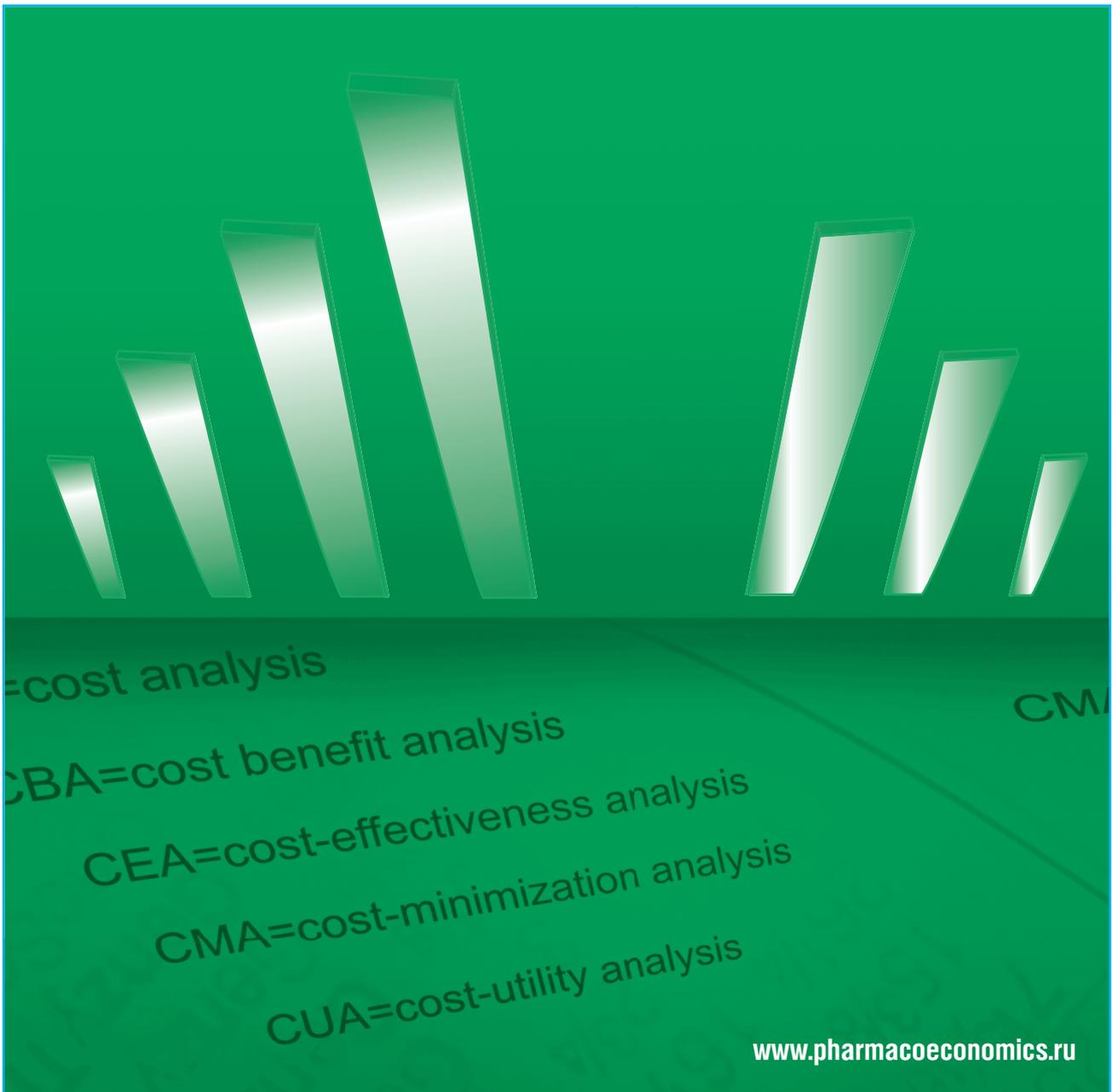


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 2

№2

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Николенко Н.Ю.¹, Кудлай Д.А.^{2,3}, Докторова Н.П.⁴

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва 119991, Россия)

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

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

Для контактов: Николенко Николай Юрьевич, e-mail: nunikolenko@me.com

РЕЗЮМЕ

Лечение туберкулеза (ТБ) с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя является актуальной проблемой во всем мире. В настоящее время особое внимание уделяется возможности применения в терапии МЛУ/ШЛУ ТБ новых высокозатратных схем химиотерапии. В многочисленных исследованиях показано, что с клинической точки зрения эффективность терапии МЛУ/ШЛУ ТБ при включении в схему бедаквилина, деламаида, линезолида, фторхинолонов (моксифлоксацина, левофлоксацина), претоманида возрастает. При этом существует предположение, что применение новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов (ППП) может быть сопряжено с увеличением общих затрат. В работе показаны возможности фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики для оценки широкого внедрения новых ППП с учетом всех характерных особенностей терапии МЛУ/ШЛУ ТБ. Проведен анализ исследований фармакоэкономической целесообразности применения дорогостоящих препаратов в схемах лечения больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Показано, что применение схем химиотерапии, содержащих новые высокозатратные и высокоэффективные препараты (моксифлоксацин, линезолид и бедаквилин) в рациональных комбинациях с другими препаратами основного и резервного рядов, подобранных с учетом лекарственной устойчивости возбудителя, сопряжено с выраженным экономическим эффектом. С точки зрения применимости фармакоэкономического анализа перспективным направлением во фтизиатрии является и внедрение краткосрочных схем лечения МЛУ ТБ. Ключевым звеном для достижения эффективного результата лечения МЛУ/ШЛУ ТБ выделено применение новых ППП. Учитывая специфику фармакоэкономического анализа во фтизиатрии и результаты существующих клинико-экономических исследований, сформированы рекомендации, направленные на более полную реализацию потенциала фармакоэкономического анализа применительно к лечению МЛУ/ШЛУ ТБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, широкая лекарственная устойчивость возбудителя, противотуберкулезные препараты.

Статья поступила: 09.04.2021 г.; в доработанном виде: 21.05.2021 г.; принята к печати: 10.06.2021 г.

Конфликт интересов

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

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (2): 235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>.

Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis

Nikolenko N.Yu.¹, Kudlay D.A.^{2,3}, Doktorova N.P.⁴

¹ Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control (10 Stromynka Str., Moscow 107014, Russia)

² Sechenov University (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia)

³ State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia (24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia)

⁴ National Research Medical Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases (4 corp. 2 Dostoyevskiy Str., Moscow 127473, Russia)

Corresponding author: Nikolay Yu Nikolenko, e-mail: nynikolenko@me.com

SUMMARY

Treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis (TB) is a current problem worldwide. Currently, special attention is paid to the possibility of using new high-cost chemotherapy regimens in the treatment of MDR/XDR-TB. Numerous studies have shown that, from a clinical point of view, the effectiveness of MDR/XDR-TB therapy increases with the inclusion of bedaquiline, delamanid, linezolid, fluoroquinolones (moxifloxacin, levofloxacin), and pretomanid. At the same time, there is an assumption that the use of new and repurposed anti-tuberculosis drugs (ATDs) may be associated with an increase in overall costs. This paper demonstrates the potential of pharmacoepidemiology and pharmacoconomics to evaluate the widespread introduction of new anti-tuberculosis drugs (ATDs), taking into account all the typical features of MDR/XDR-TB therapy. The authors analyzed studies of pharmaco-economic feasibility of using expensive drugs in treatment regimens of pulmonary tuberculosis patients with MDR/XDR pathogen. It was shown that the use of chemotherapy regimens containing new high-cost and highly effective drugs (moxifloxacin, linezolid, and bedaquiline) in rational combinations with other drugs of the basic and reserve series, selected concerning drug resistance of the pathogen, is associated with a significant economic effect. From the applicability of pharmaco-economic analysis point of view, the introduction of short-term MDR-TB treatment regimens is also a promising direction in phthiology. The key link to achieve effective MDR/XDR-TB treatment is the use of new drugs. Considering the specificity of pharmaco-economic analysis in phthiology and results of existing clinical and economic studies, the authors have formed recommendations aimed at a more complete realization of pharmaco-economic analysis potential in MDR- and XDR-TB treatment.

KEYWORDS

Pharmacoconomics, pharmacoepidemiology, tuberculosis, multidrug resistance, extensive drug-resistance, anti-tuberculosis drugs.

