

Метод WHO AWaRe для анализа клинической практики антимикробной терапии в детских многопрофильных стационарах России

*А. В. ВЛАСОВА^{1,2,3}, Т. В. КУЛИЧЕНКО¹, Е. В. СМЕРНОВА^{1,2},
Л. В. ДЫМНОВА^{1,2}, Н. Н. ВОЛКОВА², Д. А. СЫЧЕВ³

¹ ФГАУ РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

WHO AWaRe Method for Analysis of Clinical Practice of Antimicrobial Therapy in Children's Multidisciplinary Hospitals in Russia

*ANNA V. VLASOVA^{1,2,3}, TATYANA V. KULICHENKO², ELENA V. SMIRNOVA^{1,2},
LILIYA V. DYMNOVA^{1,2}, NADEZHDA N. VOLKOVA², DMYTRII A. SICHEV³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Резюме

Предложенный ВОЗ новый метод WHO AWaRe для оценки клинической практики использования антибиотиков в 2017 г. для взрослых был адаптирован для детских стационаров в 2019 г. благодаря обновлению категоризации АМП и показал эффективность для оценки рациональности потребления АМП в детских стационарах стран-участников ВОЗ в наблюдательном протоколе GARPEC. В настоящем ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании проведена оценка рациональности потребления антибиотиков в многопрофильных стационарах субъектов РФ по профилю «педиатрия». Наблюдательное многоцентровое исследование потребления антибиотиков выполнено в субъектах РФ ($n=9$). Оценка потребления выполнялась методом AWaRe, на основании DDD-анализа и перечня ВОЗ основных антибиотиков для детей по группам: «Access» («Доступа»), «Watch» («Контроля»), «Reserve» («Резерв»), «Red» («Красный»). Количественный показатель «число дней терапии по группе АТХ J01 Антибактериальные препараты для системного использования» в установленной стандартизированной дозе на 100 пациенто-дней по профилю «педиатрия» в стационарах III уровня в 9 субъектах России за 2021 г. составил 214,93. В России в 2021 г. в среднем каждый из госпитализированных детей по профилю «педиатрия» получал не менее двух антибиотиков за период стационарного лечения. В среднем по России на основе результатов из 9 субъектов РФ препараты категории «Доступа» составляли 44,24%, «Контроля» — 49,23%, «Резерва» — 0,88%. При категоризации по версии WHO2019 были выявлены негативные характеристики — либо избыточное применение цефазолина и амикацина в категории «Доступа», либо преобладание препаратов с антисинегнойной активностью цефтазидима и цефепима в категории «Контроля». Позитивный и более сбалансированный вариант структуры потребления антибиотиков в многопрофильных детских стационарах был выявлен в г. Москве («Доступа» — 37,3%, «Контроля» — 59,29%, «Резерва» — 3,41%), в Республике Марий Эл («Доступа» — 30,28%, «Контроля» — 69,42%, «Резерва» — 0,30%) и в Республике Хакасия («Доступа» — 30,95%, «Контроля» — 67,39%, «Резерва» — 1,66%). Таким образом, ни в одном из представленных в настоящем исследовании многопрофильных детских стационаров России основной показатель оценочной категории потребления антибиотиков у детей «Доступные» «Access» (зелёный) не достиг 60% в 2021 г., предложенный как целевой показатель для достижения рациональности потребления по мнению ВОЗ. Результаты настоящего исследования показали проблемы нерационального применения антибиотиков: недостаточное применение пероральных лекарственных форм у детей; избыточное применение аминогликозидов, необоснованное переключение на комбинированную антимикробную терапию антибиотиками категории «Резерва» в многопрофильных детских стационарах России.

Ключевые слова: педиатрия; антибиотики; потребление антибиотиков в стационаре; категоризация метода WHO AWaRe

Для цитирования: Власова А. В., Куличенко Т. В., Смирнова Е. В., Дымнова Л. В., Волкова Н. Н., Сычев Д. А. Метод WHO AWaRe для анализа клинической практики антимикробной терапии в детских многопрофильных стационарах России. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (11–12): 38–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-38-48>.

Abstract

The new AWaRe classification proposed by WHO for assessing the clinical practice of using antibiotics in adults in 2017 was adapted for children's hospitals in 2019, due to the update of the categorization of antimicrobials, and showed effective-

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции:

E-mail: annavlasova75@mail.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to:

E-mail: annavlasova75@mail.ru

tiveness for assessing the rationality of antimicrobials use in children's hospitals in WHO-participating countries in the observation protocol GARPEC. In this retrospective pharmacoepidemiological study, we assessed the rationality of antibiotic consumption in multidisciplinary hospitals in the subjects of the Russian Federation with a pediatric profile. An observational multicenter study of antibiotic consumption was carried out in the constituent entities of the Russian Federation ($N=9$). Consumption assessment was carried out using the AWaRe method, based on DDD analysis and the WHO list of essential antibiotics for children by groups: «Access» (green), «Watch» (yellow) and «Reserve» (red). The quantitative indicator «the number of days of therapy in the ATC group J01 Antibacterial drugs for systemic use» in the established standardized dose per 100 patient days in the pediatric profile in level III hospitals in 9 regions of Russia for 2021 was 214.93. On average, each of the hospitalized pediatric children received at least two antibiotics during the period of hospital treatment in 2021 in Russia. On average, in Russia, based on the results from 9 constituent entities of the Russian Federation, drugs in the «Admission» category were 44.24%, «Control» — 49.23%, «Reserve» — 0.88%. When categorizing according to WHO2019, negative characteristics were identified — either excessive use of cefazolin and amikacin in the «Access» category, or the predominance of drugs with antipseudomonas activity, ceftazidime and cefepime, in the «Watch» groups. A positive and more balanced version of the structure of antibiotic consumption in multidisciplinary children's hospitals was identified in Moscow («Access» — 37.3%, «Watch» — 59.29%, «Reserve» — 3.41%), in the Republic of Mari El («Access» — 30.28%, «Watch» — 69.42%, «Reserve» — 0.30%) and in the Republic of Khakassia («Access» — 30.95%, «Watch» — 67.39%, «Reserve» — 1.66%). Thus, «Access» (green), the main indicator of the assessment category of antibiotic consumption in children, did not reach 60% in 2021 in any of the multidisciplinary children's hospitals in Russia presented in this study, which was proposed as a target indicator for achieving rational consumption according to WHO. The results of this study showed the problems of irrational use of antibiotics: insufficient use of oral dosage forms in children, excessive use of aminoglycosides, unjustified switching to combination antimicrobial therapy with antibiotics of the «Reserve» group in multidisciplinary children's hospitals in Russia.

Keywords: *pediatrics; antibiotics; antibiotic consumption in hospital; AWaRe classification*

For citation: Vlasova A. V., Kulichenko T. V., Smirnova E. V., Dymnova L. V., Volkova N. N., Sichev D. A. WHO AWaRe method for analysis of clinical practice of antimicrobial therapy in children's multidisciplinary hospitals in Russia. *Antibiotiki i Khimioter — Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (11–12): 38–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-38-48>.

