемиологическая оценка пациентов, включенных в анализ микробиологических исследований.

Для данного исследования была разработана специальная индивидуальная регистрационная карта, в которой фиксировались следующие характеристики пациентов: демография (пол, возраст), данные по наличию или отсутствию сопутствующих заболеваний, диагноз при поступлении, диагноз клинический, осложнения, исходы, длительность госпитализации, время пребывания в ОРИТ/ОАР, проведение ИВЛ, количество проведенных микробиологических исследований, выявленные патогены и антибиотикограммы, эмпирическая и этиотропная антибактериальная терапия (Международные непатентованные наименования (МНН), дозировки, длительность приема, пути введения, смены терапии и др.), а также коды услуг, отображающих тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках программы ОМС за соответствующий период госпитализации. Также все проанализированные случаи инфекций были стратифицированы с учетом риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза, на основании клинических рекомендаций программы СКАТ, 2018.

Фармакоэпидемиологическое исследование потребления АБП было проведено на основании данных фактического потребления АБП. Изучена структура и особенности врачебных назначений препаратов группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия»,

парентерального пути введения. Проведены частотный анализ, оценка потребления АБП с использованием рекомендованной ВОЗ АТC/DDD-методологии. Также были выделены сегменты потребления препаратов согласно методологии DU-90% (Drug Utilization – 90%, анализ потребления препаратов – 90%). С помощью установленных ВОЗ DDD и полученных данных в ходе исследования были рассчитаны DDDs, DDD/100 койко-дней, для оценки фактического потребления препаратов.

Проведена клинико-экономическая оценка прямых медицинских затрат, ассоциированных с патогенами группы «ESKAPE», и сравнительное фармакоэкономическое исследование применения антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии – анализ прямых медицинских затрат, анализ «затраты-эффективность».

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью Microsoft Excel для Microsoft 365 MSO версия 2018 и программы STATISTICA 13.5. Для статистической обработки использовались методы непараметрической статистики. Для количественных признаков были рассчитаны средняя арифметическая, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, мода, при необходимости. В случае отсутствия нормального распределения значений использовались медиана и интерквартильный размах. Для определения достоверности различий использовали непарный t-критерий Стьюдента. Гипотеза о нормальном распределении данных была проверена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты анализа антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE»

В рамках изучения АБП группы J01, для более подробного фармакоэпидемиологического анализа было отобрано десять АБП, разрешенных к применению на территории РФ после 2008 г., что предполагает наибольшую возможную эффективность против полирезистентных возбудителей инфекционных заболеваний. Для отобранных АБП зафиксирована клиническая эффективность в опубликованных результатах завершенных клинических исследований, а также, на основании анализа актуальных инструкций по медицинскому применению, отобранные АБП - активны в отношении патогенов группы «ESKAPE»: пиперациллин/тазобактам, даптомицин, тигециклин, цефтаролина фосамил, телаванцин, далбаванцин, цефтазидим/авибактам, цефотаксим/сульбактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам.

Результаты фармакоэпидемиологического анализа антибактериальных препаратов для системного назначения в РФ

В течение анализируемого периода с 2008 по 2020 гг., годовые объемы потребления АБП группы J01 колебались в пределах от 300 до 400 млн упаковок. А в стоимостном выражении у данной группы наблюдалась тенденция стабильного роста. Ежегодное потребление АБП группы АТХ J01 в РФ в среднем за анализируемый период составило 356 млн упаковок, что эквивалентно 38 млрд руб. в стоимостных показателях (Рисунок 1, Рисунок 2).



Рисунок 1 - Динамика потребления препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. в натуральном выражении



Рисунок 2 - Динамика потребления препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. в стоимостном выражении

С 2012 года у группы J «Противомикробные препараты для системного использования» в госпитальном секторе наблюдается положительная динамика, кроме того, данная группа

является лидером госпитальных закупок в РФ. Так и объемы финансирования госпитальных закупок препаратов группы АТХ-группы J01 в стоимостном выражении с 2008 года значительно возросли. Однако, динамика потребления J01 в госпитальном секторе в анализируемый период, в натуральных показателях, продемонстрировала тенденцию снижения. В 2020 г. на закупки данной группы в РФ было потрачено более 28 млрд руб. Резкий рост спроса и большие объемы госпитальных закупок препаратов АТХ-группы J01 в 2020 году возникли на фоне влияния пандемии COVID-19 (рост госпитализаций и спроса на антибактериальную терапию, значительное увеличение стоимости некоторых АБП). В 2020 г. стоимость выросла на 82,4%, в сравнении с 2019 г., при росте объема всего на 11,9%, что указывает на изменение структуры госпитальных закупок J01 в сторону более дорогих препаратов. Более подробно фармакоэпидемиологический анализ АБП АТХ-группы J01 в разрезе трех секторов системы обращения лекарственных средств (госпитальном, льготном и розничном) представлен в полном тексте диссертации.