Received: 09.04.2021; **in the revised form:** 21.05.2021; **accepted:** 10.06.2021

Conflict of interests

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

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 235–248 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез (ТБ) является одним из самых распространенных заболеваний и входит в число 10 основных причин смерти в мире. Среди инфекционных заболеваний ТБ занимает первое место по смертности [1]. Активный ТБ выявлен примерно у 10 млн человек во всем мире, при этом около 0,5 млн человек страдают ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, то есть устойчивостью к препаратам первого ряда – изониазиду и рифампицину. МЛУ ТБ отмечается у 3,3% впервые выявленных пациентов и у 17,7% больных с рецидивом. В тройку стран с самой высокой распространенностью МЛУ ТБ входят Индия, Китай и Российская Федерация (РФ) [1, 2]. Учитывая бремя заболевания, в 2014 г. ВОЗ разработала общемировую программу по борьбе с ТБ, получившую название The End TB Strategy. Программа рассчитана на реализацию с 2015 по 2035 г. и направлена на достижение следующих целей: снижение заболеваемости ТБ на 90%, сни-

жение смертности от ТБ на 95% и полное снятие с пациентов и их семей экономического бремени, обусловленного заболеванием [3].

В РФ по состоянию на 2019 г. заболеваемость ТБ составляла 41,2 случая на 100 тыс. населения. Число впервые выявленных пациентов составило 60 531, а общее число находящихся под диспансерным наблюдением – 126 737. Скончались от туберкулеза 7536 человек. Пик заболеваемости приходится на лиц в возрасте 18–44 лет (59,3% от всех заболевших в 2019 г.). Среди заболевших преобладают мужчины (68,1%).

Среди пациентов с ТБ отдельно выделяют тех, кто инфицирован *M. tuberculosis* со сформировавшейся лекарственной устойчивостью (ЛУ) к одному и более противотуберкулезным препаратам (ПТП). Наличие ЛУ к ПТП вынуждает менять терапию. Любая химиотерапия ТБ проводится не одним препаратом, а набором из нескольких средств. Список применяющихся в РФ ПТП приведен в **таблице 1**. На данный момент существуют пять режимов химиотерапии (РХТ) ТБ. Впервые выявленным больным или пациентам

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Общие принципы применения противотуберкулезных препаратов в зависимости от спектра лекарственной чувствительности возбудителя
- ▶ Проблемы в области лечения больных с лекарственной устойчивостью возбудителя
- ▶ Возможности фармакоэкономического анализа как инструмента для принятия организационных решений

Что нового дает статья?

- ▶ Детально проанализирована эпидемическая ситуация по туберкулезу в России
- ▶ Структурированы данные фармакоэкономических исследований при туберкулезе с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя
- ▶ Подробно изучены возможности применения фармакоэкономического анализа для определения перспективных направлений во фтизиатрии и предложены рекомендации, направленные на более полную реализацию потенциала фармакоэкономического анализа применительно к лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Совершенствование подходов к противотуберкулезному лечению
- ▶ Дополнение доказательной базы для принятия организационных решений во фтизиатрии
- ▶ Повышение уровня знаний медицинских специалистов при оказании медицинской помощи с применением новых противотуберкулезных препаратов

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ General principles of antituberculosis drug use depending on the spectrum of drug sensitivity of the pathogen
- ▶ Problems in treatment of drug-resistant patients
- ▶ Possibilities of pharmacoeconomic analysis as a tool for organizational decision-making

What are the new findings?

- ▶ The epidemiological situation of tuberculosis in Russia has been analyzed in detail
- ▶ Data on pharmacoeconomic studies of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis pathogens has been structured
- ▶ The possibilities of application of pharmacoeconomic analysis to identify promising directions in phthisiology are examined in details, and recommendations aimed at a more complete realization of the potential of pharmacoeconomic analysis as applied to MDR/XDR tuberculosis treatment are proposed

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

- ▶ Improving approaches to tuberculosis treatment
- ▶ Supplementing the evidence base for organizational decision making in phthisiology
- ▶ Improving the knowledge of medical professionals in the provision of medical care with new antituberculosis drugs

Таблица 1. Противотуберкулезные препараты, применяемые в Российской Федерации [4, 5]
Table 1. Antituberculosis drugs used in the Russian Federation [4, 5]

Классификация ПТП, принятая в РФ / Classification of ATDs used in the Russian Federation		
ПТП первого ряда (основные препараты для лечения ТБ) / First-line ATDs (basic drugs for TB treatment)		ПТП второго ряда (резервные, препараты для МЛУ ТБ) / Second-line drugs (reserve, MDR-TB drugs)
Изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин / Isoniazid, rifampicin, rifabutin, rifapentine, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin		Бедаквилин, линезолид, левифлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, канамицин, амикацин, капреомицин, (имипенем + [циластатин]), меропенем, циклосерин, теризидон, протионамид, этионамид, аминосалициловая кислота, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат / Bedaquiline, linezolid, levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin, kanamycin, amikacin, capreomycin, (imipenem + [cilastatin]), meropenem, cycloserine, terizidone, prothionamide, etionamide, aminosalicic acid, thioureidominomethylpyridinium perchlorate
Классификация ПТП для лечения МЛУ ТБ, предложенная ВОЗ / WHO classification of ATDs for MDR-TB treatment		
Группа А (настоятельно рекомендуются) / Group A (highly recommended)	Группа В (условно рекомендованы) / Group B (conditionally recommended)	Группа С (назначаются при невозможности составления схемы только из препаратов групп А и В) / Group C (used when the group A or B drug alone cannot be used)
Левифлоксацин, моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид / Levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, linezolid	Циклосерин, теризидон / Cycloserine, terizidone	Этамбутол, деламанид, пипразинамид, (имипенем + [циластатин]), меропенем, амикацин, стрептомицин, этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота / Etambutol, delamanid, pyrazinamide, (imipenem + [cilastatin]), meropenem, amikacin, streptomycin, etionamide, prothionamide, aminosalicic acid

Примечание. ТБ – туберкулез, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ПТП – противотуберкулезные препараты; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Note. TB – tuberculosis, MDR – multidrug-resistant; ATDs – antituberculosis drugs; WHO – World Health Organization.

с рецидивом, но инфицированным микобактериями без ЛУ, назначается I или III PXT. В случае монорезистентности к препарату первого ряда изониазиду пациенту назначается II PXT, который отличается от I и III PXT возможностью включения препаратов второго ряда – антибиотиков из группы фторхинолонов. При возникновении ЛУ к рифампицину, независимо от наличия резистентности к изониазиду, используется IV PXT, состоящий минимум из четырех ПТП, в который помимо фторхинолонов могут входить и другие ПТП второго ряда и который рекомендуется в течение не менее 20 мес (длительность I, II и III PXT – не менее 6 мес). В случае развития ЛУ к рифампицину и фторхинолону, независимо от наличия резистентности к изониазиду, назначается V PXT, отличающийся от IV PXT необходимостью включения не менее пяти ПТП. Таким

образом, пациентам с ТБ, вызванным микобактериями с ЛУ, приходится назначать более длительное лечение (20 мес вместо 6 мес), включающее резервные препараты, которые отличаются более высокой стоимостью по сравнению с препаратами первого ряда. Помимо этого, некоторые из них являются инъекционными [4].

В зависимости от спектра ЛУ (табл. 2) наряду с МЛУ ТБ выделяют туберкулез с широкой ЛУ (ШЛУ). В РФ численность пациентов с МЛУ ТБ в 2019 г. составила 31 390 человек, или 21,4% от всех больных ТБ, или 32,9% от всех впервые выявленных. Численность пациентов с ШЛУ ТБ – 5347 человек. У пациентов-бактериовыделителей в 56,7% случаев обнаруживаются микобактерии с МЛУ. На рисунке 1 представлена динамика выявляемости МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ в РФ. Из представленных данных видно, что постепенно

Таблица 2. Типы лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis*
Table 2. Types of drug resistance of *M. tuberculosis*

Категория резистентности / Category of resistance	Препараты или группы препаратов, к которым выработалась резистентность / Drugs or groups of drugs to which resistance has developed			
	Изониазид / Isoniazid	Рифампицин / Rifampicin	Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, офлоксацин) / Fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin, ofloxacin)	Аминогликозиды и полипептиды (инъекционные ПТП) (канамицин и/или амикацин и/или капреомицин) / Aminoglycosides and polypeptides (injectable ATDs) (kanamycin and/or amikacin and/or capreomycin)
МЛУ / MDR	+	+		
Пред-ШЛУ / Pre-XDR	+	+	Устойчивость к препаратам одной из групп / Resistance to drugs of one group	
ШЛУ / XRD	+	+	+	+

Примечание. МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; пред-ШЛУ – предширокая лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ПТП – противотуберкулезные препараты.