Актуальность

Избыточное и нерациональное потребление АМП ассоциировано с распространённостью проблемы устойчивости микробов к антибиотикам [1, 2]. Как показало 8-летнее исследование клинической практики применения лекарственных препаратов у детей в Европе — АМП оказались наиболее часто применяемыми лекарственными препаратами в амбулаторных условиях [3]. В международных мультицентровых исследованиях у детей в стационарных условиях более четверти госпитализированных детей получали АМП, отмечены значительные различия в клинической практике выбора назначаемых АМП по профилю «педиатрия» в стационарах разных стран [2]. Необходимость унифицированной оценки потребления АМП и разработка программ управления их использования, как основа мониторинга рационального применения АМП в педиатрических стационарах, являются одной из основных целей глобального плана действий ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (Report of the 21st WHO 2017). Современная ситуация с ростом антибиотикорезистентности меняет подходы и диктует необходимость внедрения оценки клинической практики использования антибактериальных препаратов в стационарах у детей. При анализе потребления антибиотиков была показана возможность применения методики DDD-анализа для детей [4]. Несмотря на общепризнанные ограничения DDD-анализа по стандартизированным дозам в тра-

диционном понимании для детской популяции, метод применяется при анализе электронных рецептов регуляторными органами ВОЗ при работе с регистрами пациентов в Европе, в том числе для оценки потребления антибиотиков у амбулаторных пациентов. В 2017 г. ВОЗ на основе DDD-анализа был предложен метод WHO AWaRe. В 2019 г. после адаптации принципов категоризации перечня АМП данного метода для детской популяции — метод был рекомендован для оценки рациональности потребления АМП в стационарах для детей и выполнены первые наблюдательные исследования оценки практики использования антибактериальных препаратов у госпитализированных педиатрических пациентов в международном проекте GARPEC [2]. Повышение качества управления антимикробной терапией, как медицинская технология в больницах, является одной из основных целей глобального плана мероприятий ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам.

В России по инициативе Минздрава России в рамках проекта НМИЦ по профилю «педиатрия» с 2019 г. проводится организационно-методическое сопровождение субъектов РФ, в том числе оценка практики применения антимикробной фармакотерапии по профилю «педиатрия» в стационарных условиях у детей. Нерешённые аспекты проблемы оценки клинической практики использования АМП в детских стационарах России явились основанием для проведения настоящего исследования и определили цель данной работы.

Цель исследования — проанализировать рациональность потребления antimicrobных препаратов в многопрофильных стационарах, оказывающих специализированную медицинскую помощь детям в субъектах РФ по профилю «педиатрия» с применением специальных клинико-фармакологических инструментов.

Материал и методы

Оценка потребления АМП выполнялась методом AWaRe, на основании DDD-анализа и перечня основных лекарственных средств ВОЗ, проведена категоризация АМП для детей на три группы: «Access» — АМП «Доступа» (зелёный), «Watch» — АМП «Контроля» (жёлтый) и «Reserve» — «Резерв» АМП (красный). АМП, не включённые ни в одну из трёх вышеперечисленных групп, были определены как неклассифицированные «Unclassified» (серый). Перечень АМП для категоризации WHO 2019 был взят из нормативных документов ВОЗ и представлен в таблице. Группа «Доступа» (англ. — «Access») содержит, как правило, АМП узкого спектра действия, рекомендуемые в качестве первого и второго ряда при наиболее распространённых инфекционных синдромах, преимущественно имеющие пероральные лекарственные формы. Группа антибиотиков «Контроля» (англ. — «Watch») содержит, как правило, АМП широкого спектра действия, в том числе цефалоспорины, имеющие исключительно парентеральные формы введения для терапии пациентов с серьёзными инфекциями [1]. Группу «Резерва» (англ. — «Reserve») составляют АМП, назначаемые в критических состояниях для целенаправленного применения при инфекциях, вызванных резистентными микроорганизмами [2]. АМП, не включённые ни в одну из трёх вышеперечисленных групп — были определены как неклассифицированные «Unclassified» (серый) категоризации по версии 2019 г., такие как цефалоспорины второго поколения (код АТС: J01DC) и комбинации АМП, существующие в лекарственных формах исключительно для парентерального применения (код АТС: J01RA).

Результаты представлены в виде диаграмм, в процентном соотношении «Access» — АМП «Доступа» (зелёный), «Watch» — АМП «Контроля» (жёлтый) и «Reserve» — «Резерв» АМП (красный) на основе количественной оценки показателя методом DDD-анализа по показателю «Число дней терапии на 100 пациенто-дней» (ЧДТ на 100 пд) по каждому МНН antimicrobного препарата для парентеральных и пероральных лекарственных форм отдельно.

Дизайн исследования. Наблюдательное многоцентровое исследование потребления antimicrobных препаратов в многопрофильных педиатрических стационарах III уровня выполнено в субъектах РФ Дальневосточного, Приволжского Федеральных округов, Сибирского Федерального округа и Центрального Федерального Округа ($n=9$).

Условия проведения исследования. Организационно-методическое сопровождение проекта проведено с 2020 по 2021 гг. группой экспертов-аналитиков управления НМИЦ по профилю «педиатрия» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, состоявшей из клинических фармакологов и педиатров. Данные реальной клинической практики оценивались по первичной медицинской документации экспертами-аналитиками во время выездной работы в субъектах РФ и подкреплялись оценкой потребления АМП за предшествующие 2 года группой экспертов-аналитиков, врачей-клинических фармакологов. Данные о потреблении лекарственных препаратов предоставлялись органом управления здравоохранением субъекта РФ в стандартизованных единицах лекарственных форм — ЕСКЛП на основании нормативных документов и положения об организации работы НМИЦ в рамках реализации Национального проекта «Здравоохранение». Региональными органами управления здравоохра-

нением субъектов и стационарами III уровня представлена информация о педиатрических койках, количестве койко-дней, для которых сформирована потребность в АМП за 2 года путём самостоятельного заполнения форм предложенной первоначально базы данных.

Для структурирования информации о потребляемых АМП в стационарах субъектов РФ первоначально была создана реляционная база данных Microsoft Office Excel 2019 и предоставлена региональным органам управления здравоохранением субъектов для заполнения информации о потребности в лекарственных препаратах стационаров III уровня субъектов РФ в единицах измерения потребности ЕСКЛП для каждой лекарственной формы каждого МНН antimicrobного лекарственного препарата отдельно. В региональных органах управления здравоохранением субъектов и стационарах III уровня была запрошена информация о структуре коечного фонда и о количестве койко-дней по педиатрическим профилям за 2 года. Предоставление данных экспертам-аналитикам группы по клинической фармакологии НМИЦ о потребности в лекарственных препаратах педиатрических стационаров субъектов РФ выполнено представителями каждого регионального органа управления здравоохранения самостоятельно, путём заполнения формы базы данных, сформированной и направленной предварительно в органы управления здравоохранением субъектов РФ.

