

Дерюшкин Владимир Геннадьевич

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ
АНАЛИЗ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ
АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Гацура Сергей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Решетько Ольга Вилоровна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, заведующая кафедрой.

Зайцев Андрей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России).

Защита состоится «19» апреля 2022 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу:

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <https://dissov.msmsu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Лобанова Елена Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВБП) в 2018 г. в Российской Федерации по сравнению с 2017 г. увеличилась на 19,1 %, а в 2019 г. – еще на 8,1 %. При этом ВБП продолжает сохранять лидирующее место в структуре смертности от патологии органов дыхания (А.Г. Чучалин, 2019; А.И. Синопальников, 2019; Данные Роспотребнадзора о заболеваемости ВБП, 2018-2019). При высокой распространенности ВБП в реальной клинической практике нередко встречаются ошибки в диагностике и лечении этого заболевания (Т.В. Спичак, 2019). ВБП зачастую протекает в относительно легкой форме, и лечение таких пациентов рекомендуется проводить в амбулаторных условиях с эмпирическим назначением антимикробных препаратов (АМП) согласно действующим клиническим рекомендациям (КР) (А.А. Андержанова и соавт., 2016; Е.В. Болотова и соавт., 2017; И.В. Лещенко, 2017; А.А. Зайцев, 2018; М.Т. Bender, 2018; N. Angrill et al., 2020).

Следование принципам рациональной фармакотерапии является неотъемлемой компетенцией врача любой специальности, которая формируется в рамках программы специалитета в соответствии с положениями Федерального государственного образовательного стандарта (ФГОС) высшего медицинского образования и соответствующего профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)». В настоящее время выпускник медицинского вуза после успешной первичной аккредитации сразу может занять место практикующего врача в амбулаторном звене без дополнительной последипломной подготовки, а одной из его задач будет назначение стартовой антимикробной терапии при ВБП (ФГОС-лечебное дело, 2020).

Предыдущие исследования показали, что практикующие врачи назначают лекарственную терапию согласно КР далеко не во всех клинических ситуациях, причем одной из наиболее проблемных точек является именно выбор стартовой антимикробной терапии для амбулаторного лечения нетяжелой ВБП (С.В. Гацура и соавт., 2017; С.В. Гацура и соавт., 2018). Вместе с тем, строгое следование действующим КР в амбулаторной практике будет способствовать правильному выбору стартовой АМП при ВБП, что позволит повысить эффективность лечения и снизить неоправданные расходы пациента на антимикробную терапию (М.В. Александров и соавт., 2016).

Вышеизложенное подчеркивает актуальность проблемы оказания медицинской помощи при бактериальной ВБП в амбулаторных условиях и подтверждает, что вопросы рациональной фармакотерапии этого заболевания заслуживают детального и разностороннего рассмотрения.

Цель исследования

Обосновать организационные и образовательные мероприятия для повышения качества оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях пациентам с внебольничной бактериальной пневмонией на основании комплексной оценки фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов выбора стартовой антимикробной терапии студентами выпускного курса лечебного факультета и практикующими врачами первичного звена здравоохранения города Москвы.

Задачи исследования

1. Изучить современные КР и сравнить подходы к выбору АМП для лечения бактериальной ВБП в амбулаторных условиях.
2. В рамках одноцентрового фармакоэпидемиологического исследования ознакомиться с реальной практикой применения АМП для амбулаторного лечения ВБП в городской поликлинике города Москвы.
3. Изучить выбор АМП для амбулаторного лечения нетяжелой ВБП у молодого, ранее здорового пациента студентами выпускного курса лечебного факультета медицинского вуза.
4. Оценить рациональность выбора АМП при ВБП и выявить основные дефекты с позиции актуальных КР и действующей нормативной правовой базы.
5. Провести фармакоэкономический анализ эффекта приведения к действующим КР выбора АМП пациентам с ВБП по данным анкетирования студентов и врачей, а также изучения реальной амбулаторной практики на модели городской поликлиники города Москвы.
6. Обосновать необходимость организационных и образовательных мероприятий, направленных на повышение фармакотерапевтической компетентности выпускников медицинского вуза и врачей первичного звена в исследуемой проблеме.

Научная новизна

Впервые была изучена и проанализирована профессиональная компетенция выбора АМП при ВБП у студентов выпускного курса медицинского вуза перед первичной

аккредитацией с последующей возможностью начать самостоятельную работу в качестве врача первичного звена. Установлено, что лишь 40 % назначений стартовой АМП соответствует действующим КР, а 10 % выбора приходится на устаревшие лекарственные препараты (ЛП).

Впервые после реформирования первичной медико-санитарной помощи в городе Москве в рамках одноцентрового фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования проведено изучение и сравнение выбора АМП для амбулаторной терапии пациентов с ВБП по результатам опроса врачей поликлиник и анализа их реальной клинической практики. Согласно полученным данным практикующие врачи предпочитают назначать для стартовой терапии АМП второй линии – около 70 % назначений, часть из которых производится только в инъекционной форме – 21,1 %, что противоречит принципам рациональной фармакотерапии и приводит к удорожанию лечения на 56,6 % по сравнению со стоимостью, рассчитанной на основании действующих КР.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Результаты комплексной оценки фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов выбора АМП для лечения ВБП в амбулаторных условиях позволят выявить основные пробелы, связанные с рациональным использованием лекарственных средств (ЛС) в рамках КР, на этапе получения высшего медицинского образования и в процессе непрерывного профессионального развития врачей первичного звена.

2. Анализ результатов исследования позволит обосновать целенаправленные образовательные интервенции, направленные на формирование у выпускников медицинского вуза и практикующих врачей первичного звена компетенции рационального назначения АМП в данной клинической ситуации.