Результаты фармакоэпидемиологического анализа антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE»

Проведен подробный фармакоэпидемиологический анализ потребления относительно новых АБП, обладающих активностью против патогенов группы «ESKAPE»: пиперациллин/тазобактам, даптомицин, тигециклин, цефтаролина фосамил, телаванцин, далбаванцин, цефтазидим/авибактам, цефотаксим/сульбактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам. Суммарно, доля госпитальных закупок АБП, активных против патогенов группы «ESKAPE», росла с каждым годом – так в 2009 г. начали закупать пиперациллин/тазобактам, но всего 474 упак., а с 2010 г. данного препарата государством было закуплено более 44 тыс. упак., и также за счет появления на российском рынке даптомицина и тигециклина, доля выбранной группы АБП составила уже около 1% от всех государственных закупок ЛП J01 в 2010 г. (Рисунок 3).

В 2019 году сумма закупок ЛП, активных против ESKAPE, в денежном выражении составила уже около 1,5 млрд руб., в то время как на общее количество госпитальных закупок ЛП J01 пришлось порядка 15,6 млрд руб. Таким образом, на долю выбранной для анализа группы АБП в 2019 г. пришлось уже около 9% государственных средств, а в 2020 году – 16% потраченных на закупку ЛП J01. При этом объемы госпитального потребления относительно новых АБП, активных против ESKAPE, в натуральных показателях выросли за счет увеличения доли тигециклина, пиперациллина/тазобактама, цефотаксима/сульбактама и цефепима/сульбактама. А прирост ежегодных затрат на госзакупку определялся изменениями в структуре за счет увеличения доли тигециклина, цефотаксима/сульбактама

цефепима/сульбактама, и цефтазидима/авибактама, как препарата с наиболее высокой стоимостью – порядка 95.000 руб за одну упаковку.

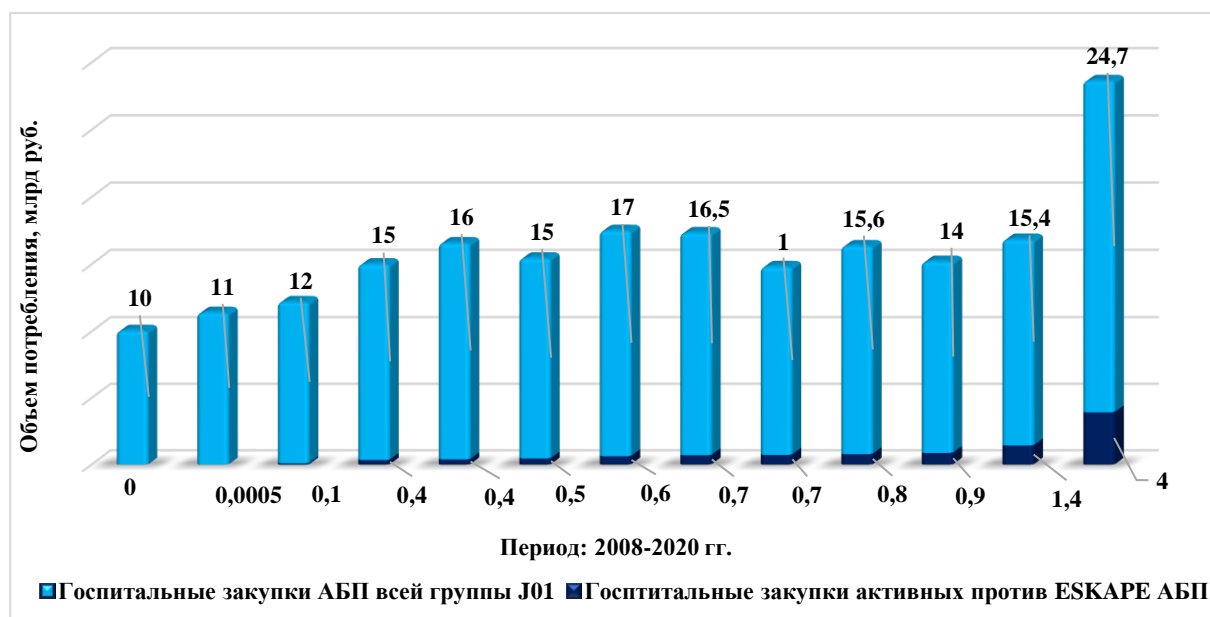


Рисунок 3 - Сравнение динамики объемов потребления препаратов группы J01 и АБП, активных против ESKAPE, за 2008-2020 гг. в госпитальном сегменте РФ

Более подробно фармакоэпидемиологический анализ каждого АБП, а также особенности потребления данных препаратов в ЦФО и СЗФО представлены в полном тексте диссертации.