Форма базы данных позволяет переводить единицы измерения потребности ЕСКЛП в показатель число дней терапии (ЧДТ, англ. — «daily defined dose» DDD), который пересчитывался на 100 койко-дней с определением для лекарственных препаратов по МНН и лекарственным формам оральными и парентеральными для показателя «Число дней терапии на 100 пациенто-дней» (DDD/100 pd) для стационаров III уровня каждого субъекта, соответственно, на основе данных ATS DDD показателей ВОЗ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. По данным итальянских исследователей, педиатрические суточные стандартизованные дозы (PDDs) приближаются к суточным стандартизованным дозам взрослых (DDD) у детей в возрасте 10 лет и старше [6].

При оценке качества допущенных к проведению фармако-эпидемиологического анализа данных оценивалась потребность за 2 года (2020–2021 гг.) в единицах измерения потребности ЕСКЛП для каждой лекарственной формы каждого МНН antimicrobного лекарственного препарата отдельно, принимались данные по сопоставимым и воспроизводимым показателям для каждого МНН, результат оценки потребности в АМП препаратах представлен за 1 год — 2021 г. по профилю «педиатрия» в стационарах III уровня в субъектах России.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования. Интерпретация при категоризации АМП по методу AWaRe применена в виде «светового индикатора» соответствующего использованию антибиотиков для обозначения различных категорий: антибиотики доступа (зелёный), антибиотики контроля (жёлтый) и резерва (красный). Категоризация АМП для метода WHO AWaRe проводилась на основе перечня АМП для детей по версии WHO 2019, представленной в таблице. Целевые нормативные показатели по ВОЗ определены для категории «Access» — 60%, обсуждается соотношение для препаратов категории «Watch» в интервале до 40% (35–40%) и группа «Reserve» в интервале не более 5% [2]. Основным показателем для расчёта % соотношения для АМП в структуре для удельного веса каждой категории доступа (зелёный), антибиотики контроля (жёлтый) и резерва (красный) рассчитывался методом DDD-анализа по показателю «число дней терапии по каждому МНН АМП из АТХ J01 Антибактериальные препараты для системного использования» в пересчёте на 100 пациенто-дней (далее — ЧДТ по МНН на 100 п/д) отдельно для парентеральных и пероральных лекарственных форм по профилю «педиатрия».

Дополнительный показатель исследования. Для каждого субъекта РФ методом DDD-анализа рассчитывали суммарный количественный показатель «число дней терапии по группе АТХ J01 Антибактериальные препараты для системного использования» на 100 пациенто-дней (ЧДТ по группе АТХ J01 на 100 п/д) отдельно для парентеральных и пероральных лекарственных форм по профилю «педиатрия» в стационарах III уровня.

Методы измерения целевых показателей. Целевой показатель количественной характеристики потребления АМП рассчитывался с применением метода DDD-анализа на основе данных ATS DDD показателей ВОЗ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. Полученные из субъектов данные о потребности в ЕСКЛП по каждой лекарственной форме были переведены в курсовые дозы для каждой лекарственной формы перорального и парентерального применения по МНН с расчётом количественного показателя «число дней терапии по группе АТХ J01 Антибактериальные препараты для системного использования» на 100 пациенто-дней (ЧДТ по группе АТХ J01 на 100 п/д) по профилю «педиатрия» в стационарах III уровня в 9 субъектах России за 2021 г., дополнительно проводился расчёт показателя «число дней терапии на 100 пациенто-дней» по МНН с разделением на лекарственные формы с пероральным и парентеральным способом применения.

Доля антибиотиков в каждой категории AWaRe была рассчитана как число дней терапии на 100 пациенто-дней в группе антибиотиков «Доступа», «Контроля» или «Резерва» для флагманских стационаров каждого субъекта РФ в группе наблюдения и для стационара сравнения. Результаты представлены в виде диаграмм, в процентном соотношении «Access» — АМП «Доступа» (зелёный), «Watch» — АМП «Контроля» (жёлтый) и «Reserve» — «Резерв» АМП (красный) на основе количественной оценки показателя методом DDD-анализа по показателю «Число дней терапии на 100 пациенто-дней» (ЧДТ на 100 пд) по каждому антимикробному препарату.

Статистические процедуры. Все расчёты проводились в рамках методологии проведения DDD-анализа. Модели использования антибиотиков в стационарах III уровня описаны по методу AWaRe, используя коэффициент выписки лекарственных препаратов 90%, определяемый как количество антибиотиков, на которые приходится 90% от общего количества назначенных антибиотиков [7].

Этическая экспертиза. Анализ потребления АМП в многопрофильных детских стационарах выполнен в соответствии с ежегодным планом НМИЦ по профилю «педиатрия», утверждённым Минздравом России, в соответствии с действующими нормативными документами. Оценочные процедуры включали выборочный аудит медицинских карт стационарного больного на момент визита в стационары III уровня с обезличиванием персональных данных и изучение потребности лекарственных препаратов по электронным документам учёта работы стационара за год, инструменты анализа не связаны с выполнением вмешательств и не затрагивают непосредственно пациента, поэтому этическая экспертиза не требовалась.

Данная публикация выполняется в рамках диссертационной работы, одобренной этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Результаты исследования

Формирование выборки исследования. Для структурирования информации потребления лекарственных препаратов в стационарах, включённых в исследование, была создана реляционная база данных в компьютерной системе

разработки баз Microsoft Office Excel 2019. Подобный способ представления данных позволяет переводить ЕСКЛП в число дней терапии (DDD) по общепринятой методике, согласно ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health). Расчёт базового показателя потребления проводился с учётом расчётного показателя на 100 пациенто-дней по педиатрическим отделениям соответствующих стационаров в субъекте.

При оценке качества АМП допущенных к проведению анализа данных оценивалась потребность за 2 года (для подтверждения воспроизводимости потребности), результат комплексной оценки базовой потребности в АМП препаратах представлялся на 1 год по профилю «педиатрия» в стационарах III уровня в субъектах России. В анализ были включены данные, при условии воспроизводимости за 2 года по потребности и соответствия при получении результата сопоставления с клинической практикой на выездных мероприятиях в рамках проекта НМИЦ по профилю «педиатрия» в 2021 г.

Характеристики выборки (групп) исследования. Сравнительная оценка потребления и рациональности использования АМП по профилю «педиатрия» в якорных стационарах субъектов РФ проведена на основе DDD-анализа. Как представлено на рис. 1., самые высокие количественные показатели потребления АМП в детских стационарах были выявлены в 2021 г. в Самарской области и Удмуртии (ЧДТ — 1073,47 и 505,45 на 100 п/д, соответственно), более низкие показатели были в Республике Хакасия и Амурской области (ЧДТ 101,27 и 95,83 на 100 п/д, соответственно). Наименьшие количественные показатели потребления АМП были в Нижнем Новгороде (ЧДТ 15,2 на 100 п/д), в г. Москве (ЧДТ составило 25,4 на 100 п/д). Количественный показатель потребления АМП в Сахалинской области составил 32,14 ЧДТ на 100 п/д, Республике Марий-Эл — 33,23 ЧДТ на 100 п/д, более высокий показатель выявлен в Чукотском АО — 53,40 ЧДТ на 100 п/д.