Note. MDR – multidrug resistance; pre-XDR – pre-extensive drug resistance; XDR – extensive drug resistance; ATDs – antituberculosis drugs.

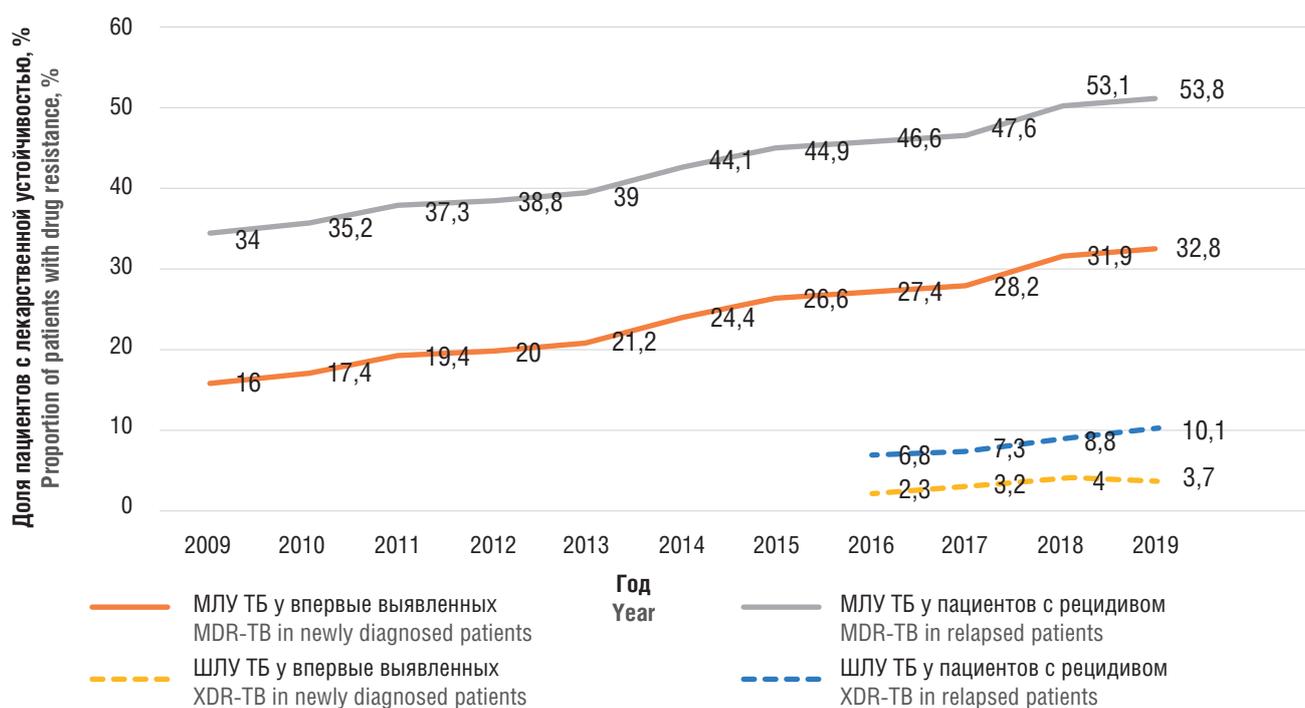


Рисунок 1. Динамика выявляемости туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) возбудителя в Российской Федерации с 2009 по 2019 г.

Figure 1. Dynamics of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) detection in the Russian Federation from 2009 to 2019

их доля растет, что может свидетельствовать о недостаточности назначаемых РХТ [6].

Лечение МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ проводится с применением IV и V РХТ. В таблице 3 приведены данные по частоте назначения РХТ в разных клинических ситуациях в 2019 г. Видно, что чаще всего эти режимы назначались после неэффективного предшествующего лечения, то есть во второй и более линиях. Эффективность лечения ТБ с применением IV и V РХТ в 2017 г. составляла 56,1%, но в случае ШЛУ ТБ снижалась до 42,9% (рис. 2) [6].

Экономическое бремя впервые выявленного активного ТБ в РФ, оцененное по стандартизованной методике, составляет 32,5 млрд руб., что ставит его на второе место по экономическому ущербу среди инфекционных заболеваний [7]. На ТБ в целом в 2019 г. в РФ было выделено 102 млрд руб. Затраты на медикаменты составили 12,1%, из которых 0,8% – на ПТП первого ряда, 3% – на ПТП второго ряда, 2,5% – на инновационные ПТП, 5,8% – на прочие препараты и диагностические средства. Из представленных данных можно сделать вывод, что на ПТП для лечения ТБ с ЛУ тратится в 6,9 раза больше, чем на ПТП для лечения ТБ без ЛУ [6].

Таким образом, ЛУ в терапии ТБ является актуальной проблемой: эпидемиологические тенденции указывают на постепенный рост доли пациентов с МЛУ и ШЛУ ТБ как среди впервые выявленных больных, так и среди случаев рецидива ТБ, а эффективность лечения находится на недостаточно высоком уровне. Описанное положение сочетается с серьезными экономическими вложениями для решения данной проблемы, однако это не привело

к коренному исправлению ситуации. Одним из возможных путей решения проблемы МЛУ и ШЛУ ТБ может быть применение фармакоэкономического анализа.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВО ФТИЗИАТРИИ / PHARMACOECONOMICS AND PHARMACOEPIDEMIOLOGY IN PHTHISIOLOGY

Предложения по более глубокому применению фармакоэкономического анализа в отечественной фтизиатрии появлялись и ранее¹ [8, 9]. Однако достижения в разработке новых лекарственных препаратов, совершенствование организации медицинской помощи пациентам с ТБ и улучшение финансового обеспечения в этой области позволяют внести новые предложения, характеризующиеся более полной реализацией потенциала фармакоэкономического анализа.

Фармакоэкономика – это наука об экономической оценке медицинских технологий путем определения, анализа и сравнения их стоимости и эффективности [10]. Фармакоэпидемиология изучает применение лекарственных средств и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей с целью повысить эффективность и безопасность фармакотерапии [11]. Вопросы финансирования в здравоохранении всегда имели особое значение, так как любая организационная система требует ресурсов для своего функционирования. Однако в медицине в последние десятилетия экономике уделяется все больше внимания, что мож-

Таблица 3. Частота назначения IV и V режимов химиотерапии (РХТ) в 2019 г., n (%)
Table 3. Frequency of IV and V chemotherapy regimens (CTR) in 2019, n (%)

Группы пациентов / Patient groups	IV PXT / IV CTR	V PXT / V CTR
Новые случаи / New cases	9024 (15)	546 (0,9)
Рецидив / Relapse	3578 (27,9)	408 (3,2)
Неэффективное предшествующее лечение / Ineffective prior treatment	11 072 (64,3)	3608 (21,0)
Прерванное предшествующее лечение / Discontinued prior treatment	3545 (49,9)	889 (12,5)