3. Академическое сопровождение практикующих врачей в их повседневной профессиональной деятельности будет способствовать более строгому следованию КР и своевременному ознакомлению с современными подходами к амбулаторной терапии бактериальных инфекций. При дальнейшей успешной апробации модель подобного взаимодействия кафедры медицинского вуза и городской поликлиники может быть предложена для широкого внедрения в амбулаторную практику.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анкетирование студентов выпускного курса медицинского университета, касающееся рационального назначения ЛС в 8 стандартных ситуациях общей врачебной практики, показало, что наибольшие затруднения вызывает выбор АМП для амбулаторного лечения нетяжелой бактериальной ВБП. Дальнейшие исследования подтвердили, что в данной ситуации назначения студентов выпускного курса и врачей соответствуют актуальным КР лишь в 40 % случаев при достаточно высокой уверенности в собственной фармакотерапевтической компетентности.

2. Результаты анализа данных анкетирования врачей первичного звена и амбулаторных карт пациентов с ВБП свидетельствуют о неоправданно широком применении препаратов второй линии – около 70%, и злоупотреблении инъекционным путем введения АМП – 21,1 %, что приводит не только к снижению качества оказываемой медицинской помощи и необоснованному повышению лекарственной нагрузки на пациента, но и к существенному повышению расходов на антимикробную терапию в 1,6 раза по сравнению со стоимостью, рассчитанной на основании действующих КР.

3. Целенаправленные образовательные интервенции на уровнях высшего и дополнительного медицинского образования, направленные на формирование компетенции рационального выбора АМП при лечении ВБП в амбулаторных условиях, будут способствовать повышению качества оказания медицинской помощи.

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно были собраны и проанализированы данные 650 амбулаторных карт пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет за 2018-2019 гг. в 4 филиалах московской городской поликлиники «Государственное бюджетное учреждение здравоохранения городская поликлиника № 175 Департамента здравоохранения города Москвы». Было проведено анкетирование 206 медицинских работников - врачей общей практики и врачей-терапевтов участковых, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях; 240 студентов выпускного курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Автор самостоятельно проводил систематизацию полученных данных, их статистическую обработку и анализ.

Апробация результатов

Апробация состоялась на совместном заседании кафедр общественного здоровья и здравоохранения лечебного факультета; госпитальной терапии № 1 лечебного

факультета; фармакологии лечебного факультета; терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, 24.06.2021 г., протокол заседания № 8).

Основные результаты исследования доложены на различных профессиональных форумах и научных конференциях: European Drug Utilization Research Group Conference «EuroDURG 2020» (Szeged, Hungary, 2020 г.), X Общероссийская конференция с международным участием «Неделя медицинского образования 2020» (Москва, 2020 г.), 16th World Congress on Public Health 2020 «Public Health for the Future of Humanity: Analysis, Advocacy and Action» (Rome, Italy, 2020 г.), XV Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2020 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе, 6 статей в журналах, включенных в перечень периодических изданий, рекомендуемых ВАК для публикации материалов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также 2 статьи в зарубежной печати (European Drug Utilisation Research Group Conference «EuroDURG 2020», Abstract book, 2020; European Journal of Public Health, September 2020).

Объем и структура диссертационной работы

Материалы диссертации изложены на 138 страницах машинописного текста, иллюстрированного 19 таблицами и 6 рисунками.

Диссертация состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, приложения, а также библиографический указатель, включающий 127 отечественных и 104 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы

Дизайн настоящего одноцентрового фармакоэпидемиологического исследования предусматривал этапность его проведения: анонимный добровольный опрос врачей первичного звена города Москвы и выпускников лечебного факультета медицинского вуза, направленный на выявление предпочтений в выборе АМП при нетяжелой ВБП у молодого, ранее здорового пациента; выкопировку данных из амбулаторных карт пациентов.

Для решения поставленных задач было сформировано три исследовательских пула:

- студенты выпускного курса лечебного факультета медицинского вуза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Исследование проводилось в феврале-апреле 2019 г. В опросе приняли участие 240 студентов, из них 178 женщин (74,2%) и 62 мужчины (25,8%). Средний возраст респондентов составил $24,8 \pm 3,3$ года.

- практикующие врачи: врачи общей практики и врачи-терапевты участковые, оказывающие амбулаторную медицинскую помощь в поликлиниках города Москвы. В анонимном добровольном анкетировании приняли участие 206 респондентов, из них 177 (85,9 %) женщин и 29 (14,1%) мужчин. Средний возраст опрошенных врачей составил $47,8 \pm 13,3$ года, средний врачебный стаж – $21,4 \pm 13,4$ года.

- амбулаторные карты пациентов с верифицированным диагнозом внебольничной пневмонии (J18 по МКБ-10), принимающих АМП в период с 2018 по 2019 г. включительно. Отбор случаев произведен с помощью Единой медицинской информационно-аналитической системы «ЕМИАС» в 4 филиалах городской поликлиники № 175 Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ), где работали ранее опрошенные врачи. Проводился ретроспективный анализ выкопировочных данных из амбулаторных карт 650 пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет (59,4 % женщин и 40,6 % мужчин), получавших АМП по поводу ВБП. Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 16,8$ года. Были использованы критерии включения/невключения. Критериями включения являлись: диагноз «внебольничная пневмония», возраст пациентов от 18 до 65 лет, отсутствие в анамнезе приема АМП в течение 3-х месяцев, отсутствие хронических неинфекционных заболеваний, отсутствие льготного лекарственного обеспечения.

Исследование было одобрено Протоколом № 01-18 Межвузовского комитета по этике от 25.01.2018 г.