Качественные показатели структуры потребления АМП в якорных стационарах субъектов РФ в 2021 г. были получены на основе DDD-анализа методом WHO AWaRe. В среднем по России на основе результатов из 9 субъектов РФ препараты категории «Доступа» (англ. — «Access») составляли 44,24%, препараты категории «Контроля» (англ. — «Watch») составляли 49,23%, препараты «Резерва» (англ. — «Reserve») составили — 0,88%.

Оценка рациональности потребления АМП методом WHO AWaRe в многопрофильных детских стационарах России представлена на рис. 2. В среднем по России на основе результатов из 9 субъектов РФ препараты категории «Доступа»

Категоризация антимикробных препаратов по МНН для метода AWaRe по критериям WHO 2019 [1, 5]
Categorization of antimicrobial drugs by INN for the AWaRe classification according to WHO 2019 criteria [1, 5]

Лекарственные препараты, МНН	Категоризация AWaRe
Азитромицин	Watch
Амикацин	Access
Амоксициллин	Access
Амоксициллин + клавулановая кислота	Access
Ампициллин+сульбактам	Access
Ванкомицин	Watch
Имипенем + циластатин	Watch
Кларитромицин	Watch
Клиндамицин	Access
Ко-тримоксазол	Access
Колистиметат натрия/полимиксин	Reserve
Левифлоксацин	Watch
Линезолид	Reserve
Медикамицин	Watch
Меропенем	Watch
Метронидазол	Access
Моксифлоксацин	Watch
Пиперациллина тазобактам	Watch
Полимиксин в	Reserve
Тигециклин	Reserve
Фосфомицин	Reserve
Фуразидин	Access
Цефазолин	Access
Цефепим	Watch
Цефиксим	Watch
Цефоперазон + сульбактам	Watch
Цефотаксим	Watch
Цефтазидим	Watch
Цефтазидим+[авибактам]	Reserve
Цефтриаксон	Watch
Цефуроксим	Watch
Ципрофлоксацин	Watch
Эртапенем	Watch
Цефотаксим сульбактам	Unclassified
Цефепим сульбактам	Unclassified

(англ. — «Access») составляли 44,24%, препараты категории «Контроля» (англ. — «Watch») составляли 49,23%, препараты «Резерва» (англ. — «Reserve») составили — 0,88%.

Для изучения особенностей категоризации АМП методом WHO AWaRe по рекомендациям ВОЗ 2019 г., мы провели анализ внутри выделенных категорий «WHO» (англ. — «Access»), «Контроля» (англ. — «Watch») и «Резерва» (англ. — «Reserve»). При сравнительной оценке внутри каждой категории АМП были обнаружены некоторые особенности — так называемые паттерны, позволяющие понять закономерности данного метода, необходимые для формирования оценочного суждения о рациональности сложившейся клинической практики антимикробной терапии в многопрофильных детских стационарах в том или ином субъекте РФ. Для этого проведён анализ потребления АМП по МНН.

Согласно представленным данным на рис. 3, структура потребления АМП в якорных стационарах субъектов РФ в 2021г. методом WHO AWaRe позволила выделить 3 паттерна:

Первый паттерн характеризовался превышением целевого норматива ВОЗ 60% для категории АМП «Доступа». Подобная закономерность была выявлена в многопрофильных стационарах Самарской области (категории «Доступа» — 74,89%, «Контроля» — 25,04%, «Резерва» — 0,07%) и Сахалинской области (категории «Доступа» — 74,78%, «Контроля» — 24,98%, «Резерва» — 0,24%). В Амурской области превышение целевого норматива ВОЗ для категории АМП «Доступа» составило 73,45% и сочеталось со значительным преобладанием категории «Резерва» — 7,15%, по сравнению с иными субъектами, АМП категории «Контроля» составили 19,39%.

Как представлено на рис. 3., при оценке каждого МНН в структуре потребления АМП категории «Доступа» преобладали АМП, имеющие исключительно парентеральные лекарственные формы. Как показано на рис. 3, в стационарах III уровня Самарской области в 2021 г. преобладало потребление парентеральных лекарственных форм цефазолина — 554,67 ЧДТ на 100 пациенто-дней (п-д), в Амурской и Сахалинской области преобладало потребление Амикацина (60,75 и 18,74 ЧДТ на 100 п-д, соответственно). Несмотря на высокий показатель клинической практики потребления АМП категории «Доступа», в структуре МНН преобладали АМП, имеющие исключительно парентеральные лекарственные формы, подобный подход не может считаться надлежащим для пациентов по профилю «педиатрия» и был отнесён нами к негативным индикаторам.

Второй паттерн структуры потребления АМП характеризовался значительным преобладанием АМП категории «Контроля» — более 88%. Как представлено на рис. 2, значительное преобладание в структуре потребления АМП категории «Контроля» было выявлено в Чукотском АО («Доступа» — 0,54%, «Контроля» — 99,46%, «Резерва» — 0%), в Республике Удмуртия («Доступа» — 2,83%, «Контроля» — 95,88%, «Резерва» — 1,30%) и в Нижнем Новгороде («Доступа» — 10,99%, «Контроля» — 88,57%, «Резерва» — 0,44%).

Как представлено на рис. 4. при оценке структуры потребления АМП по МНН в категории «Контроля» преобладали парентеральные АМП, характеризующиеся антисинегнойной активностью. Паттерн второго вида структуры потребления АМП в стационарах III уровня характеризовался в Республике Удмуртия преобладанием потребления бета-лактамов с антисинегнойной активностью — цефтазидима 237,55 ЧДТ на 100 п-д и пиперациллина / тазобактама 219,34 ЧДТ на 100 п/д, в Чукотской АО преобладанием цефе-



Рис. 1. Результаты количественной оценки потребления АМП методом DDD-анализа в многопрофильных детских стационарах субъектов РФ за 2021 г.

Fig. 1. Results of quantitative assessment of antimicrobials consumption using the DDD analysis method in multidisciplinary children's hospitals in the constituent entities of the Russian Federation for 2021.