Клинико-эпидемиологическая оценка пациентов, включенных в анализ микробиологических исследований

При проведении исследования было отобрано 226 случаев среди пациентов с микробиологически выявленными возбудителями группы ESKAPE, с развитием инфекционного заболевания и госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» в г. Москве в период с 05.11.2019 по 29.03.2021. Средний возраст отобранных пациентов составил $61,3 \pm 18,5$ лет. Более половины больных были мужчинами - 62,4% ($n=141$) и 37,6% ($n=85$) пришлось на женщин, соотношение мужчин и женщин статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$). Средний возраст больных с развитием инфекционного заболевания составил $57,0 \pm 18,1$ лет для мужчин и $68,2 \pm 17,0$ для женщин. У большинства больных были зафиксированы различные хронические заболевания – 82,3% ($n=186$) пациентов. Установлено, что у абсолютного большинства госпитализированных пациентов было зафиксировано множество осложнений, и лишь у трех пациентов (1,3%) каких-либо осложнений во время пребывания в стационаре не было зафиксировано. Осложнения в большинстве случаев носили тяжелый характер и были достаточно многочисленными. Наиболее частым осложнением оказалась нозокомиальная пневмония (НП) – она была диагностирована в 63% ($n=142$) случаев. В среднем пациенты пребывали в стационаре $23 \pm 16,6$ дней, в ОРИТ - $17 \pm$

15,2 дней. В 54% (n=122) случаях был зафиксирован положительный исход – «выписка», в 46% (n=104) случаях – «смерть».

Клинико-микробиологическая оценка возбудителей инфекций ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Так как микробиологическая оценка играет ключевую роль в обосновании назначения этиотропной терапии нозокомиальных инфекций, для анализируемой выборки пациентов в размере 226 случаев было выполнено 1422 микробиологических исследований. В среднем для каждого пациента было выполнено $6 \pm 6,7$ шт, (Me = 4 шт, Mo = 2 шт, 95% ДИ 6,18-7,44).

Всего было выделено 1150 штаммов бактерий из различных биосубстратов: из легких – 41%, из крови – 19% (включая катетеры центральной вены), из мочи – 17 % (включая катетеры мочи). Намного реже патогены были выделены из следующих биосубстратов: из ран – около 7%, из абдоминальной жидкости – 6%, спинномозговой жидкости – 2%, желчи – 3%, из гноя – 2%, из абсцесса – 2% и др. Самым распространённым патогеном, обнаруживаемом среди отобранных для исследования пациентов многопрофильного стационара, оказалась *K. pneumoniae* (23%). Также наиболее часто выделяемыми патогенами оказались *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, в 14% и 11% случаев соответственно (Рисунок 4). Наиболее часто обнаруживалась нозокомиальная ко-инфекция патогенами *K. pneumoniae* и *A. baumannii* – в 12,5% случаев, и *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* – 10,2%.