Анкетирование студентов проводилось в феврале-апреле 2019 г., в рамках которого были предложены клинические задачи по восьми наиболее частым ситуациям, встречающимся в общей врачебной практике. Каждому респонденту необходимо было самостоятельно указать тот ЛП, который он назначит пациенту в каждом конкретном случае: (1) антимикробное средство при нетяжелой ВБП у ранее здорового пациента 35 лет; (2) ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокатор при хронической сердечной недостаточности; (3) статин при дислипидемии; (4) ингибитор

протонной помпы при кислотозависимых состояниях; (5) антипиретик при гипертермии; (6) антигистаминный препарат при аллергической крапивнице; (7) нестероидный противовоспалительный препарат при болевом синдроме у пациента с остеоартритом; (8) средство для профилактики сезонного гриппа. Опрос проводился анонимно, участие в нем было добровольным.

Оценка выбора ЛП проводилась двумя независимыми экспертами, для чего использовалась четырехступенчатая шкала оценки, где: 0 - выбор неверен, 1 - выбор допустим, 2 - выбор субоптимален (оптимальный ЛП указан по торговому наименованию (ТН) или приведена его возможная альтернатива), 3 - выбор оптимален. Сравнительная оценка по группам ЛП проводилась на основании сопоставления количества ответов с оптимальным выбором (3 балла). Учитывалось также число неверных ответов (0 баллов) по пунктам опросника.

Анкетирование практикующих врачей амбулаторного звена города Москвы проводилось по аналогичной методике с января по октябрь 2019 г. Респондентам было также предложено от руки указать название рекомендуемого АМП для амбулаторного приема при документированной ВБП, протекающей с субфебрильной температурой (37,3 С°) и надсадным малопродуктивным кашлем у ранее здорового мужчины 35 лет.

Дополнительно всем участникам опроса предлагалось оценить собственную уверенность в достаточном освоении базовых принципов рациональной фармакотерапии по 10-балльной шкале, где 1 - совершенно не уверен, 10 - абсолютно уверен в выборе ЛП.

Оценка рациональности выбора АМП проводилась на основании актуальных Алгоритмов ведения пациентов ДЗМ. Кроме того, в группах студентов и практикующих врачей была предпринята сравнительная оценка структуры массива назначенных АМП, а также удельного веса рекомендаций по международному непатентованному наименованию (МНН).

Собранные материалы были обобщены для проведения фармакоэкономического анализа. Для расчета стоимости курса ЛС была взята цена на конкретные АМП из актуальной версии Государственного реестра предельных отпускных цен на ЛС. Дозировка и продолжительность лечения ВБП в амбулаторных условиях рассчитывались на основании соответствующего Стандарта оказания медицинской помощи и положений Алгоритмов ведения пациентов ДЗМ.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Excel 2019, STATISTICA 13.0 (“StatSoftInc”, США). Показатели дескриптивной статистики представлены в виде абсолютных, относительных и средних величин.

При анализе оценок экспертов по соответствующей шкале и оценок респондентов собственной уверенности во владении навыками рациональной фармакотерапии тест Колмогорова-Смирнова выявил неправильное распределение полученных результатов в опросе как выпускников лечебного факультета медицинского вуза, так и практикующих врачей, поэтому для дальнейшей статистической обработки использовали непараметрические методы оценки данных. Средние величины приведены в виде медиан с указанием межквартильного размаха. Достоверность различия средних величин оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение распределений по баллам в группах проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Полученные различия считали достоверными при $p < 0,05$.

При оценке реальной клинической практики данные были представлены в виде абсолютных величин, на основании которых рассчитывались средние величины \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), для сопоставления частот выбора отдельных АМП при анкетировании и выкопировке использовали критерий χ^2 Пирсона, взаимосвязь между врачебным стажем и уверенностью респондентов в собственной фармакотерапевтической компетентности оценивалась с помощью расчета коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве показателей, характеризующих потребление ЛП, использовались: количество назначений, стоимостные затраты на покупку, средняя цена курса лечения.

Расчет средней стоимости затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений производился по формуле 1. Цена конкретных АМП определялась на основании актуальной версии Государственного реестра предельных отпускных цен на ЛС.

$$P_{\text{ср}} = P_{\text{к1}} * \%n1 + P_{\text{к2}} * \%n2 + \dots + P_{\text{кz}} * \%nz \quad (1)$$

где:

$P_{\text{ср}}$ – средняя цена за курс, в зависимости от структуры назначений,

R_{k1} – цена курса АМП1,

$\%n1$ – доля курса АМП1 в общей структуре сделанных назначений,

R_{k2} – цена курса АМП2,

$\%n2$ – доля курса АМП2 в общей структуре сделанных назначений,

R_{kz} – цена курса АМПz,

$\%nz$ – доля курса АМПz в общей структуре сделанных назначений.

«Идеальная» модель выбора АМП, основанная на Алгоритмах ведения пациентов ДЗМ и предусматривающая назначение амоксициллина или макролидов в качестве препаратов первого выбора, была построена с учетом структуры реальных назначений, сделанных при ВБП врачами поликлиники. На этом основании была рассчитана средняя стоимость смоделированного «идеального» курса лечения АМП при ВБП в амбулаторных условиях. Результаты сравнивались со стоимостью курса АМП, рассчитанного по данным реальной клинической практики, опроса выпускников лечебного факультета медицинского вуза и практикующих врачей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анкетирования выпускников лечебного факультета и практикующих врачей

Данные опроса подвергались количественной и качественной оценке. Качественная оценка ответов осуществлялась двумя независимыми экспертами по каждому назначению в соответствии с разработанной шкалой оценок.

Распределение оценок экспертов представлено на рисунке 1.

При анализе оценок выбора респондентов по группам препаратов выяснилось, что выпускники лечебного факультета назначают статины достоверно лучше, чем другие ЛП. Последнее ранговое место по числу верных ответов разделили АМП и нестероидные противовоспалительные средства, с высокой степенью достоверности ($p=0,0000$) уступая всем другим анализируемым группам препаратов. Полученные результаты еще раз подчеркивают необходимость более детального изучения назначения стартовой антибактериальной терапии при ВБП в амбулаторных условиях.