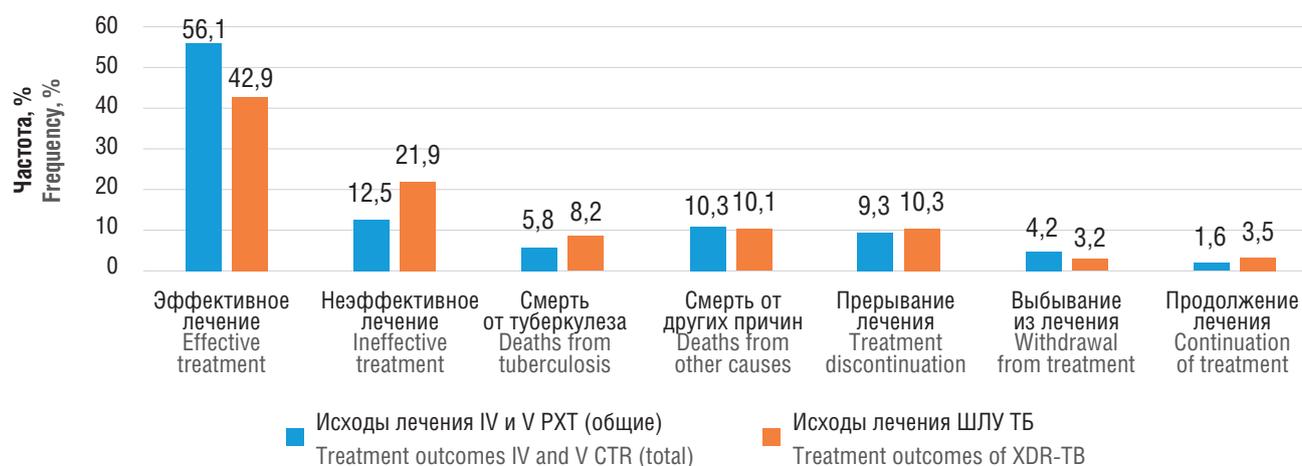


Рисунок 2. Исходы лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью в 2017 г.
РХТ – режим химиотерапии; ШЛУ ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Figure 2. Treatment outcomes for drug-resistant tuberculosis in 2017
CTR – chemotherapy regimen; XDR-TB – extensively drug-resistant tuberculosis

¹ Докторова Н.П. Клинико-экономическая эффективность лечения молодых больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с разной степенью социальной адаптации. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.

но объяснить целым рядом факторов, одним из которых является прогресс в разработке новых медицинских технологий. В связи с особенностями функционирования фармацевтической отрасли большинство новых разработок стоит очень дорого, при том что их добавленная польза не всегда соответствует цене. В итоге ни одна система здравоохранения в мире, располагающая конечным объемом ресурсов, не может обеспечить всех нуждающихся новейшими разработками, что заставляет внимательно подходить к вопросам внедрения новых технологий. Непременной характеристикой всех применяемых медицинских технологий, включая лекарственные препараты, является экономическая составляющая: стоимость достижения эффекта и стоимость в сравнении с имеющимися альтернативами.

Фармакоэкономика предлагает широкий набор методов, позволяющих оценить и сравнить эффективность затрат на заболевание в целом или в отдельных клинических ситуациях с применением конкретных медицинских технологий.

Если идти от более общих к более конкретным фармакоэкономическим методам, то можно начать с описания анализа стоимости болезни (англ. cost of illness), который подразумевает расчет затрат на конкретное заболевание. Он может проводиться с перспективы государства, страховых компаний, пациентов. Перечень учитываемых затрат также может различаться. Метод не подразумевает оценки эффективности затрат, но позволяет увидеть общий размер расходов, а также их структуру. Следующий метод – оценка влияния на бюджет (англ. budget impact analysis), с помощью которой определяют суммарные затраты на внедрение новой медицинской технологии для обеспечения всех нуждающихся в рамках определенной нозологии или клинической ситуации. Чаще всего в таких исследованиях проводят сравнение затрат на текущую практику лечения и затрат, обусловленных новой медицинской технологией. ABC-, VEN-, DDD-анализ (англ. defined daily dose, установленная суточная доза) и их комбинации – группа методов, позволяющих проанализировать перечень препаратов или закупок и выявить факт неоправданных закупок устаревших, малоэффективных лекарственных средств, препаратов с недоказанной эффективностью. ABC-анализ подразумевает распределение закупленных средств на три группы таким образом, чтобы в группу А вошли препараты, на которые пошло 80% затрат, в группу В – 15%, а в группу С – 5% затрат. VEN-анализ также делит препараты на три группы: V (англ. vital) – жизненно важные, E (англ. essential) – необходимые, N (англ. non-essential) – второстепенные. При проведении комбинированного ABC/VEN-анализа препараты распределяются по матрице возможных сочетаний, среди которых сочетание любых вариантов по ABC-классификации с N по VEN-классификации, в особенности А и N, может указывать на нецелесообразность закупок таких препаратов и необходимость корректировки планов закупки [12–15].

Самыми предметными методами фармакоэкономического анализа являются минимизация затрат (англ. cost minimization) и группа методов «затраты–эффективность». Ключевым их отличием является то, что в первом случае клиническая эффективность и/или полезность сравниваемых медицинских технологий сопоставима, поэтому сравнивают лишь затраты на альтернативы и выбирают наименее затратную, а во втором случае эффективность и/или полезность сравниваемых альтернатив различается, поэтому в расчетах учитывают как их стоимость, так и эффективность. В зависимости от используемой меры эффективности варианты применяемого анализа «затраты–эффективность» будут различаться. Если в качестве критерия эффективности принята та мера клинической эффективности, которая применялась в клинических исследованиях (выживаемость, частота обострений,

частота достижения целевого уровня показателя и т.д.), то используемый вариант будет иметь общее название метода: анализ «затраты–эффективность» (англ. cost-effectiveness analysis). Если же использовались результаты оценки качества жизни пациентов (наиболее распространенная мера – показатель сохраненных лет качественной жизни (англ. quality-adjusted life year, QALY), он будет называться анализом «затраты–полезность» (англ. cost-utility analysis). Также существует анализ «затраты–выгода» (англ. cost-benefit analysis), который позволяет оценить финансовые выгоды по отношению к затратам на их достижение. С помощью данного метода могут сравниваться программы лечения и комплексные организационные мероприятия [12–14].

Фармакоэкономические исследования могут быть как проспективными, так и ретроспективными, но чаще проводятся первые. Ретроспективные исследования могут учитывать затраты на реальные события, произошедшие ранее, в проспективных исследованиях возникает потребность в моделировании возможных событий, приводящих к возникновению затрат. Существует два основных метода: дерево решений и марковское моделирование (моделирование по Маркову). Дерево решений применяется в отношении тех медицинских технологий, эффект которых наблюдается в течение короткого промежутка времени после их использования или при тех заболеваниях, когда состояние, достигнутое в результате применения медицинской технологии, односторонне и необратимо. Наоборот, в ситуациях, когда необходим длительный курс лечения, в течение которого у пациента могут происходить улучшения и ухудшения, когда заболевание может переходить из одной стадии/фазы в другую и обратно, корректным способом является моделирование по Маркову. Тем не менее важно отметить, что возможность построения любой модели зависит от наличия данных о вероятностях переходов между состояниями, иначе модель не может быть построена в принципе. В общем случае модели Маркова являются более сложными по сравнению с моделями дерева решений и могут применяться для хронических медленно прогрессирующих заболеваний [12–14].

Наиболее перспективными фармакоэкономическими исследованиями во фтизиатрии можно считать исследования с анализом влияния на бюджет, минимизации затрат и «затраты–эффективность/полезность». Необходимость проведения исследований стоимости болезни находится под вопросом ввиду наличия достаточно подробной статистики о затратах на противотуберкулезные мероприятия в целом. Методы ABC-, VEN-, DDD-анализа, как правило, применяются для оптимизации затрат в медицинских учреждениях, что ограничивает их использование в вопросах улучшения практики лечения в масштабах государства.

Терапия ТБ имеет характерные особенности, которые должны быть учтены при проведении фармакоэкономических исследований.

РХТ ТБ всегда включают несколько ПТП, что требует учета затрат на все лекарственные препараты в рамках РХТ, а не только на ПТП, представляющие отдельный интерес.

Схема лечения ТБ включает два этапа: фазу интенсивной терапии и фазу продолжения лечения, которые могут проводиться в разных условиях (вначале стационарно, затем амбулаторно) и иметь разную продолжительность. Длительность интенсивной фазы и фазы продолжения лечения составляет 2 и 4 мес соответственно при I и III РХТ, 8 и 12 мес при IV и V РХТ, что также следует учитывать.

Из данных рисунка 2 видно, что лечение ТБ далеко не всегда оканчивается излечением или неэффективной терапией. Учет других исходов при проведении моделирования позволит более полно оценить затраты, ассоциированные с лечением, и проде-

монстрировать более полную картину реальных последствий применения ПТП и их комбинаций.

ЛУ микобактерий является не природным явлением, а всегда возникает как следствие лечения, поэтому «заболеваемость» и распространенность МЛУ и ШЛУ ТБ зависит от исходной численности этих популяций. Эффективная терапия ТБ с ЛУ приводит к уменьшению резервуара микобактерий с ЛУ (снижение распространенности), что сопряжено со снижением темпов передачи ТБ с ЛУ от пациентов другим людям (снижение заболеваемости). Учет приведенных закономерностей позволит более полно оценить последствия применения ПТП и их комбинаций.