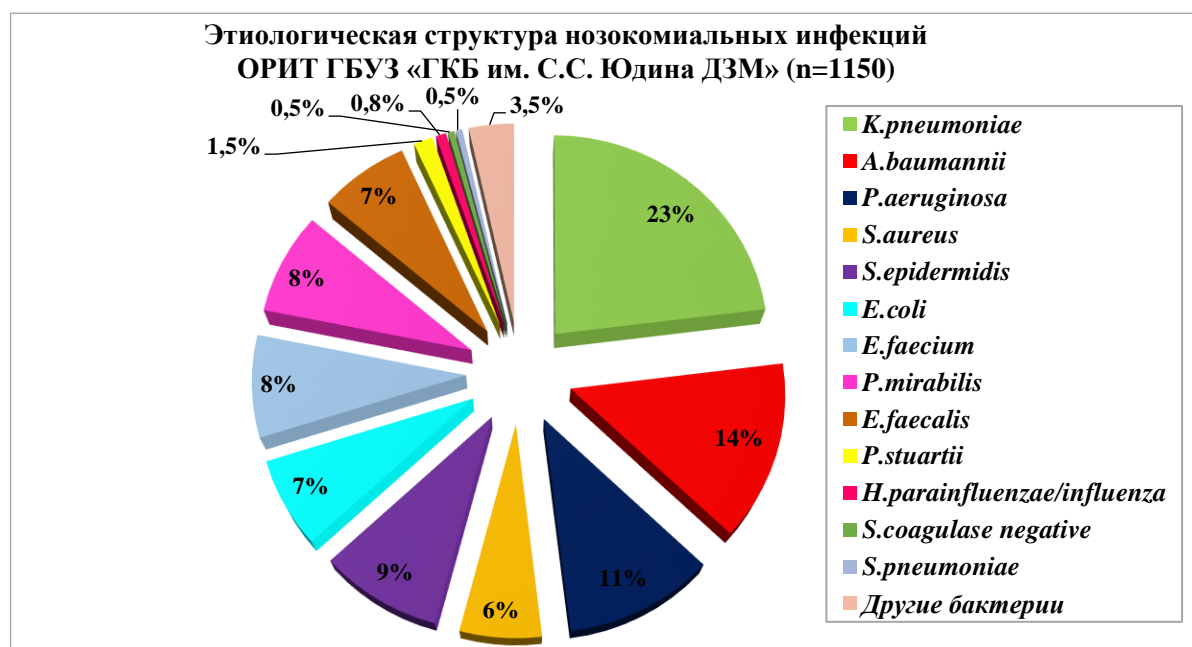


Рисунок 4 – Этиологическая структура нозокомиальных инфекций ОРИТ ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Все обнаруженные патогены обладали устойчивостью хотя бы к одному классу АБП. Зафиксирован высокий уровень выявления резистентных штаммов грамотрицательных

микроорганизмов. Выявленный *A. baumannii* оказался лидером по устойчивости к воздействию как цефалоспоринов, так и карбапенемов (резистентность свыше 90%). Большинство выделенных штаммов *K. pneumoniae* также оказались устойчивыми к воздействию карбапенемов, цефалоспоринов и пенициллинов. Выявленные штаммы *P. aeruginosa* обладали устойчивостью как минимум к одному классу АБП (Рисунок 5).

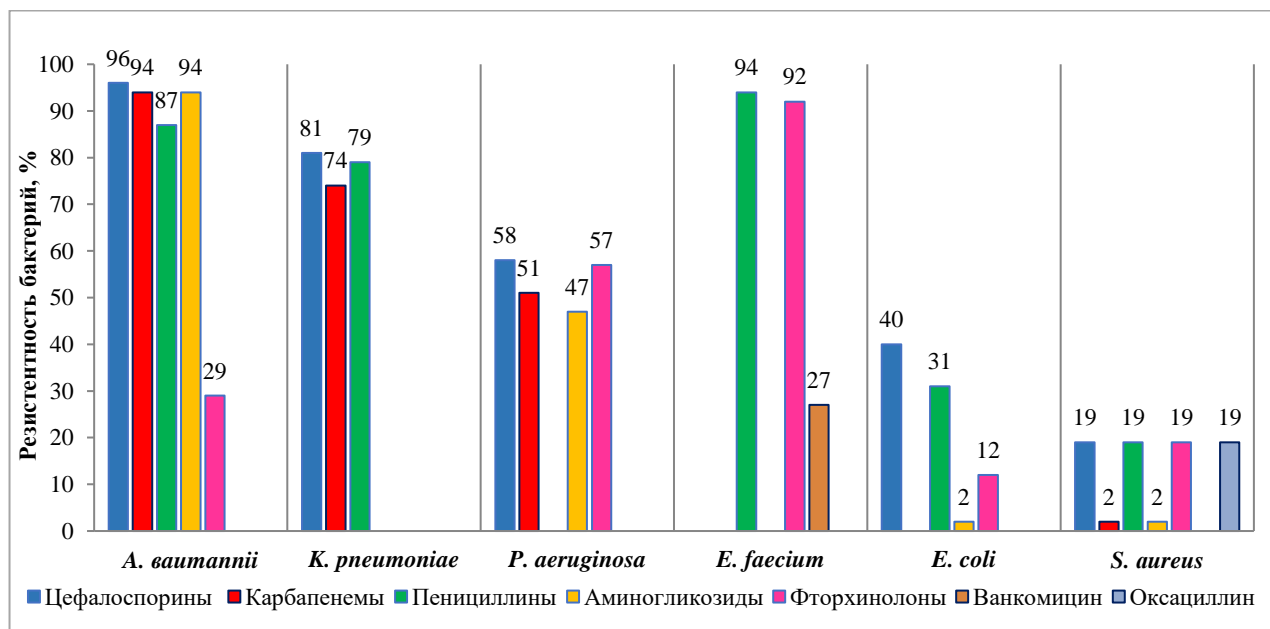


Рисунок 5 – Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей инфекций ОРИТ ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Для наиболее значимых и часто встречающихся в стационаре патогенов был выполнен подробный анализ резистентности к АБП: *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. Coli*, *E. faecium*, *P. mirabilis*, *E. faecalis*.