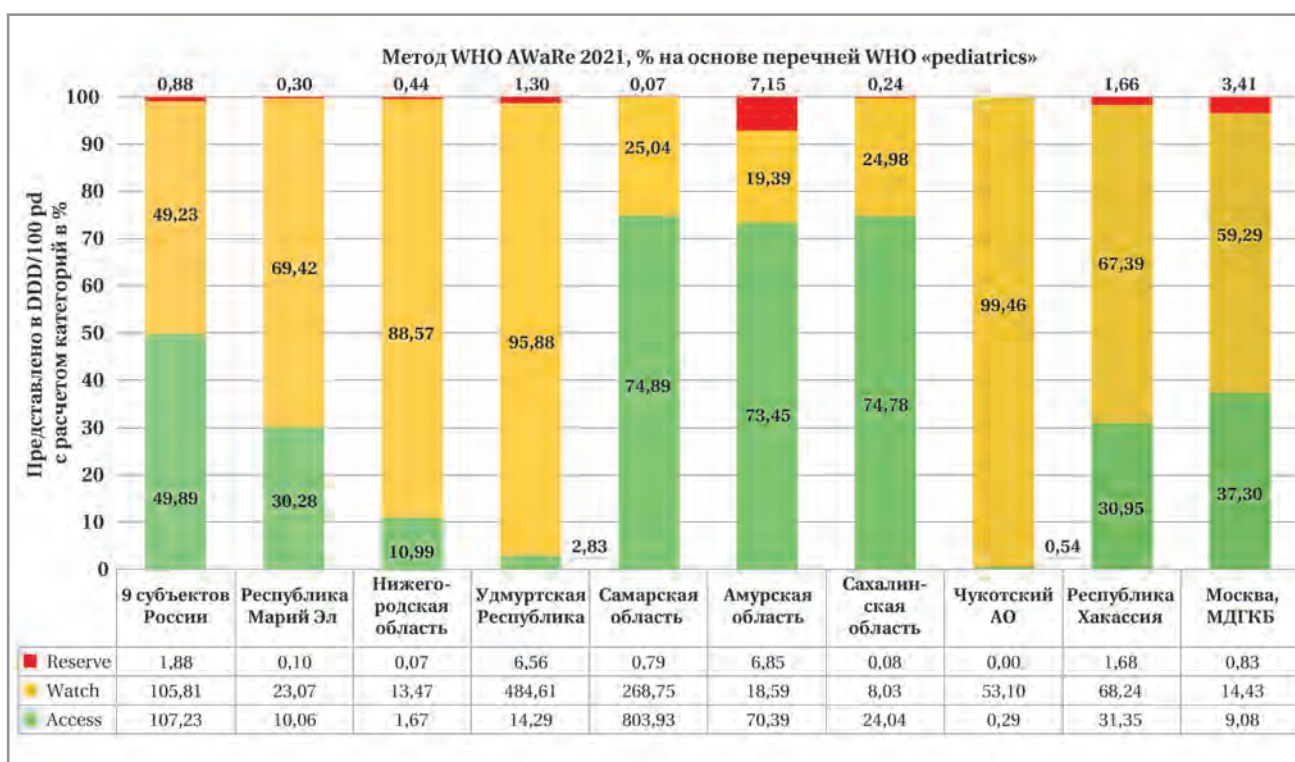


Рис. 2. Результаты оценки рациональности потребления АМП методом AWaRe категоризации в версии WHO 2019 в многопрофильных детских стационарах субъектов РФ за 2021 г.

Fig. 2. Results of assessing the rationality of antimicrobials consumption using the AWaRe classification in the WHO 2019 version in multidisciplinary children's hospitals in the constituent entities of the Russian Federation for 2021.

пима — 52,70 ЧДТ на 100 п/д, в Нижегородской области — преобладаем потребления пиперациллина тазобактама и цефотаксима (6,84 и 4,23 ЧДТ на 100 п/д, соответственно). Поэтому второй паттерн структуры потребления АМП со значительным преобладанием категории «Контроля» — более 88% также был охарактеризован нами как негативный индикатор клинической практики потребления АМП, подобный подход также не может считаться надлежащим для пациентов по профилю «педиатрия».

Третий паттерн структуры потребления АМП, как представлено на рис. 2, характеризовался сбалансированным соотношением всех трёх категорий АМП. Подобная структура потребления АМП была выявлена в г. Москве («Доступа» — 37,3%, «Контроля» — 59,29%, «Резерва» — 3,41%), в Республике Марий Эл («Доступа» — 30,28%, «Контроля» — 69,42%, «Резерва» — 0,30%) и в Республике Хакасия («Доступа» — 30,95%, «Контроля» — 67,39%, «Резерва» — 1,66%).

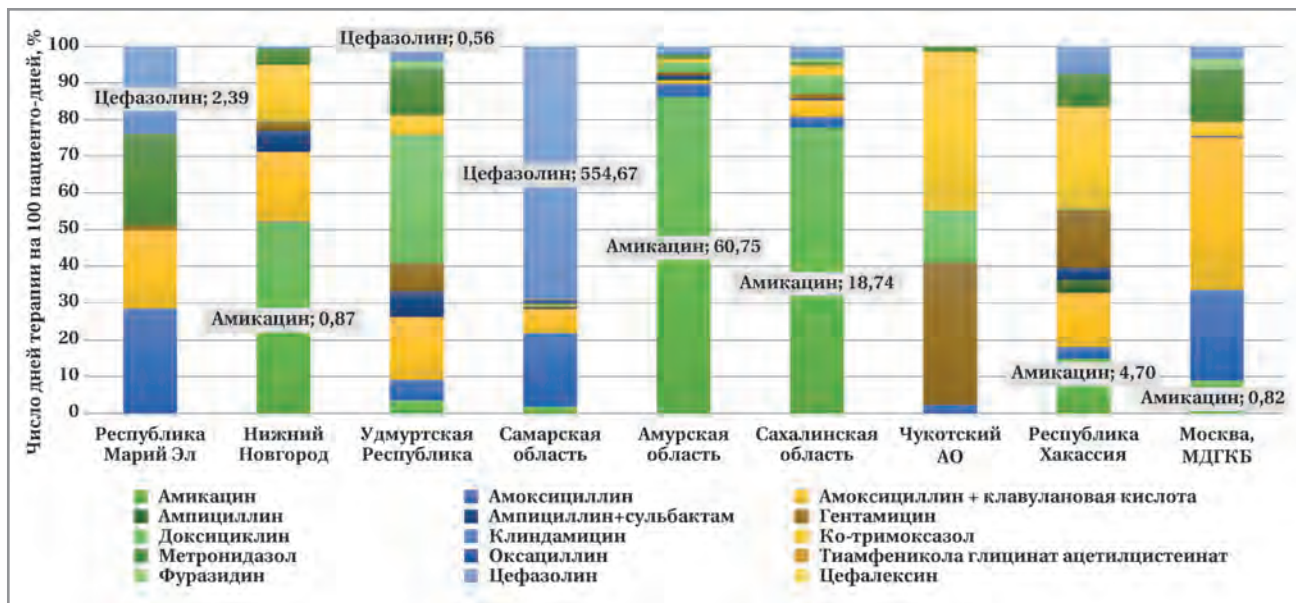


Рис. 3. Характеристика преобладающих МНН для АМП категории «Доступа» при 1 паттерне для WHO AWaRe в многопрофильных детских стационарах субъектов РФ за 2021 г.