В общей сложности 240 выпускников лечебного факультета назвали 271 АМП, при этом 152 ответа (56,1 %) были даны по МНН и 119 (43,9 %) – по ТН. Практикующие врачи (206 респондентов) назвали 230 АМП, из них по ТН – 134 (58,3 %) АМП, а по МНН – 96

(41,7 %), то есть студенты достоверно чаще выбирают АМП по МНН, нежели практикующие врачи.

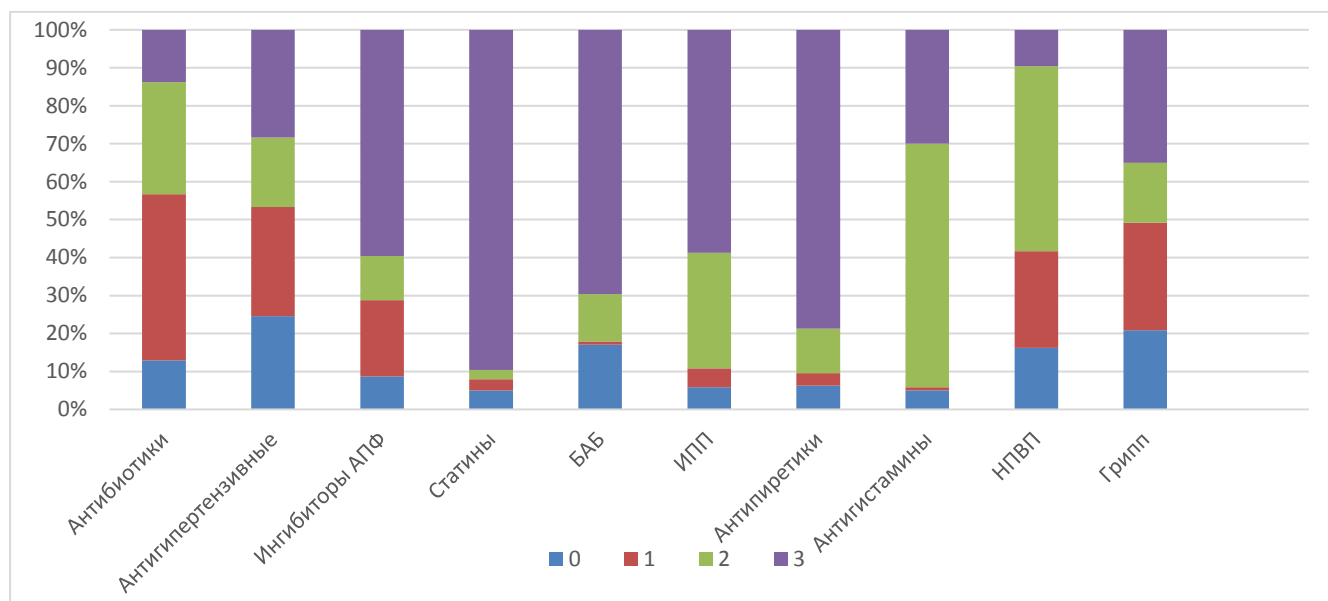


Рисунок 1 - Распределение оценок рациональности выбора по пунктам опросника

Отметим, что на тройку «лидеров» названных АМП приходится 56,5 % препаратов, на долю Амоксиклава® – 32,1 % выбора выпускников, что ставит его на первое место среди всех АМП (таблица 1). Амоксиклав® (фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат) не является средством первого выбора для амбулаторного лечения молодого, ранее здорового пациента с нетяжелой ВБП и субфебрильной температурой тела. Данная комбинация в Алгоритмах ведения пациентов ДЗМ относится к ЛП второй линии, которые рекомендовано применять в случае терапевтической неудачи, у пациентов пожилого возраста или больных, ранее принимавших АМП.

Амоксиклав® занимает лидирующую позицию и в группе практикующих врачей, при этом студенты выбирают его достоверно чаще. Второе место в рейтинге предпочтений студентов и врачей с практически равными показателями занимает амоксициллин. На третьем месте в выборе врачей – Флемоксин® (амоксициллин), а у студентов – несколько устаревший эритромицин. Интересен факт, что у студентов на тройку «лидеров» приходится 56,5% назначений, это говорит о достоверно большей компактности их личного формуляра в сравнении с врачами (таблица 1).

Из таблицы 2 следует, что на препараты, рекомендованные в качестве средств первого выбора в данной клинической ситуации (амоксициллин или макролиды), у

врачей и студентов приходится сопоставимые и достоверно не различающиеся доли общего массива названных АМП (39,1% и 43,5% соответственно), причем макролиды встречаются достоверно чаще в рекомендациях студентов.

Таблица 1 - Рейтинг предпочтений при выборе АМП у врачей и студентов (n/%)

Группа	Всего названных АМП	1 место	2 место	3 место	Доля «тройки лидеров»
Врачи	230	Амоксиклав® (45/19,6%)	Амоксициллин (42/18,3%)	Флемоксин® (21/9,1%)	108/47,0%
Студенты	271	Амоксиклав®** (87/32,1%)	Амоксициллин (49/18,1%)	Эритромицин (17/6,3%)	153/56,5%*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ при сравнении группы врачей и группы студентов

При более детальном анализе выбора АМП обращает на себя внимание практически одинаковая приверженность к фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат в обеих группах респондентов. Данная комбинация встречается достоверно чаще, чем препараты других групп АМП (41,0 % - опрос врачей и 42,1 % - опрос выпускников).

Вместе с тем врачи достоверно чаще, чем выпускники лечебного факультета выбирают АМП группы цефалоспоринов, в том числе лекарственные формы для парентерального введения.