Результаты фармакоэпидемиологического анализа потребления антибактериальных препаратов (АТС/DDD анализ)

Оценка потребления АБП была выполнена на основании фактических данных о потреблении препаратов. Изучена структура и особенности 562 назначений препаратов группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия». Установлено, что в структуру врачебных назначений вошло 31 МНН группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия». Все анализируемые АБП были назначены внутривенно.

Годовой объем потребления АБП за 2020 г. в качестве терапии нозокомиальных инфекций составил 85594 DDD для отобранной выборки пациентов. Лидирующее место в структуре потребления системных антибиотиков заняли препараты меропенема, полимиксина В и тигециклина. DDDs меропенема составило 26550 за 2020 год, превышая при этом потребление большинства АБП в десятки раз. В сегмент DU-90% вошло всего 5 препаратов: тигециклин,

меропенем, полимиксин В, амикацин и ампициллин/сульбактам, все остальные АБП составили DU-10%. При сравнении с общей структурой назначений АБП, на 5 МНН, вошедших в сегмент DU-90%, приходится 57% (n=321) всех назначений АБП (Рисунок 6).

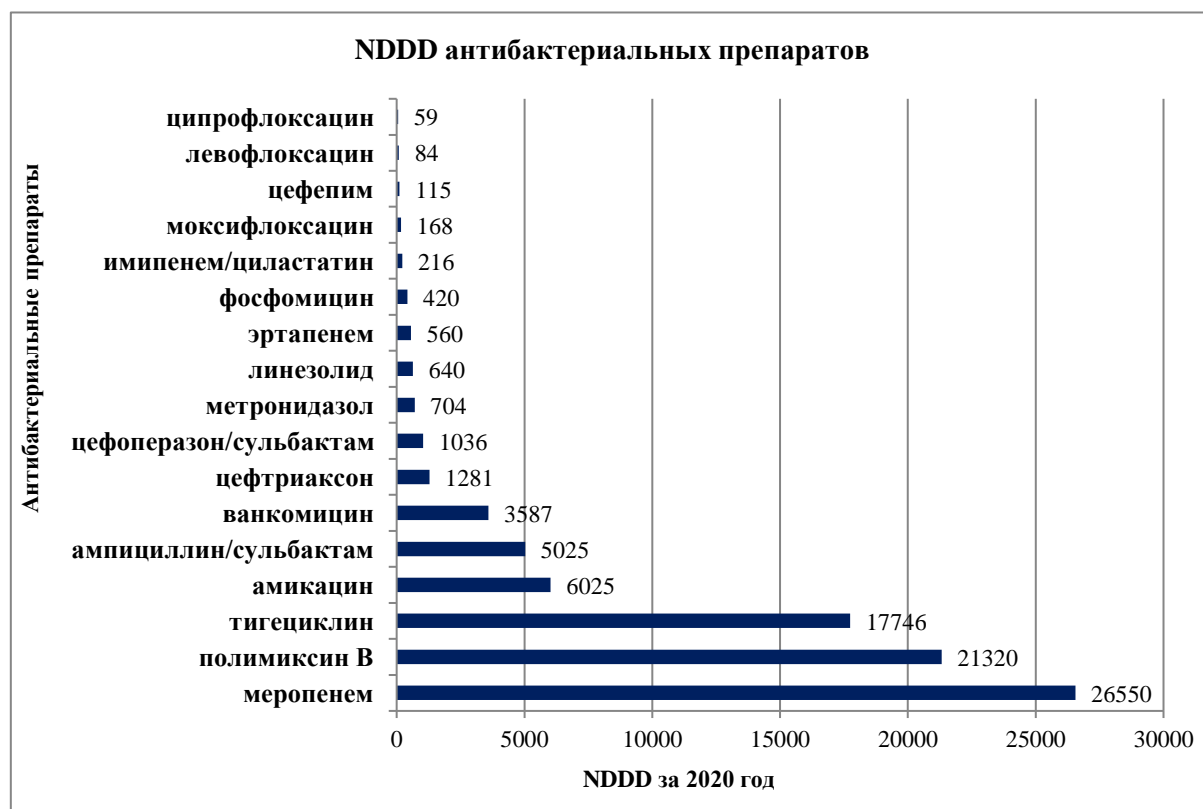


Рисунок 6 - Число установленных суточных доз АБП в 2020 г.