Fig. 3. Characteristics of the prevailing INN for antimicrobials of the «Access» group with the 1st pattern for AWaRe classification in multidisciplinary children's hospitals in the constituent entities of the Russian Federation for 2021.

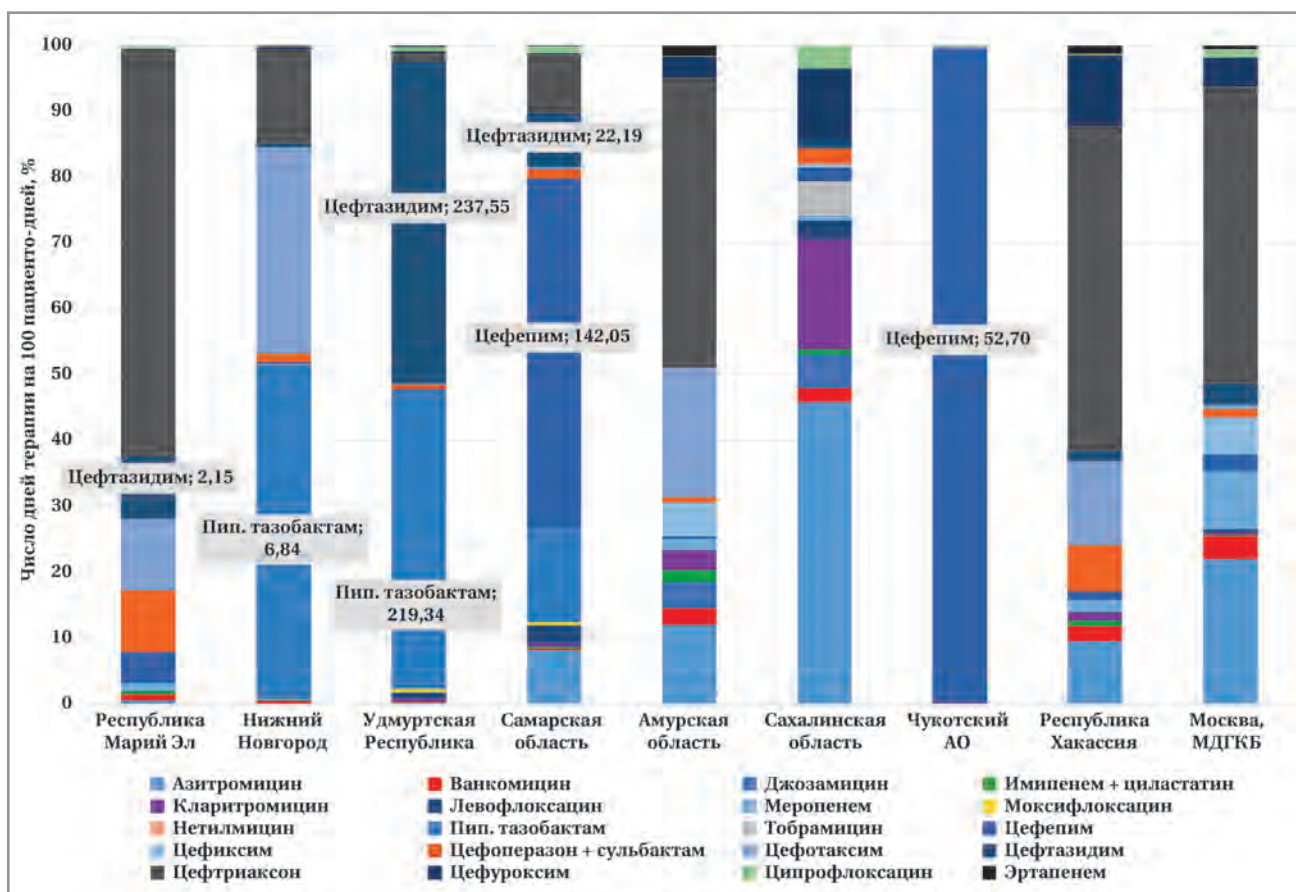


Рис. 4. Характеристика преобладающих МНН для АМП категории «Контроля» при 2 паттерне для WHO AWaRe в многопрофильных детских стационарах субъектов РФ за 2021 г.

Fig. 4. Characteristics of the prevailing INN for antimicrobials of the «Watch» group, the 2nd pattern of AWaRe classification, in multidisciplinary children's hospitals in the constituent entities of the Russian Federation for 2021.