Стоит отметить, что лишь около 40 % назначений АМП при амбулаторном лечении ВБП соответствуют актуальным для столичных врачей первичного звена рекомендациям, при этом данная цифра оказалась сопоставимой как в группе практикующих врачей, так и в группе выпускников медицинского вуза.

Таким образом, врачи и выпускники склонны сразу назначать АМП второй линии (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, реже — фторхинолоны), недооценивая макролиды. Эти обстоятельства приводят к необоснованному увеличению лекарственной нагрузки на пациента, снижению безопасности, а при наличии атипичных возбудителей — неэффективности амбулаторной антимикробной терапии ВБП.

Таблица 2 - Характеристика выбора АМП выпускниками лечебного факультета и врачами первичного звена (результаты анкетирования)

№ п/п	Препарат	Анкетирование, N (%)		Суммарный % по группам	
		Выпускники	Врачи	Выпускники	Врачи
Аминопенициллины					
1	Амоксициллин	49 (18,1)	42 (18,3)	22,9	27,4
2	Флемоксин®	6 (2,2)	21 (9,1)		
3	Ампициллин	7 (2,6)	-		
Макролиды					
4	Вильпрофен®	1 (0,4)	4 (1,7)	23,3	11,7
5	Азитромицин	16 (5,9)	5 (2,2)		
6	Сумамед®	8 (3,0)	2 (0,9)		
7	Джозамицин	-	1 (0,4)		
8	Кларитромицин	6 (2,2)	1 (0,4)		
9	Фромелид®	-	1 (0,4)		
10	Макропен®	-	4 (1,7)		
11	Клацид®	2 (0,7)	5 (2,2)		
12	Эритромицин	17 (6,3)	-		
13	<i>Макролиды</i>	13 (4,8)	4 (1,8)		
Защищенные пенициллины					
14	Амоксициллин/клавуланат	16 (5,9)	16 (7,0)	42,0	41,0
15	Амоксиклав®	87 (32,0)	45 (19,6)		
16	Флемоклав®	1 (0,4)	13 (5,7)		
17	Аугментин®	10 (3,7)	20 (8,7)		
Цефалоспорины					
18	Цефтриаксон	7 (2,6)	13 (5,7)	4,9	10,9
19	Цефазолин	3 (1,1)	-		
20	Цефиксим	1 (0,4)	1 (0,4)		
21	Цефтобипрол	1 (0,4)	-		
22	Панцеф®	1 (0,4)	-		
23	Супракс®	-	9 (3,9)		
24	Цефепим	-	3 (0,9)		
Фторхинолоны					
25	Ципрофлоксацин	5 (1,8)	1 (0,4)	6,5	9,0
26	Леволет®	-	2 (0,9)		
27	Левофлоксацин	5 (1,8)	10 (4,3)		
28	Таваник®	3 (1,1)	6 (2,6)		
29	Глево®	-	1 (0,4)		
30	Авелокс®	-	1 (0,4)		
31	Моксифлоксацин	3 (1,1)	-		
Тетрациклины					
32	Доксициклин	1 (0,4)	-	0,4	-
ИТОГО		271 (100)	230 (100)	100	100

Анализ назначений антимикробных препаратов в реальной врачебной практике

Был проведен ретроспективный анализ выкопировочных данных из амбулаторных карт 650 пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет (59,4 % женщин, 40,6 % мужчин), получавших АМП по поводу ВБП. Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 16,8$ года.

Данные, полученные при выкопировке из амбулаторных карт пациентов с ВБП, были сопоставлены с результатами пилотного исследования (анкетирование практикующих врачей в той же медицинской организации). В пилотном опросе приняли участие 45 практикующих врачей: женщин 40 (88,9%), мужчин 5 (11,1%), средний возраст составил $48,5 \pm 13,1$ года, средний врачебный стаж $22,7 \pm 13,6$ года. Суммарно 45 респондентов назвали 51 АМП для назначения в предложенной клинической ситуации.

Группа цефалоспоринов в реальной врачебной практике заняла лидирующее положение – 28,8 %, на втором месте защищенные пенициллины – 28,0 %, на третьем месте макролиды – 15,5 % (таблица 3). Дальнейший анализ реальной клинической практики показал картину, отличную от результатов ранее проведенного опроса: цефалоспорины по частоте назначения практически сравнялись с комбинацией амоксициллин/клавуланат, который достоверно потерял в популярности, как и амоксициллин ($p \leq 0,05$).

Безусловное лидирующее положение в реальной клинической практике в группе цефалоспоринов занял цефтриаксон, достоверно уступивший в общем рейтинге АМП лишь фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат (20,2 % и 28,0 % соответственно, $p = 0,0009$).

Таблица 3 - Сравнительная характеристика выбора АМП врачами первичного звена по результатам анкетирования и выкопировочным данным

№ п/п	Препарат	Анкетирование N (%)	Выкопировка N (%)	Попарная оценка различий (χ^2 Пирсона при df=1)
1	Амоксициллин	13 (25,5)	85 (13,1)	$\chi^2 = 6,06$, $p = 0,014$
2	Макролиды	3 (5,9)	101 (15,5)	$\chi^2 = 3,49$, $p = 0,062$
3	Амоксициллин/клавуланат	25 (49,0)	182 (28,0)	$\chi^2 = 10,04$, $p = 0,002$
4	Цефалоспорины	8 (15,7)	187 (28,8)	$\chi^2 = 4,03$, $p = 0,045$
5	Фторхинолоны	2 (3,9)	91 (14,0)	$\chi^2 = 4,17$, $p = 0,041$
6	Доксициклин	–	4 (0,6)	–
ИТОГО		51 (100)	650 (100)	–

Приведенные в таблице 3 данные также свидетельствуют о том, что процент назначений, соответствующих действующим в городе Москве рекомендациям (п.1 + п.2), достоверно не различался как при анкетировании, так и по выкопировочным данным (31,4% и 28,6% соответственно, $p=0,675$).