Для определения доли пациентов, получающих определенный АБП в стационаре, были также рассчитаны показатели DDD/100 койко-дней, в Таблице 1 отображены наиболее потребляемые АБП. За 2020 г. в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» интенсивность потребления АБП составила 28,71 DDD/100 койко-дней, соответственно, порядка 30% пациентов стационара ежедневно получали 1 DDD системного антибиотика.

Доля эмпирически назначенных АБП составила 47% (n=78), терапия была начата еще до результатов первой микробиологии. Эмпирически АБП назначались, как правило, в режиме монотерапии (81% (n=63)). Порядка 40% (n=31) эмпирических назначений пришлось на группу защищенных β -лактамов. Условные «препараты резерва» карбапенемы были назначены в 18% (n=14) случаев, причем в более чем половине случаев назначали меропенем, карбапенем с антисинегнойной активностью, в остальных – эртапенем. Стартовые режимы терапии цефтриаксоном и ванкомицином ассоциировались с увеличенным количеством требуемых корректировок терапии (4 смены терапии в среднем для цефтриаксона и 4,8 – для ванкомицина), а также с более длительным пребыванием пациентов в ОРИТ (34 дн. и 36 дн., соответственно).

Коррекция терапии при стартовом режиме карбапенемом или ампициллином/сульбактамом требовалась в среднем не чаще двух раз, и длительность пребывания пациентов в ОРИТ также была сокращена в среднем до 17 дн.

Таблица 1 - DDD/100 койко-дней антибактериальных препаратов в 2020 г.

АБП	АТХ-код	ВОЗ DDD (г.)	DDD/ 100 койко-дней
меропенем	J01DH02	3	8,9
полимиксин В	J01XB02	0,15	7,2
тигециклин	J01AA12	0,1	6
амикацин	J01GB06	1	2
ампициллин/сульбактам	J01CR01	6	1,7
ванкомицин	J01XA01	2	1,2
цефтриаксон	J01DD04	2	0,43
цефоперазон/сульбактам	J01DD621	4	0,35
метронидазол	J01XD01	1,5	0,24
линезолид	J01XX08	1,2	0,22
эртапенем	J01DH03	1	0,19

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; АТХ-код – код Анатомо-терапевтической-химической классификации; ВОЗ DDD - расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых, определенная ВОЗ; г. - граммов

Коррекция терапии происходила у 90% (n=150) пациентов, соответственно у 10% (n=17) пациентов смены АБП не проводилось, причем 6% (n=10) случаев без смены антибактериальной терапии завершились летальным исходом. В анализируемой выборке наибольшей частотой целенаправленного назначения обладали препараты группы карбапенемов и препараты тигециклин и полимиксин В – преимущественно комбинированно. При этом средняя продолжительность терапии карбапенемом составила - $8 \pm 6,8$ дней (95% ДИ [6,03-7,84]) и была значительно ниже, чем тигециклином - $11 \pm 8,6$ дней (95% ДИ [7,45-10,24]) или полимиксином В - $12 \pm 10,7$ дней (95% ДИ [9,17-12,84]). К сравнению, средняя продолжительность назначения защищенных β -лактамов или незащищенных цефалоспоринов составила 5 дней ($5 \pm 3,1$ дн. 95% ДИ [2,75-3,60] и $5 \pm 2,3$ дн. 95% ДИ [1,88-3,02] соответственно), а фторхинолонов составила всего $4 \pm 2,04$ дня (95% ДИ [1,60-2,85]). Невысокая частота назначения ванкомицина (менее 20%) и

линезолида (около 10%) подтверждена данными микробиологического пейзажа – умеренно чувствительный *S. aureus* был выявлен достаточно редко, а *MRSA* был подтвержден лишь в 9 случаях, кроме того, распространение других стафилококков и энтерококков также не превышало 10% среди всех выявленных штаммов (Рисунок 4).

Анализ данных о применении АБП в стационаре показал, что в 48% случаев пациентам назначались препараты с антисинегнойной активностью. Однако, полученные данные о резистентности *P. aeruginosa* свидетельствуют о достаточно высокой устойчивости к препаратам цефтазидима, цефепима, цефоперазона/сульбактама, меропенема, имипенема, ципрофлоксацину, и амикацину (свыше 50%). Более подробный фармакоэпидемиологический анализ потребления АБП принозокомиальных инфекциях зафиксирован в полном тесте диссертации.