Нежелательные явления (НЯ) на фоне лечения ТБ представляют собой распространенную ситуацию ввиду специфической токсичности отдельных ПТП, а также длительности лечения. Важность учета влияния НЯ во фтизиатрии обусловлена не только необходимостью оценки затрат на их купирование, но и их влиянием на приверженность лечению.

Неудачное лечение ТБ не всегда является следствием неэффективности ПТП – как видно из рисунка 2, неэффективная терапия с применением IV и V РХТ наблюдалась в 12,5% случаев, что сопоставимо с суммарной частотой прерывания и прекращения лечения (приверженность лечению), которая составила 13,5%. Учет степени приверженности при применении определенных ПТП и РХТ позволит получить более полную картину влияния ПТП и РХТ на практику лечения ТБ. Однако необходимо отметить, что основной источник таких данных – нерандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в рамках которых пациентам уделяется повышенное внимание, что снижает вероятность прекращения лечения. Оптимальным источником данных могут служить когортные исследования, причем такие, которые были проведены в условиях отечественной системы здравоохранения с применением интересующих РХТ.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ / PHARMACOECONOMIC STUDIES OF MULTIDRUG-RESISTANT AND EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Как было указано ранее, ЛУ микобактерий является и клинической, и экономической проблемой. Выявление или высокая вероятность наличия устойчивости к ПТП требует замены препаратов первого ряда на препараты второго ряда, включения в схему минимум четвертого (IV РХТ) и пятого (V РХТ) препарата, а также проведения более длительного курса лечения. Препараты второго ряда, как правило, дороже препаратов первого ряда, а также включают инновационные средства, цена на которые тоже высока. Включение в схему дополнительных препаратов и продление курса лечения пропорционально сказываются на стоимости курса. Таким образом, наличие лекарственной устойчивости влечет за собой заметное увеличение стоимости терапии.

Предпринятый в 2014 г. анализ стоимости излечения ТБ в европейских странах (цены 2012 г.) показал, что в среднем стоимость излечения пациента с ТБ без ЛУ составляла 7848 евро, с МЛУ ТБ – 54 779 евро (+598%, или превышение примерно в 7 раз по сравнению с ТБ без ЛУ), с ШЛУ ТБ – 168 310 евро (+2044%, или превышение примерно в 21,4 раза) [16]. По результатам изучения практики в Южно-Африканской Республике (цены 2011 г.), стоимость лечения ТБ без ЛУ составляла 256,61 долл., МЛУ ТБ – 6771,92 долл. (+2539%, или превышение примерно в 23,6 раза по сравнению с ТБ без ЛУ), ШЛУ ТБ – 26 392,01 долл. (+10 184,8%,

или превышение примерно в 102,8 раза) [17]. Систематический обзор расходов на лечение ТБ в странах с различными уровнями доходов (включая страны с высоким, средним и низким уровнем доходов населения) показал, что в среднем стоимость лечения ТБ без ЛУ (цены 2014 г.) составляла 6667 долл., а МЛУ ТБ – 46 219 долл. (+593%, или превышение примерно в 6,9 раза по сравнению с ТБ без ЛУ) [18]. Представленные данные наглядно демонстрируют, как наличие ЛУ может влиять на стоимость лечения ТБ.

Анализ структуры затрат на лечение ТБ указывает, что основные расходы связаны с пребыванием пациентов в стационарных условиях (табл. 4), хотя в отечественной практике первое место занимают ПТП. Следующие по величине идут затраты на ПТП. При переходе от ТБ без ЛУ к МЛУ и ШЛУ ТБ доля ПТП в затратах повышается, причем, по данным международного систематического обзора, при лечении МЛУ ТБ доля расходов на ПТП выросла более чем в 3 раза по сравнению с ТБ без ЛУ. На долю диагностики, мониторинга эффективности терапии, амбулаторных посещений и прочих затрат приходится не более 1/4 от суммарных расходов. Таким образом, суммарная величина затрат на терапию ТБ с ЛУ зависит в основном от длительности пребывания пациента в стационаре и стоимости ПТП.

С клинической точки зрения проблема МЛУ и ШЛУ ТБ решается добавлением в IV и V РХТ ПТП второго ряда. В многочисленных клинических и симуляционных исследованиях показано, что эффективность терапии МЛУ, пред-ШЛУ и ШЛУ ТБ возрастает при включении в схему бедаквилина [21–31], деламанида [22, 30], линезолида [22, 23, 27, 28, 32], фторхинолонов (моксифлоксацина, левофлоксацина) [21, 26, 28], претоманида [21]. Критериями оценки эффективности терапии выступала частота абациллирования/излечения, сохраненные годы жизни, QALY. РХТ на основе бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина/левофлоксацина также значительно повышали эффективность терапии ТБ у ВИЧ-положительных пациентов [27, 33].

Включение инновационных ПТП в РХТ для лечения МЛУ и ШЛУ ТБ, как правило, приводит к увеличению общих затрат. Исследования «затраты–эффективность», выполненные в Германии [22] и Италии [34], показали, что дополнительная эффективность новых ПТП может обходиться в 16–87 тыс. евро. Аналогичное исследование, проведенное в Великобритании [29], напротив, продемонстрировало, что добавление бедаквилина к базовому РХТ приводит к снижению общих затрат по сравнению с базовым РХТ в сочетании с увеличением QALY. В симуляционном исследовании, сравнивающем эффективность РХТ на основе бедаквилина с РХТ на основе инъекционных ПТП с использованием статистических данных РФ, было показано, что при применении РХТ на основе бедаквилина возрастет число излеченных от МЛУ и ШЛУ ТБ на 1/3 и снизятся общие затраты, включая расходы на закупку ПТП, стационарное лечение и затраты на купирование специфической токсичности ПТП [35]. Отдельного внимания заслуживают данные, представленные И.А. Васильевой и др. [28]. В указанном исследовании оценивалась эффективность и стоимость лечения пациентов с ШЛУ ТБ, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ». Сравнивались четыре схемы терапии, в которых к базовой схеме пиразинамид + канамицин/амикацин + циклосерин/протионамид/теризидон + аминокислотилловая кислота добавлялись офлоксацин, моксифлоксацин + амоксициллин/кларитромицин, моксифлоксацин + линезолид или моксифлоксацин/левофлоксацин + линезолид + бедаквилин. Полученные результаты представлены в таблице 5, из которой видно, что при заметном росте затрат может наблюдаться и значительное повышение эффективности, что при пересчете на стоимость единицы достигнутого эффекта пока-

Таблица 4. Структура затрат на лечение туберкулеза по литературным данным, %
Table 4. Cost structure of tuberculosis treatment according to the literature, %

Источник / Source	ТБ без ЛУ / TB without DR	МЛУ ТБ / MDR-TB	ШЛУ ТБ / XDR-TB
<i>Пребывание в стационарных условиях / Inpatient hospital stay</i>			
R. Diel et al. [16]	73,6	61,8	–
Т.И. Морозова и др. [15] / T.I. Morozova et al. [15]	0	61,0	56,1
A. Pooran et al. [17]*	–	40,6	–
Y.V. Laurence et al. [18]**	–	53,6	–
Ю.Н. Маркелов и др. [19]*** / Yu.N. Markelov et al. [19]***	–	40,6	–
A. McNaughton et al. [20]****	54,0	50,1	–
<i>Противотуберкулезные препараты / Antituberculosis drugs</i>			
R. Diel et al. [16]	4,6	17,2	–
Т.И. Морозова и др. [15] / T.I. Morozova et al. [15]	21,0	23,2	36,0
A. Pooran et al. [17]*	–	52,9	–
Y.V. Laurence et al. [18]**	–	20,0	–
Ю.Н. Маркелов и др. [19]*** / Yu.N. Markelov et al. [19]***	–	52,9	–
A. McNaughton et al. [20]****	19,0	20,0	–
<i>Диагностика и мониторинг состояния / Diagnosis and monitoring</i>			
R. Diel et al. [16]	4,1	1,2	–
Т.И. Морозова и др. [15] / T.I. Morozova et al. [15]	58,6	9,8	5,3
A. Pooran et al. [17]*	–	6,5	–
Ю.Н. Маркелов и др. [19]*** / Yu.N. Markelov et al. [19]***	–	6,5	–
A. McNaughton et al. [20]****	–	5,6	–
<i>Амбулаторные посещения / Outpatient visits</i>			
R. Diel et al. [16]	5,9	17,9	–
Т.И. Морозова и др. [15] / T.I. Morozova et al. [15]	17,1	4,4	1,3
Y.V. Laurence et al. [18]**	–	25,3	–
A. McNaughton et al. [20]****	23,0	23,2	–
<i>Прочие затраты / Other costs</i>			
R. Diel et al. [16]	11,7	2,0	–
Т.И. Морозова и др. [15] / T.I. Morozova et al. [15]	3,27	1,7	1,3
A. McNaughton et al. [20]****	4,0	1,1	–

Примечание. ТБ – туберкулез легких; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; * – данные ЮАР, ** – данные международного систематического обзора; *** – данные Республики Карелия; **** – данные Новой Зеландии.