Всего Алгоритмам ведения пациентов ДЗМ для лечения нетяжелой ВБП в амбулаторных условиях соответствовали 28,6 % назначений АМП (аминопенициллины и макролиды). Остальные названные ЛП относятся к препаратам второй линии, и их доля в назначениях врачей составила 70,8 % (защищенные пенициллины, цефалоспорины и фторхинолоны).

По результатам пилотного анкетирования безусловным лидером оказалась фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат (49,0 %). Здесь стоит отметить, что предложенная респондентам клиническая ситуация подразумевала выбор АМП, активного в отношении атипичных возбудителей – *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*, которые обладают природной резистентностью ко всем бета-лактамам антибиотикам. В дополнение следует отметить, что опрошенные нами респонденты в среднем достаточно высоко оценивали свои фармакотерапевтические навыки.

Самооценка уровня компетентности рационального назначения лекарственных препаратов

При анализе уровня самооценки собственной фармакотерапевтической компетентности в пилотном исследовании, в котором оценивалось мнение 45 практикующих врачей, выявлено, что колебания самооценки варьировали в диапазоне от 2 до 10 баллов, составив в среднем $7,4 \pm 1,8$, причем сколько-нибудь значимой взаимосвязи этого показателя с профессиональным стажем респондентов выявлено не было ($r = -0,012$).

В группе 1, состоящей из 206 практикующих врачей, уровень самооценки собственной фармакотерапевтической компетентности составил $7,8 \pm 1,6$ баллов. В группе 2, состоящей из 240 выпускников лечебного факультета, средняя оценка уверенности составила $5,8 \pm 2,3$ балла.

Тест Колмогорова-Смирнова показал, что ответы респондентов имели неправильное распределение.

При помощи критерия U-Манна-Уитни проведено сравнение исследуемых групп. В группе 1 медиана (межквартильный размах) самооценки составила 8 (2), в группе 2 – 6

(3,5). Таким образом, выпускники лечебного факультета медицинского вуза достоверно ниже оценивали свой уровень фармакотерапевтической компетентности, чем практикующие врачи первичного звена здравоохранения ($p \leq 0,01$).

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что только в практической деятельности можно усовершенствовать навык рационального назначения ЛС, опираясь на клинический опыт и действующие КР. Предполагается, что общение с пациентом, знание КР и протоколов лечения наиболее часто встречающихся заболеваний будут благоприятно влиять на рациональный выбор ЛП практикующими врачами. Студентам медицинских вузов необходимо уделять данной компетенции повышенное внимание, так как уже после окончания университета и прохождения первичной аккредитации они имеют право осуществлять практическую деятельность по специальности врач-терапевт участковый, что, в свою очередь, накладывает на выпускника высокую профессиональную ответственность при лечении пациентов и назначении им лекарственной терапии.

Фармакоэкономические оценки назначения АМП при ВБП

Для амбулаторной терапии ВБП врачи первичного звена назначали своим пациентам аминопенициллины (в том числе защищенные), макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны и, в единичных случаях, тетрациклины, представленные исключительно доксициклином.

При расчете стоимости курса ЛП, которые выпускаются только в инъекционной форме (цефтриаксон, цефазолин), к предельной отпускной цене из Государственного реестра была добавлена курсовая стоимость внутримышечных инъекций, взятая из Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования в городе Москве на 2019 г.

Из данных представленных в таблице 4 следует, что наибольшая доля расходов по группам АМП (около 50%) приходится на цефалоспорины – группу антибиотиков, не входящую в актуальные рекомендации в качестве АМП первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой ВБП. Первое место по расходам среди не только цефалоспоринов, но и всех назначенных антибактериальных препаратов приходится на цефтриаксон – 30,54 %. Стоит отметить, что данный препарат не входит в рекомендуемый перечень АМП для стартовой терапии при ВБП в амбулаторных условиях.

Таблица 4 - Структура выбора и затратные характеристики АМП, назначенных для амбулаторного лечения пациентов с ВБИ