Результаты фармакоэкономического анализа антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии

Прямые медицинские затраты, ассоциированные с патогенами «ESKAPE», на 1 случай НП составили 85 721 руб. (Таблица 2). Все пациенты находились в ОРИТ в среднем 20 дней, при этом, согласно тарифам на оплату медицинской помощи программы ОМС, средняя стоимость пребывания в отделении реанимации (в зависимости от категории сложности) составляет порядка 129 тыс. руб. Таким образом, только на антибактериальную терапию и микробиологические исследования в рамках оказания медицинской помощи пациентам с НП в условиях стационара уходит около 70% бюджетных средств.

Таблица 2 - Анализ прямых медицинских затрат антибактериальной терапии при НП

Анализ прямых медицинских затрат при НП	Стоимость (руб.)
Затраты средней продолжительности антибактериальной терапии	76 162,48
Затраты одних суток антибактериальной терапии НП	9 520,31
Затраты на одно микробиологическое исследование	1500
Затраты на одного пациента для проведения микробиологических исследований (за весь период пребывания)	9559,09
Затраты, ассоциированные с патогенами «ESKAPE», на 1 случай НП (микробиологические исследования + антибактериальная терапия)	85 721,57
Примечание: НП – нозокомиальная пневмония; руб. - рублей	

Полученные результаты фармакоэкономического исследования «затраты-эффективность» на основании данных реальной клинической практики применения антибактериальной терапии

при НП, позволили сформировать специальные таблицы с целью оптимизации выбора режимов антибактериальной терапии НП, с учетом клинко-экономической составляющей (Таблица 3).

Таблица 3 - Приоритетность выбора экономически эффективной антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре

Приоритет выбора	Режим антибактериальной терапии при НП	Затраты на антибактериальную терапия (руб.)	Общие затраты, ассоциированные с патогенами ESKAPE (руб.)	СЕА
1	ампициллин/сульбактам	2 553	48 564	863
2	цефоперазон/сульбактам	3 620	44 974	1041
3	цефтриаксон	253	85 252	1284
4	амикацин	1 475	97 395	1735
5	цефепим/сульбактам	29 723	114 824	2599
6	меропенем	27 810	103 253	2600
7	ванкомицин	6 256	119 605	2641
8	полимиксин В	32 720	114 321	3147
9	тигециклин	43 798	113 312	3328
10	фосфомицин	20 533	151 457	3468

Примечание: Приоритетность выбора зафиксирована на основании суммы двух показателей СЕА (коэффициента «затраты-эффективность»), рассчитанных на основании суррогатных и конечных точек; НП – нозокомиальная пневмония; руб. - рублей

Таким образом, важность рациональной антибиотикотерапии в контексте ESKAPE-патогенов невозможно переоценить: неадекватная антибактериальная терапия ведет к росту резистентности, увеличению летальности и экономическим потерям. Интеграция данных по СЕА в клинические рекомендации может стать инструментом для снижения финансовой нагрузки на систему ОМС и улучшения исходов лечения. Кроме того, эти результаты актуальны для разработки госпитальных формуляров и программ по контролю использования антимикробных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. В исследуемом периоде зафиксирована разнонаправленная динамика потребления антибиотиков группы АТХ J01 в РФ: в период 2013–2019 гг. снижение количественного потребления (до 308 млн упаковок в год), затем резкий рост потребления, связанный с пандемией COVID-19 (до 374 млн упаковок в 2020 г.). В стоимостном выражении наблюдался неуклонный рост в розничном, госпитальном и льготном сегментах системы обращения лекарственных средств.