Note. TB – pulmonary tuberculosis; DR – drug resistance; MDR – multidrug resistance; XDR – extensively drug-resistant; * – South African data, ** – international systematic review data; *** – Republic of Karelia data; **** – New Zealand data.

зывает преимущество более затратных РХТ. Важно также учесть, что всем пациентам, не достигшим излечения, потребуется курс перелечивания, а это увеличит итоговые затраты. Поэтому чем больше таких больных в менее затратных РХТ, тем более выгодным является назначение эффективных схем с новыми и более дорогими препаратами, несмотря на более высокую стоимость первичного курса терапии.

При сравнении затратной эффективности новых ПТП при лечении МЛУ и ШЛУ ТБ чаще всего наиболее затратно-эффективными признавались схемы на основе бедаквилина, показавшие преимущество перед схемами на основе даламанида [22, 36], линезолида [22], офлоксацина [28], моксифлоксацина, амоксициллина/кларитромицина [28]. Также согласно расчетам схема на основе даламанида оказывалась предпочтительнее схемы на основе линезолида [22], схема на основе моксифлоксацина и линезолида – схемы на основе моксифлоксацина/левофлоксацина, линезолида и бедаквилина [28], а в одном случае затратная эффективность схемы на основе бедаквилина была сопоставима с таковой для схемы на основе капреомицина [37].

Нежелательные явления на фоне противотуберкулезной терапии являются распространенным явлением. По данным отече-

ственного исследования, в котором проведена оценка частоты возникновения НЯ на фоне рекомендованных ВОЗ в 2019 г. схем терапии МЛУ и ШЛУ ТБ, НЯ наблюдались у 64,8% пациентов [38]. Оценка затрат на НЯ в рамках фармакоэкономического анализа является нетривиальной задачей, так как не все НЯ требуют расходов на купирование или затраты уже входят в случай оплаты, поэтому их учет может зависеть реальные затраты. Более надежным может являться учет затрат на самые тяжелые НЯ, к которым могут быть отнесены НЯ 3-й и 4-й ст. тяжести. По данным упомянутого исследования, они наблюдались у 24,6% пациентов. Также у 26,2% больных пришлось временно или полностью отменить один из препаратов из-за развившихся на его фоне НЯ. В другом исследовании частота временной или полной отмены некоторых ПТП по причине НЯ наблюдалась у 17,9% пациентов [39].

Ряд публикаций посвящен оценке экономической целесообразности некоторых организационных мероприятий в области терапии ТБ. Показано, что сокращение длительности пребывания в стационаре позволяет снизить затраты и тем самым увеличить доступность терапии [40]. Стандартизация всех этапов медицинской помощи пациентам с ТБ дает возможность снизить общие издержки [41, 42]. Отечественный опыт продемонстрировал,

Таблица 5. Типы лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* [28]
Table 5. Types of drug resistance of *M. tuberculosis* [28]

Параметр / Parameter	Офлоксацин + базовая схема / Ofloxacin + basic regimen	Моксифлоксацин + амоксициллин/ кларитромицин + базовая схема / Moxifloxacin + amoxicillin/clarithromycin + basic regimen	Моксифлоксацин + линезолид + базовая схема / Moxifloxacin + linezolid + base regimen	Моксифлоксацин/ левофлоксацин + линезолид + бедаквилин + базовая схема / Moxifloxacin/levofloxacin + linezolid + bedaquiline + base regimen
Общие затраты на одного пациента, руб. / Total cost per patient, rub.	841 656	1 058 078	1 318 962	1 420 119
Затраты на ПТП, руб. / The cost of ATDs, rub.	154 948	371 370	632 254	733 411
Частота абациллирования, % / Abacillation rate, %	35,3	65,9	89,3	95,2
Коэффициент «затраты – эффективность», руб. / Cost-effectiveness ratio, rub.	2 384 300	1 605 600	1 477 000	1 494 900

Примечание. ПТП – противотуберкулезные препараты.

Note. ATDs – anti-tuberculosis drugs.

что внедрение такой меры социальной поддержки, как обеспечение пациентов с МЛУ ТБ продуктовыми наборами, позволяет улучшить приверженность лечению, что повышает общую его эффективность и снижает затраты в целом. В дополнение к продуктовым наборам была внедрена практика проведения генетического анализа микобактерий с целью определения их профиля ЛУ. В итоге с 2012 по 2014 г. затраты на излечение одного пациента с МЛУ ТБ снизились более чем в 2 раза [19].

Перспективным направлением во фтизиатрии и с клинической точки зрения, и с точки зрения применимости фармакоэкономического анализа является внедрение краткосрочных схем лечения МЛУ ТБ. Предварительные результаты показывают, что при использовании современных ПТП (бедаквилин, деламаид, линезолид, претоманид и моксифлоксацин) возможно значительное сокращение длительности лечения ТБ по сравнению с минимальной длительностью 20 мес при применении IV и V РХТ при сохранении высокой клинической эффективности. Ключевым звеном в реализации нового подхода является использование наиболее эффективных ПТП. Важно отметить, что на данный момент краткосрочные схемы находятся в фазе активного изучения, однако накопленного объема данных недостаточно для рекомендации к их внедрению в повседневную практику [43]. Сокращение сроков лечения и сопутствующее уменьшение длительности госпитализации должны способствовать снижению затрат, но применение комбинаций новейших ПТП, наоборот, увеличивает стоимость режимов, поэтому итоговое заключение об экономических аспектах использования краткосрочных схем лечения МЛУ ТБ можно сделать лишь на основе фармакоэкономического анализа.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВО ФТИЗИАТРИИ / IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS IN PHTHISIOLOGY

Эпидемиологические показатели МЛУ и ШЛУ ТБ в РФ свидетельствуют о постоянном росте доли таких пациентов среди впервые выявленных больных и пациентов с рецидивом ТБ, что

является значимой проблемой отечественной фтизиатрии. Возможность ее решения с применением схем на основе новых ПТП с клинической точки зрения полностью обоснована: результаты исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности схем с включением новых ПТП при лечении МЛУ и ШЛУ ТБ. Результаты клинико-экономических исследований не так однозначны – чаще всего применение новых ПТП связано со значительным ростом затрат, что может ограничивать их широкое использование. Однако те работы, в которых было выявлено преимущество новых ПТП, объединяет учет широкого набора затрат на терапию ТБ, что позволило более полно рассмотреть и оценить их влияние на практику лечения. Существуют качественные отечественные фармакоэкономические исследования, однако в целом их недостаточно. В них не были рассмотрены многие клинические ситуации (пациенты с особыми профилями ЛУ, с сочетанными заболеваниями (в т.ч. ВИЧ) и т.д.), как и самые новые ПТП.

Частота положительных исходов лечения МЛУ и ШЛУ ТБ в РФ на уровне популяции, за исключением опыта лечения, представленного в научных публикациях, недостаточно высока, что может быть связано с рядом причин, в том числе недостаточным внедрением в практику новых ПТП, в первую очередь по экономическим соображениям. Более детальный анализ, а также учет разных исходов лечения (включая необходимость перелечивания, частоту прекращения лечения и т.д.) позволили бы более точно и полно оценить все экономические и организационные последствия внедрения новых ПТП, что могло бы служить обоснованием для улучшения их финансирования.

Учитывая специфику фармакоэкономического анализа во фтизиатрии и результаты существующих клинико-экономических исследований, можно дать следующие рекомендации, направленные на более полную реализацию потенциала фармакоэкономического анализа применительно к лечению МЛУ и ШЛУ ТБ.