Антимикробный препарат	Кол-во назначений n (%)	Цена курса (руб.)	Общие затраты, (руб.)	Доля от общих расходов	Расходы по группам (руб./%)	Вклад в стоимость усредненного курса (руб.)
Цефалоспорины						
Цефтриаксон	131 (20,2)	396,20+ 539,56*	122 584,56	30,54%	197826,56 49,29%	188,59
Супракс®	45 (6,9)	1436,00	64 620,00	16,10%		99,42
Цефазолин	6 (0,9)	350,56+ 539,56*	5 340,72	1,33%		8,22
Спектрацеф®	3 (0,5)	1350,00	4 050,00	1,01%		6,23
Зиннат®	2 (0,3)	615,64	1 231,28	0,31%		1,89
Макролиды						
Вильпрафен®	22 (3,4)	894,62	19 681,64	4,90%	64907,68 18,67%	30,28
Азитромицин	23 (3,5)	731,37	16 821,51	4,19%		25,88
Сумамед®	11 (1,7)	938,22	10 320,42	2,57%		15,88
Клацид®	12 (1,8)	656,36	7 876,32	1,96%		12,12
Хемомицин®	7 (1,1)	688,89	4 822,23	1,20%		7,42
Рулид®	3 (0,5)	1520,00	4 560,00	1,14%		7,02
Кларитромицин	7 (1,1)	548,80	3 841,60	0,96%		5,91
Макропен®	9 (1,4)	423,00	3 807,00	0,95%		5,86
Азитрокс®	2 (0,3)	699,94	1 399,88	0,35%		2,15
Фромилид®	3 (0,5)	436,36	1 309,08	0,33%		2,01
Эритромицин	2 (0,3)	234,00	468,00	0,12%		0,72
Защищенные аминопенициллины						
Амоксиклав®	99 (15,2)	321,38	31 816,62	7,93%	58573,06 14,6%	48,95
Флемоклав®	43 (6,6)	400,00	17 200,00	4,29%		26,46
Аугментин®	38 (5,8)	238,82	9 075,16	2,26%		13,96
Амоксициллин клавуланат	2 (0,3)	240,64	481,28	0,12%		0,74
Фторхинолоны						
Таваник®	42 (6,5)	728,68	30 604,56	7,62%	48461,40 12,06%	47,08
Левифлоксацин	36 (5,5)	436,42	15 711,12	3,91%		24,17
Цифран®	5 (0,8)	170,00	850,00	0,21%		1,31
Левифлокс®	1 (0,2)	727,68	727,68	0,18%		1,12
Глево®	3 (0,5)	125,00	375,00	0,09%		0,58
Ципрофлоксацин	4 (0,6)	48,26	193,04	0,05%		0,30
Аминопенициллины						
Флемоксин®	76 (11,7)	270,10	20 527,60	5,11%	21013,24	31,58
Амоксициллин	9 (1,4)	53,96	485,64	0,12%	5,23%	0,75
Тетрациклины						
Юнидокс солютаб®	1 (0,2)	516,00	516,00	0,13%	592,50	0,79
Доксициклин	3 (0,5)	25,50	76,50	0,02%	0,15%	0,12
ИТОГО	650		401374,44	100 %		617,50

* К предельной отпускной цене была добавлена курсовая стоимость внутримышечных инъекций

Кроме того, его назначение предусматривает исключительно парентеральный путь введения, что противоречит принципам амбулаторной антимикробной терапии, приводит

к удорожанию курса и снижает безопасность фармакотерапии для пациента. Например, цена цефтриаксона на курс лечения составляет всего 396,20 рублей, а стоимость соответствующего числа внутримышечных инъекций – 539,56 руб. на курс, что приводит к удорожанию лечения в 2,4 раза.

При расчете средней стоимости курса антимикробной терапии в реальной амбулаторной практике базовой поликлиники была использована приведенная выше формула, согласно которой его цена составила 617,50 руб. (таблица 4). По данным анкетирования практикующих врачей и выпускников медицинского вуза, аналогичный расчетный показатель был равен 420,82 руб. и 367,44 руб. соответственно. Учитывая, что выбор АМП во всех трех случаях не соответствовал действующим КР и Алгоритмам ведения пациентов ДЗМ, была смоделирована «идеальная» ситуация назначения аминопенициллинов (амоксициллина) и макролидов для стартовой терапии нетяжелой ВБП у пациентов до 65 лет в амбулаторных условиях.

Рекомендованные препараты обеих групп выкопировали из реальных врачебных назначений, обозначив их исключительно по МНН. Далее в рамках принятой «идеальной» ситуации считали, что все 100% назначений АМП для амбулаторного лечения пациентов с ВБП включали в себя только препараты этих 2 групп с учетом реальной структуры их назначения. На основании принятой модели была рассчитана средняя стоимость курса антимикробной терапии. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Структура выбора и затратные характеристики АМП, официально рекомендованных для первой линии амбулаторного лечения пациентов с ВБП

Антимикробный препарат	Кол-во назначений (%)	Цена курса	Общие затраты	Доля от общих расходов	Расходы по классам	Вклад в стоимость усредненного курса (руб)
Аминопенициллины						
Амоксициллин	85 (49,4)	53,96	4586,60	6,77%	4586,60 6,77 %	26,67
Макролиды						
Джозамицин	22 (12,8)	894,62	19681,64	29,03%	63204,15 93,23 %	114,43
Азитромицин	43 (25,0)	731,37	31448,91	46,39%		182,84
Кларитромицин	22 (12,8)	548,80	12073,6	17,81%		70,20
ИТОГО	172 (100%)		67790,75	100%		394,13

На амоксициллин и макролиды в предложенной модели пришлось примерно по 50 % назначений. Тот факт, что на макролиды приходится большая доля расходов закономерен, так как стоимость препаратов этой группы значительно выше. Амоксициллин, в свою очередь, не дает весомого вклада в среднюю цену смоделированного курса, которая составила 394,13 руб. против реальной стоимости 617,50 руб. При сравнении реальных средних затрат на курс АМП и его смоделированной стоимости становится очевидным, что амбулаторное лечение ВБП, основанное на действующих Алгоритмах ведения пациентов ДЗМ будет в 1,6 раза более экономически выгодным для пациента, чем при сложившейся практике.

Можно отметить, что в идеальном варианте при этиологически верном и экономически оптимальном назначении амоксициллина и кларитромицина исходя из 30% вероятности атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*) нетяжелой ВБП, средняя цена курса АМП составила бы 202,41 руб.

Средняя стоимость курса, которая была рассчитана на основании выявленной структуры назначений АМП, в реальной амбулаторной практике составила 617,50 рублей. Таким образом, реально получаемое лечение в амбулаторном звене в 1,4 раза дороже, чем то, что практикующие врачи обозначают при анкетировании, и в 1,6 раза выше, чем предполагает идеальная модель. Удорожание лечения в данном случае ложится на пациента, что, в случае терапевтической неудачи, не только приведет к дополнительной медикаментозной нагрузке, но и вызовет у больного обоснованную неудовлетворенность качеством медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

1. Анализ актуальных международных и отечественных КР показал, что препаратами первого выбора для амбулаторного лечения молодых, ранее здоровых пациентов с нетяжелой бактериальной ВБП являются амоксициллин или макролиды.