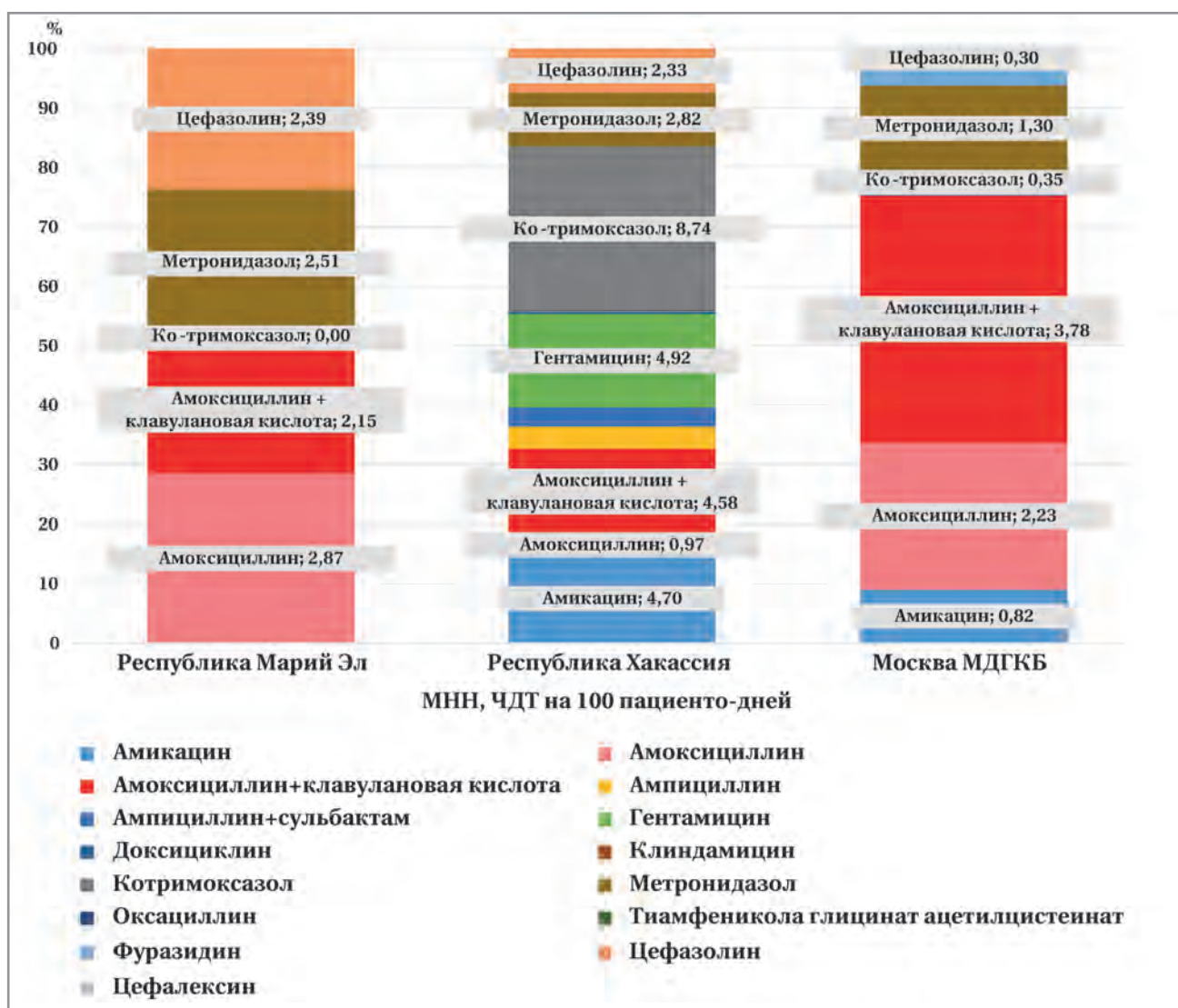


Рис. 5. Структура МНН в категории «Доступа» третьего паттерна рациональности потребления АМП методом WHO AWaRe в многопрофильных детских стационарах субъектов РФ за 2021 г.

Fig. 5. Structure of INN in the «Access» category, the 3rd pattern of rational consumption of antimicrobials using the AWaRe classification, in multidisciplinary children's hospitals in the constituent entities of the Russian Federation for 2021.

Третий вариант паттерна отличался от первых двух паттернов разнообразием спектра потребляемых АМП по международным непатентованным наименованиям (МНН) для АМП в категории «Доступа», как представлено на рис. 5 спектр МНН в данной категории составлен из 12 МНН АМП.

Основные результаты исследования. Количественный показатель «число дней терапии по группе АТХ J01 Антибактериальные препараты для системного использования» на 100 пациенто-дней по профилю «педиатрия» в стационарах III уровня в 9 субъектах России за 2021 г. составил 214,93.

Количественная оценка потребления АМП в стационарах III уровня педиатрического профиля

в субъектах России методом DDD-анализа за 2021 г. показала различия по показателю ЧДТ по группе АТХ J01 на 100 п/д в 70,6 раз, так для Самарской области по ЧДТ на 100 п/д составило 1073,47, для Нижнего Новгорода — 15,2 ЧДТ на 100 п/д.

В среднем по России на основе результатов из 9 субъектов РФ препараты категории «Доступа» (англ. — «Access») составляли 44,24%, препараты категории «Контроля» (англ. — «Watch») составляли 49,23%, препараты «Резерва» (англ. — «Reserve») составили — 0,88%.

Дополнительные результаты исследования. При анализе клинической практики потребления АМП в многопрофильных стационарах для детей в субъектах РФ нами выявлены ограничения категоризации АМП по версии WHO 2019 метода

WHO AWaRe для оценки клинической практики применения АМП по профилю «педиатрия» в РФ:

Выявлен негативный 1-й вариант паттерна при оценке в категории АМП «Доступа» при применении версии WHO 2019: в данную категорию АМП для детей при категоризации ВОЗ внесены Цефазолин и Амикацин. Оба лекарственных препарата имеют только парентеральный путь введения, их применение не является рациональным по профилю «педиатрия», поэтому их включение в категорию АМП «Доступа» не может быть признано рациональным для многопрофильного детского стационара. Поэтому 1-й негативный паттерн можно улучшить внесением изменений в существующую категоризацию ВОЗ версии WHO 2019, при этом, если Цефазолин можно рассмотреть для включения в категорию «Контроля» на основании исключительно парентерального пути введения, то Амикацин следует отнести в категорию «Резерва».

Выявлен негативный 2-й вариант паттерна при оценке в категории АМП «Контроля», при применении категоризации по версии WHO 2019 на примере многопрофильных детских стационаров России в настоящем исследовании: в категорию «Контроля» преобладали препараты с антисинегнойной активностью — Цефтазидим и Цефепим, что не может быть считаться рациональным потреблением АМП для многопрофильных детских стационаров в РФ.

Третий вариант паттерна отличался от первых двух паттернов разнообразием спектра потребляемых АМП для категории «Доступа», как представлено на рис. 5 спектр АМП в данной категории состоит из 12 препаратов. Третий паттерн следует рассматривать как позитивный и целевой вариант структуры потребления АМП в многопрофильных детских стационарах РФ. Особенностью структуры потребления, характеризующей 3-й паттерн при категоризации по версии WHO 2019: в категории «Доступа» в многопрофильном стационаре представлен разнообразный спектр АМП, в том числе АМП с пероральными лекарственными формами, что характеризует наиболее рациональный подход к клинической практике при оценке потребления АМП. Подобная наиболее рациональная структура потребления АМП была выявлена в г. Москве («Доступа» — 37,3%, «Контроля» — 59,29%, «Резерва» — 3,41%), в Республике Марий Эл («Доступа» — 30,28%, «Контроля» — 69,42%, «Резерва» — 0,30%) и в Республике Хакасия («Доступа» — 30,95%, «Контроля» — 67,39%, «Резерва» — 1,66%).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования. Количественный показатель «число дней терапии по группе ATX J01 Антибактериальные препараты

для системного использования» на 100 пациентодней по профилю «педиатрия» в стационарах III уровня в 9 субъектах России за 2021 г. составил 214,93. Данный результат может означать, что в России в 2021 г. в среднем каждый из госпитализированных детей по профилю «педиатрия» получал не менее двух АМП за период стационарного лечения. Количественная оценка потребления АМП в стационарах III уровня педиатрического профиля в субъектах России методом DDD-анализа за 2021г. показала различия по показателю ЧДТ по группе ATX J01 на 100 п/д в 70,6 раз, так для Самарской области по ЧДТ на 100 п/д составило 1073,47, для Нижнего Новгорода — 15,2 ЧДТ на 100 п/д, что указывает на значительные различия в клинической практике применения АМП для однородной структуры заболеваний по профилю «педиатрия».

В среднем по России на основе результатов из 9 субъектов РФ препараты категории «Доступа» (англ. — «Access») составляли 44,24%, препараты категории «Контроля» (англ. — «Watch») составляли 49,23%, препараты «Резерва» (англ. — «Reserve») составили — 0,88%.

Ограничения исследования. С учётом сопоставимости и воспроизводимости полученных данных по потребности в АМП и клинической практики назначения лекарственных препаратов в якорных стационарах субъектов, данные заявленной потребности в АМП оценивались как показатели потребления в АМП, терминологическими различиями в рамках изучения клинической практики было решено пренебречь, что ограничивает, но не умаляет полученные результаты настоящего наблюдательного исследования.