При проведении моделирования следует учитывать:

– все возможные исходы лечения, что позволит оценить не только экономические последствия применения сравниваемых альтернатив, но и организационные последствия и ассоциированные с ними затраты;

- затраты, связанные с необходимостью перелечивания;
- этапность оказания медицинской помощи при ТБ (стационарный, амбулаторный этапы): ввиду того что длительность стационарного этапа лечения велика и затраты на саму госпитализацию вполне сопоставимы с затратами на ПТП, инновационные ПТП и РХТ, позволяющие уменьшить длительность пребывания в стационаре, могут быть более предпочтительными;
- влияние новых ПТП на «заболеваемость» МЛУ и ШЛУ ТБ.

Важно провести изучение медицинских технологий и организационных мероприятий, позволяющих повысить приверженность лечению и снизить долю неэффективных случаев и прекращения лечения.

Как было сказано ранее, потенциал фармакоэкономического анализа наиболее полно может быть реализован при проведении качественного моделирования, однако это возможно лишь при наличии надежных данных. Источником таких данных могут служить рандомизированные контролируемые или когортные сравнительные исследования реальной клинической практики, выполненные в условиях отечественной фтизиатрической службы (хороший пример – L.J. Wolfson et al. [29]). Важно отметить, что такие исследования необходимо планировать заранее, чтобы обеспечить возможность экстраполяции их результатов на остальную когорту пациентов с МЛУ и ШЛУ ТБ. Также следует подчеркнуть, что в рамках этих исследований могут изучаться и затратно-неэффективные препараты (слишком дорогие), однако, учитывая ограниченность численности участников исследования, такие затраты в масштабе системы могут быть позволительны. Результатом будет получение полной картины влияния новых ПТП и РХТ на их основе на терапию МЛУ и ШЛУ ТБ. Эти данные затем могут быть использованы в моделировании, по результатам которого представление о затратной эффективности изучаемого ПТП может измениться.

Ввиду сложности лечения ТБ, большого количества факторов, влияющих на эффективность терапии и комплексность организационных мероприятий для лечения, представляется целесообразным при проведении фармакоэкономических исследований включать в команду исследователей не только специалистов по фармакоэкономике, но и специалистов-фтизиатров, так как первые могут иметь крайне общее и упрощенное представление о лечении ТБ, а вторые – поверхностное знание правил выполнения фармакоэкономических исследований. Поэтому можно ожидать, что междисциплинарная команда сможет провести более качественное исследование, в которое будут включены все релевантные для клинической практики исходы и особенности лечения, корректно учтенные и включенные в модель с точки зрения методологии фармакоэкономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131> (дата обращения 19.05.2021).
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
3. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis, prevention, care and control after 2015. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014. URL: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf (дата обращения 19.05.2021).
4. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации.

Целью фармакоэкономических исследований наряду с их прямым назначением (поиском наиболее затратно-эффективных медицинских технологий) может быть обоснование необходимости дополнительных затрат. Реализация в последние годы программ по дополнительному финансированию онкологии (несколько сотен млрд руб.), орфанных заболеваний (в сумме около 100 млрд руб. ежегодно) и многих других указывает на то, что в РФ имеется достаточно средств, однако затраты необходимо обосновать надежными цифрами и дать конкретные и осязаемые критерии оценки результативности финансирования программы.

Серьезным преимуществом фтизиатрической службы РФ является налаженное и достаточно полное статистическое сопровождение реализации противотуберкулезных мероприятий, что позволяет проводить вполне точные расчеты. Также, в отличие от сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний, ТБ как инфекционное заболевание имеет потенциал к снижению заболеваемости (пример – победа над оспой), в то время как заболеваемость в упомянутых группах по мере старения населения будет лишь возрастать. Реализация в РФ программы, аналогичной программе ВОЗ The End TB Strategy, позволила бы добиться схожих результатов: значительно снизить распространенность, заболеваемость ТБ и смертность от него. Высокие первоначальные затраты на программу в случае ее успешной реализации привели бы к многократному снижению экономического и социального бремени ТБ в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В области лечения туберкулеза в РФ назревает проблема широкой распространенности МЛУ и ШЛУ ТБ, которая решается главным образом путем более активного применения современных ПТП. Основным препятствием для широкого внедрения новых ПТП является их высокая стоимость. Однако высокая стоимость упаковки и/или курса лечения препаратом может сочетаться с экономией на более длительных сроках по сравнению с менее затратными альтернативами. Причинами экономии могут послужить отсутствие необходимости в перелечивании больного, предотвращение передачи инфекции от одного пациента другому, сокращение затрат на купирование НЯ, повышение приверженности лечению, снижение частоты неэффективного или прерванного лечения и т.д. Учесть все потенциальные аспекты терапии ТБ, которые могли бы продемонстрировать все преимущества широкого внедрения новых ПТП, можно при проведении фармакоэкономического анализа. Способы, помогающие повысить качество фармакоэкономических исследований во фтизиатрии и наиболее полно раскрыть их потенциал, были рассмотрены в рамках настоящей работы.

- Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2020. URL: <http://obltub.ru/assets/files/2020/01.20/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf> (дата обращения 19.05.2021).
5. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (дата обращения 19.05.2021).
 6. Стерликов С.А. (ред.) Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2020. URL: https://mednet.ru/images/materials/CMT/otraslevye_i_ekonomicheskie_2018_2019_final.pdf (дата обращения 19.05.2021).

7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». URL: https://www.gospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933 (дата обращения 19.05.2021).
8. Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Фармакоэкономика во фтизиатрии: возможности и перспективы. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 89 (2): 8–14.
9. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Фармакоэкономика туберкулеза: методологические особенности проведения исследований. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014; 2 (4): 10–3.
10. INANTA, HTAi, Organizations P. HTA Glossary. URL: <http://htaglossary.net/> Доказательная-медицина (дата обращения 19.05.2021).
11. Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (1): 33–9.
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты–эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012; 5 (4): 3–8.
13. Страчунская Е.Я. Фармакоэкономика хронического патологического процесса. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007; 9 (2): 176–86.
14. Решетько О.В., Луцевич К.А. Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации фармакотерапии (обзор). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015; 4: 54–7.
15. Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторова Н.П. Использование ABC/VEN анализа фармакотерапии в противотуберкулезном диспансере. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011; 4 (1): 51–2.
16. Diel R., Vandeputte J., de Vries G., et al. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014; 43 (2): 554–65. <https://doi.org/10.1183/09031936.00079413>.
17. Pooran A., Pieterse E., Davids M., et al. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? *PLoS One*. 2013; 8 (1): e54587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054587>.
18. Laurence Y.V., Griffiths U.K., Vassall A. Costs to health services and the patient of treating tuberculosis: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33 (9): 939–55. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0279-6>.
19. Маркелов Ю.М., Лесонен А.С. Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (9): 50–4. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-50-54>.
20. McNaughton A., Blackmore T., McNaughton H. Comprehensive cost of treating one patient with MDR/pre-XDR-TB in Wellington, New Zealand. *Eur Respir J*. 2016; 48 (4): 1256–9. <http://doi.org/10.1183/13993003.00876-2016>.
21. Kendall E.A., Malhotra S., Cook-Scalise S., et al. Estimating the impact of a novel drug regimen for treatment of tuberculosis: a modeling analysis of projected patient outcomes and epidemiological considerations. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 794. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4429-x>.
22. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17: 182. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2118-2>.
23. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П. и др. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (8): 38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
24. Stavitskaya N., Smerdin S., Kudlay D., et al. Multivariate analysis of the effectiveness of bedaquiline-containing chemotherapy regimens in previously treated XDR TB patients. *Eur Respir J*. 2020; 56 (S64): 1597.
25. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М. и др. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (7): 56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
26. Ботько Д.В., Коровина А.В. Эффективность лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью. В кн.: Сикорский А.В., Хрыщанович В.Я. (ред.) Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020: сборник материалов LXXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 15–17 апреля. Минск; 2020: 1809–12.
27. Данилова Т.И., Корнеев Ю.В., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области). *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (9): 56–62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
28. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Рудакова А.В. и др. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (6): 7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
29. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R., et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120763>.
30. Byun J.H., Park J.A., Kang H.R., et al. Comparison of effectiveness between delamanid and bedaquiline among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a Markov model simulation study. *Clin Drug Invest*. 2016; 36 (11): 957–68. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0443-6>.
31. Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84 (3): 41–7. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
32. Шабанов П.Д. Линеволид в лечении мультирезистентных форм туберкулеза. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018; 16 (3): 36–46. <https://doi.org/10.17816/RCF16336-46>.
33. Филинюк О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99 (2): 45–51. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>.
34. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A., et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *J Mark Access Heal Policy*. 2017; 5 (1): 1283105. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1283105>.
35. Ionescu A.M., Agnarson A.M., Kambili C., et al. Bedaquiline-versus injectable-containing drug-resistant tuberculosis regimens: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018; 18 (6): 677–89. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1507821>.
36. Fan Q., Ming W.K., Yip W.Y., You J.H. Cost-effectiveness of bedaquiline or delamanid plus background regimen for multidrug-resistant tuberculosis in a high-income intermediate burden city of China. *Int J Infect Dis*. 2019; 78: 44–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.10.007>.
37. Schnippel K., Firnhaber C., Conradie F., et al. Incremental cost effectiveness of bedaquiline for the treatment of rifampicin-resistant