2. Первоначальный выбор АМП для амбулаторной терапии ВБП в большинстве случаев (более 70 %) не соответствует действующим КР: по данным анализа амбулаторных карт практикующие врачи отдают предпочтение АМП второй линии (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, реже – фторхинолоны), необоснованно недооценивая амоксициллин и макролиды.

3. Студенты выпускного курса медицинского вуза демонстрируют неизменную приверженность к фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат для стартовой

амбулаторной терапии ВБП у молодого, ранее здорового пациента, предпочитая ее официально рекомендованным в данной клинической ситуации АМП.

4. Актуальным КР и действующим Алгоритмам лечения пациентов города Москвы по данным анкетирования и анализа реальной амбулаторной практики соответствуют лишь около 40 % назначений врачей и выпускников медицинского вуза, причем участники исследования не учитывают критерии вероятности наличия атипичных возбудителей ВБП при выборе стартовой антимикробной терапии.

5. По результатам фармакоэкономического анализа курсовая стоимость реально получаемых пациентами АМП в 1,4 раза выше показателя, рассчитанного по результатам опроса практикующих врачей. Сопоставление моделированной курсовой стоимости АМП с реальными расходами также показало превышение средней стоимости курса в амбулаторной практике в 1,6 раза.

6. Дополнительные образовательные мероприятия, нацеленные на решение проблемы рационального выбора АМП для стартовой амбулаторной терапии нетяжелой ВБП, снизят необоснованное назначение препаратов второй линии, помогут избежать удорожания лечения и повышения риска терапевтической неудачи, что благоприятно скажется на качестве оказываемой медицинской помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленная в настоящем исследовании низкая приверженность КР и Алгоритмам ведения пациентов ДЗМ в амбулаторном звене практического здравоохранения требует постоянного административного контроля над обоснованностью выбора АМП при нетяжелой ВБП, что может быть реализовано как в формате сфокусированных на данной нозологической форме мероприятий, так и в более широких рамках программы Стратегии антимикробного контроля.

2. Выявленные пробелы в компетенции рационального АМП у студентов и практикующих врачей рекомендуется учитывать при составлении и реализации соответствующих образовательных программ медицинских вузов и учреждений дополнительного профессионального образования.

3. Рекомендовано при дальнейшей разработке КР и локальных протоколов и алгоритмов более четко разделить показания для назначения амоксициллина и макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии нетяжелой ВБП, включив

приемлемые в амбулаторно-поликлинической практике критерии дифференциальной диагностики между бактериальной и «атипичной» пневмонией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дерюшкин В.Г. Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии – результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики / Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Ульянова Е.А., Гацура С.В. // **Качественная клиническая практика.** – 2019. - № 4. – С. 50-54. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-50-54.
2. Дерюшкин В.Г. Оценка компетенции рационального выбора лекарственных средств выпускниками медицинского вуза / Дерюшкин В.Г., Гацура С.В. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. – № 1.; [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29528>.
3. Дерюшкин В.Г. Назначение антимикробных препаратов для амбулаторного лечения внебольничной пневмонии: результаты опроса / Дерюшкин В.Г., Гацура О.А., Гацура С.В. // **Вестник Биомедицина и социология.** - 2020. - Т. 5. - № 2. - С. 79-87. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-79-87.
4. Gatsura S. Will mild atypical pneumonia remain underdiagnosed and undertreated in primary care setting? / Gatsura S., Deriushkin V., Gatsura O., Ulyanova E. // *European Journal of Public Health.* – 2020. – Vol. 30. – Suppl. 5. – P. 835-836. DOI: 10.1093/eurpub/ckaa166.823.
5. Дерюшкин В.Г. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии / Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Гацура С.В. // **Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** – 2020. – Т. 13. -№ 4. – С. 329-336. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.048.
6. Gatsura, S.V. Antimicrobial agent choice for outpatient treatment of non-severe community acquired pneumonia – Moscow prescribers' choice and real practice / S.V. Gatsura, V.G. Deriushkin, O.A. Gatsura // *European Drug Utilisation Research Group Conference EuroDURG 2020. Abstract book.* - 2020. - P. 77.
7. Дерюшкин В.Г. Лекарственный арсенал выпускника медицинского вуза с позиции задач общей врачебной практики / Дерюшкин В.Г., Гацура С.В., Гацура О.А. //

В кн.: Неделя медицинского образования-2020. Сборник тезисов XI Общероссийской конференции с международным участием. – М., 2020. - С. 12-13.

8. Дерюшкин В.Г. Приверженность клиническим рекомендациям при лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях - результаты анкетирования студентов и врачей. В кн.: Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XV международного научного конгресса / Под ред. А.К. Хаджидиса. - СПб., 2020. - С. 53-56.

9. Дерюшкин В.Г. Фармакоэкономический анализ выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии практикующими врачами и выпускниками медицинского вуза / Дерюшкин В.Г., Гацура С.В. // **Качественная клиническая практика.** – 2021. - № 1. – С. 16-23. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-16-23.

10. Дерюшкин В.Г. Анализ выбора антимикробных препаратов при нетяжелой внебольничной пневмонии выпускниками медицинского ВУЗа / Дерюшкин В.Г. // **Качественная клиническая практика.** – 2021. - № 2. – С. 31-38. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-2-31-38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП – антимикробный препарат

ВБП – внебольничная пневмония

ДЗМ – Департамент здравоохранения города Москвы

КР – клинические рекомендации

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

МНН – международное непатентованное название

ТН – торговое наименование

ФГОС – федеральный государственный образовательный стандарт

Подписано в печать 21.12.2021 г.

Формат А5

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Тираж 100 экз. Заказ № 206.

Типография «Реглет»

127550, г. Москва, Дмитровское шоссе, д. 45 корп. 2

+7 (495) 973-28-32 www.reglet.ru