2. Среднегодовой темп прироста потребления современных АБП, предназначенных для лечения инфекций, вызванных патогенами группы ESKAPE, составил 100% в натуральном, и 126% в стоимостном выражении.
3. В структуре возбудителей нозокомиальных инфекций преобладали представители грамотрицательной флоры: *K. pneumoniae* (23% случаев), *A. baumannii* (14%), *P. aeruginosa* (11%).
4. Зафиксированы высокие уровни резистентности нозокомиальных штаммов бактерий: более 90% штаммов *A. baumannii* резистентны к цефалоспорином III–IV поколения и карбапенемам. Резистентность *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* к цефалоспорином составила 81 и 58%, и к карбапенемам — 76 и 50% соответственно.
5. Интенсивность потребления антибактериальных препаратов составила 28,71 DDD/100 койко-дней. В сегмент DU-90% вошло всего 5 препаратов, суммарно назначенных в 57% случаев: меропенем, полимиксин В, тигециклин, амикацин и ампициллин/сульбактам.
6. Наибольшей фармакоэкономической эффективностью при проведении эмпирической терапии НП, ассоциированной с патогенами ESKAPE, обладают: цефтриаксон (СЕА=1181), эртапенем (СЕА=1253), ампициллин/сульбактам (СЕА=1276); при проведении этиотропной терапии ампициллин/сульбактам (СЕА=863), цефоперазон/сульбактам (СЕА=1041), цефтриаксон (СЕА=1284), амикацин (СЕА=1735), цефепим/сульбактам (СЕА=2599).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При применении антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций стоит ограничить чрезмерное использование препаратов из групп «наблюдения» и «резерва» согласно ВОЗ: меропенема, тигециклина, полимиксина В.
2. Необходимо при формировании больничного формуляра антимикробных препаратов учитывать данные микробиологического мониторинга и расчетов клинической эффективности применяемых препаратов для оптимизации терапии нозокомиальных инфекций.
3. Предусмотреть при планировании медицинских затрат на тарифы ОМС с кодом реанимации 1-5 категории сложности дополнительную статью расходов, выделенную на значительные затраты, которые могут быть ассоциированы с полирезистентными патогенами.
4. При формировании государственной стратегии закупок антибактериальных препаратов, включающей цефотаксим/сульбактам, цефепим/сульбактам, меропенем, полимиксин В и тигециклин, необходимо интегрировать меры, направленные на сдерживание антимикробной резистентности.
5. При включении в больничный формуляр антимикробных препаратов, которые применяются в больших количествах в медицинской организации, необходимо формирование ограничительных мер по их использованию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Савинцева, Д. Д.** Фармакоэкономические исследования новых антибактериальных препаратов, активных против полирезистентных возбудителей / Д. Д. Савинцева, И. Н. Сычев, Н.Б. Лазарева // *Фармация*. - 2020. – Т. 69, № 4. – С. 10–17. - DOI <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-04-02>.
2. **Савинцева, Д. Д.** Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия / Д. Д. Савинцева, И. И. Темирбулатов, Н. Б. Лазарева / Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов для системного назначения за 2008–2019 гг. // Сборник тезисов XXIII Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии; под редакцией Р.С. Козлов. – Москва: 23 (приложение 1), 2021. - С. 36-37.
3. Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management / **D. D. Savintseva, I. I. Temirbulatov, K. I. Karnoukh, N. B. Lazareva** - Pharmacoepidemiology of antibacterials use by Russian hospitals during the period 2009-2019 // Abstract book of the ISPE's 13th Asian Conference on Pharmacoepidemiology and 28th Conference of Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management. Seoul: 2021. – P. 99.
4. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов в Российской Федерации в период 2008-2020 гг. / **Д. Д. Иванова, И. И. Темирбулатов, И. Н. Сычев, Н. Б. Лазарева** // *Фармация*. – 2021.– Т. 70, № 8. – С. 42-48. – DOI 10.29296/25419218-2021-08-07.
5. Фармакоэпидемиологический анализ применения антибактериальных препаратов при нозокомиальных инфекциях / **Д. Д. Иванова, И. И. Темирбулатов, И. Н. Сычев, Н. Б. Лазарева** // *Фармация*. – 2024. – Т. 73, № 7. – С. 49-55. – DOI 10.29296/25419218-2024-07-07.
6. Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» / **Д. Д. Иванова, И. Н. Сычев, И. И. Темирбулатов, Н. Б. Лазарева** - Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций многопрофильного стационара г. Москвы // Сборник материалов XIX Международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»; под общей редакцией А. К. Хаджидиса. - Санкт-Петербург: 2024. – С. 94-97.
7. **Иванова, Д. Д.** Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / **Д. Д. Иванова, Н. Б. Лазарева** - Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в многопрофильном стационаре Москвы // Сборник тезисов XII Конгресса с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2024)»; под редакцией академика РАН В. Г. Акимкина. Москва: 2024. - С. 66-67.

8. **Иванова, Д. Д.** Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии на примере многопрофильного стационара г. Москвы / **Д. Д. Иванова, И. Н. Сычев, Н. Б. Лазарева** // **Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** – 2025. – Т.18, № 2.– С.145-152. – DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.272>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП – антибактериальные препараты

АМП – антимикробные препараты

АТХ – анатомо-терапевтическая химическая

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

МНН - Международное непатентованное наименование

НП – нозокомиальная пневмония

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РФ – Российская Федерация

СЗФО – Северо-Западный Федеральный округ

ЦФО – Центральный Федеральный округ