- tuberculosis in South Africa: model-based analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018; 16 (1): 43–54. <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0352-8>.
38. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (1): 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
39. Кононец А.С., Сафонова С.Г., Сидорова С.В. и др. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФЦИН России. *Пульмонология*. 2020; 3: 67–72. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-3-67-72>.
40. Loveday M., Wallengren K., Reddy T., et al. MDR-TB patients in KwaZulu-Natal, South Africa: cost-effectiveness of 5 models of care. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0196003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196003>.
41. Fitzpatrick C., Hui Z., Lixia W., et al. Cost-effectiveness of a comprehensive programme for drug-resistant tuberculosis in China. *Bull World Health Organ*. 2015; 93: 775–84. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.146274>.
42. Tupasi T.E., Gupta R., Quelapio M.I., et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med*. 2006; 3 (9): e352. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030352>.
43. Русских А.Е., Кутузова Д.М., Ловачева О.В. и др. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 98 (12): 57–66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.

REFERENCES:

- Global tuberculosis report 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131> (accessed 19.05.2021).
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis, prevention, care and control after 2015. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014. Available at: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf (accessed 19.05.2021).
- Tuberculosis in adults. Clinical guidelines. All-Russian Public Organization “Russian Society of Phthisiologists”. 2020. Available at: <http://obl1tub.ru/assets/files/2020/01.20/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf> (in Russ.) (accessed 19.05.2021).
- WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (accessed 19.05.2021).
- Sterlikov S.A. (Ed.) Industry and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2018–2019. Analytical overview of the main indicators and statistical materials. Moscow; 2020. Available at: https://mednet.ru/images/materials/CMT/otraslevye_ekonomicheskie_2018_2019_final.pdf (in Russ.) (accessed 19.05.2021).
- Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. State Report “The state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019”. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933 (in Russ.) (accessed 19.05.2021).
- Parolina L.E., Morozova T.I., Doktorova N.P. Pharmacoeconomics in phthisiology: opportunities and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012; 89 (2): 8–14 (in Russ.).
- Yagudina R.I., Sorokovikov I.V. Pharmacoeconomics of tuberculosis: methodological features of research. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2014; 2 (4): 10–3 (in Russ.).
- INAHTA, HTAi, Organizations P. HTA Glossary. Available at: <http://htaglossary.net/Доказательная-медицина> (in Russ.) (accessed 19.05.2021).
- Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Pharmacoepidemiology: from theory to practice. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (1): 33–9 (in Russ.).
- Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Methodology of cost-effectiveness analysis in pharmacoeconomics. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2012; 5 (4): 3–8 (in Russ.).
- Strachunskaya E.Ya. Pharmacoeconomics of chronic pathologic process. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 9 (2): 176–86 (in Russ.).
- Reshet'ko O.V., Lutsevich K.A. Pharmacoeconomics as an instrument of clinical pharmacology for optimization of pharmacotherapy (review). *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015; 4: 54–7 (in Russ.).
- Morozova T.I., Parolina L.E., Doktorova N.P. Use of ABC/VEN-analysis pharmacotherapy in a tuberculosis hospital. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011; 4 (1): 51–2 (in Russ.).
- Diel R., Vandeputte J., de Vries G., et al. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014; 43 (2): 554–65. <https://doi.org/10.1183/09031936.00079413>.
- Pooran A., Pieterse E., Davids M., et al. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? *PLoS One*. 2013; 8 (1): e54587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054587>.
- Laurence Y.V., Griffiths U.K., Vassall A. Costs to health services and the patient of treating tuberculosis: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33 (9): 939–55. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0279-6>.
- Markelov Yu.M., Lesonen A.S. Clinical and economic aspects of enhanced treatment efficacy of multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (9): 50–4 (in Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-50-54>.
- McNaughton A., Blackmore T., McNaughton H. Comprehensive cost of treating one patient with MDR/pre-XDR-TB in Wellington, New Zealand. *Eur Respir J*. 2016; 48 (4): 1256–9. <http://doi.org/10.1183/13993003.00876-2016>.
- Kendall E.A., Malhotra S., Cook-Scalise S., et al. Estimating the impact of a novel drug regimen for treatment of tuberculosis: a modeling analysis of projected patient outcomes and epidemiological considerations. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 794. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4429-x>.
- Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17: 182. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2118-2>.

23. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., et al. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (8): 38–45 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
24. Stavitskaya N., Smerdin S., Kudlay D., et al. Multivariate analysis of the effectiveness of bedaquiline-containing chemotherapy regimens in previously treated XDR TB patients. *Eur Respir J*. 2020; 56 (S64): 1597.
25. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., et al. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (7): 56–62 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
26. Bot'ko D.V., Korovina A.V. Efficacy of treatment of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. In: Sikorskiy A.V., Khryshchanovich V.Ya. (Eds.) Actual problems of modern medicine and pharmacy 2020: collection of materials of the LXXIII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, April 15–17. Minsk; 2020: 1809–12 (in Russ.).
27. Danilova T. I., Korneev Yu. V., Kudlay D. A., Nikolenko N. Yu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (9): 56–62 (in Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
28. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V., et al. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96 (6): 7–14 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
29. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R., et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120763>.
30. Byun J.H., Park J.A., Kang H.R., et al. Comparison of effectiveness between delamanid and bedaquiline among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a Markov model simulation study. *Clin Drug Investig*. 2016; 36 (11): 957–68. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0443-6>.
31. Kudlay D.A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021; 84 (3): 41–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
32. Shabanov P.D. Linezolid in treatment of multidrug-resistant forms of tuberculosis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018; 16 (3): 36–46 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF16336-46>.
33. Filinyuk O.V., Alliluev A.S., Amichba D.E., et al. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99 (2): 45–51 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>.
34. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A., et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *J Mark Access Heal Policy*. 2017; 5 (1): 1283105. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1283105>.
35. Ionescu A.M., Agnarson A.M., Kambili C., et al. Bedaquiline-versus injectable-containing drug-resistant tuberculosis regimens: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018; 18 (6): 677–89. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1507821>.
36. Fan Q., Ming W.K., Yip W.Y., You J.H. Cost-effectiveness of bedaquiline or delamanid plus background regimen for multidrug-resistant tuberculosis in a high-income intermediate burden city of China. *Int J Infect Dis*. 2019; 78: 44–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.10.007>.
37. Schnippel K., Firnhaber C., Conradie F., et al. Incremental cost effectiveness of bedaquiline for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa: model-based analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018; 16 (1): 43–54. <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0352-8>.
38. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., et al. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (1): 5–15 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
39. Kononets A.S., Safonova S.G., Sidorova S.V., et al. Clinical features and therapeutic efficacy in patients with pulmonary multidrug-resistant cavitary tuberculosis at Russian penitentiary system. *Pulmonologiya*. 2020; 3: 67–72 (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-3-67-72>.
40. Loveday M., Wallengren K., Reddy T., et al. MDR-TB patients in KwaZulu-Natal, South Africa: cost-effectiveness of 5 models of care. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0196003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196003>.
41. Fitzpatrick C., Hui Z., Lixia W., et al. Cost-effectiveness of a comprehensive programme for drug-resistant tuberculosis in China. *Bull World Health Organ*. 2015; 93: 775–84. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.146274>.
42. Tupasi T.E., Gupta R., Quelapio M.I., et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med*. 2006; 3 (9): e352. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030352>.
43. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., et al. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 98 (12): 57–66 (in Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.

Сведения об авторах

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

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

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

About the authors

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

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

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