Заключение

По результатам анализа ни в одном из якорных стационаров из представленных субъектов РФ основной показатель оценочной категории потребления антибиотиков у детей «Доступные» («Access» зелёный) не достиг целевых 60%, что указывает на необходимость дальнейших мероприятий по внедрению надлежащих принципов управления антимикробной терапией в педиатрических стационарах России. Так же общие показатели потребности в АМП в субъектах РФ значительно превышают уровень потребления АМП у детей в Европе. По мнению ВОЗ, будущие усилия должны быть сосредоточены на разработке и оценке программ управления педиатрическими антибиотиками на основе критерия AWaRe и высказано предложение к формированию принципов при участии экспертов по АМТ у детей [8]. Основные направления для улучшения должны быть определены как необходимость приоритета применения пероральных лекарственных форм у детей,

прекращение практики избыточного применения аминогликозидов, переоценка серьезности показаний к комбинированной антимикробной терапии и исключение необоснованного переключения на приём препаратов резерва.

По нашему мнению, существующая категоризация по версии WHO 2019 метода AWaRe имеет серьезные ограничения при оценке рациональности потребления АМП в многопрофильных детских стационарах субъектов РФ. Так, в категорию «Доступа» входят аминогликозиды и парентеральные цефалоспорины I поколения, в категорию «Контроля» включены антисинегнойные цефалоспорины, что не соответствует клинической практике назначения АМП 1 и 2 линии на основе отечественных клинических рекомендаций в России 2019–2021 гг.: «Острый бронхит», «Инфекция мочевых путей у детей», «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)», «Острый средний отит», «Острый синусит», «Пневмония (внебольничная)».

Существующие критерии метода AWaRe категоризации WHO 2019 не вполне отражают особенности применения АМП у детей по профилю «педиатрия» старше 1 мес. жизни. Дальнейшая работа должна быть сосредоточена на оптимизации и корректировке категоризации, направленная на оптимизацию перечней АМП в соответствии с конкретными условиями целевой выборки, включая нозологию и возраст детей. Требуется адаптация и настройка категоризации метода AWaRe для применения в многопрофиль-

ных детских стационарах России с пересмотром категорий АМП на основе существующих клинических рекомендаций с контролем включения лекарственных препаратов 1, 2 линии, альтернативных и резервных АМП.

Дополнительная информация

Выражение признательности. Авторы выражают слова признательности коллективам сотрудников, предоставивших данные в рамках проекта и участвовавших в проведении выездных мероприятий: ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (главный врач — Белоус Руслан Алексеевич), АОГБУЗ «Чукотская окружная больница» (главный врач Острась Марина Алексеевна), ГБУЗ «Областная детская больница» (г. Южно-Сахалинск) (главный врач Лариса Юрьевна Фатеева), ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (главный врач Кондратьева Инна Юрьевна), БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница МЗ УР» (главный врач Пупков Павел Витальевич), ГБУ Республики Марий Эл «Детская республиканская клиническая больница» (главный врач Груздев Дмитрий Владимирович), ГБУЗ РХ «Республиканская детская клиническая больница» (главный врач Кузнецова Татьяна Алексеевна).

Источник финансирования. Отсутствует.

Конфликт интересов. Все соавторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература/References

1. Paulussen A., Lavrijsen K., Bohets H. et al. Two linked mutations in transcriptional regulatory elements of the CYP3A5 gene constitute the major genetic determinant of polymorphic activity in humans. *Pharmacogenetics*. 2000 Jul; 10 (5): 415–424. PMID: 10898111. doi: 10.1097/00008571-200007000-00005.
2. Hsia Y., Lee B.R., Versporten A. et al. GARPEC and Global-PPS networks. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of pediatric survey data from 56 countries. *Lancet Glob Health*. 2019 Jul; 7 (7): e861–e871. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30071-3.
3. Iannelli V. 30 Most commonly prescribed pediatric medications. Medically reviewed by Jassey J.B., Available at: <https://www.verywellhealth.com/the-30-most-prescribed-drugs-in-pediatrics-2633435>. Accessed: 21 Oct 2022.
4. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированные заболевания. Монография. М.: Прометей, 2022; 540.

[Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P. *Lekarstvenno-indutsirovannye zabolevaniya*. Monografiya. Moscow: Prometej, 2022; 540. (in Russian)]

5. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>. Accessed: 21 Oct 2022.
6. Yu Y., Nie X., Song Z. et al. Signal detection of potentially drug-induced liver injury in children using electronic health records. *Front Pediatr*. 2020 Apr 16; 8: 171. PMID: 32373564; PMCID: PMC7177017. doi: 10.3389/fped.2020.00171.
7. Hales C.M., Servais J., Martin C.B. et al. Prescription drug use among adults aged 40–79 in the United States and Canada. *NCHS Data Brief*. 2019 Aug; (347): 1–8. PMID: 31442200.
8. VigiBase, the WHO Global ICSR database system: basic facts. *Therapeutic innovation & regulatory science*. M. Lindquist. 2008; 42: 409–419. <https://doi.org/10.1177/009286150804200501>.

Информация об авторах

Власова Анна Викторовна — к. м. н., заведующая отделом клинической фармакологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», эксперт-аналитик управления функций НМИЦ по педиатрии ФГАУ НМИЦ РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5272-2070. eLibrary SPIN: 5248-6411

About the authors

Anna V. Vlasova — Ph. D. in Medicine, Head of Clinical Pharmacology Department, Morozov Children's City Clinical Hospital; Expert Analyst of the National Medical Research Center of Pediatricians, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5272-2070. eLibrary SPIN: 5248-6411

Куличенко Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор РАН, начальник управления функций НМИЦ по педиатрии ФГАУ НМИЦ РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3523-5411. eLibrary SPIN: 9054-4560

Смирнова Елена Викторовна — врач-клинический фармаколог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; эксперт-аналитик управления функций НМИЦ по педиатрии ФГАУ НМИЦ РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4382-462X. eLibrary SPIN: 2425-1341

Волкова Надежда Николаевна — врач-клинический фармаколог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5821-9468. eLibrary SPIN: 2602-5598

Дымнова Лилия Владимировна — юрисконсульт ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4815-3204. eLibrary SPIN: 7808-5359

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор РАН, академик РАН, ректор; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. eLibrary SPIN: 4525-7556

Tatiana V. Kulichenko — D. Sc. in Medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the National Medical Research Center of Pediatricians, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3523-5411. eLibrary SPIN: 9054-4560

Elena V. Smirnova — Clinical Pharmacologist of Morozov Children's City Clinical Hospital; Expert Analyst of the National Medical Research Center of Pediatricians, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4382-462X. eLibrary SPIN: 2425-1341

Volkova N. Nadezda — Clinical Pharmacologist of Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5821-9468. eLibrary SPIN: 2602-5598

Dymnova V. Liliya — Legal adviser of Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4815-3204. eLibrary SPIN: 7808-5359

Dmitry A. Sychev — D. Sc. in Medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. eLibrary SPIN: 4525-7556