



## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

# Разработка и валидация методологии оценки потребления антимикробных препаратов у детей в условиях стационара

Ю.А. Белькова<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>2</sup>, В.М. Мищенко<sup>3</sup>, Р.С. Козлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Смоленский государственный медицинский университет” Минздрава РФ, г. Смоленск,

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, г. Москва,

<sup>3</sup> ФГБУ “Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования” Минздрава РФ (г. Смоленск), г. Смоленск

**Цель.** Разработать и валидировать методологию оценки потребления системных антимикробных препаратов (АМП) у пациентов детского возраста в условиях стационара.

**Материал и методы.** Разработка методологии осуществлялась на основе стандартной АТС/DDD системы путем создания скорректированных детских DDD (сDDD) для пациентов в возрасте от 1 месяца до 12 лет. Валидация новой методологии проводилась в сравнении со стандартной АТС/DDD системой, а также с объективными показателями потребления АМП в отделениях детской оториноларингологии и хирургии Смоленской областной клинической больницы за 2010 г.

**Результаты.** Общий уровень потребления системных АМП в отделении детской оториноларингологии и детской хирургии при использовании стандартной методологии составил 29,3 и 30,4 DDD/100 койко-дней, соответственно, скорректированной детской методологии — 30,7 и 48,7 сDDD/100 койко-дней, тогда как уровень потребления, рассчитанный путем анализа историй болезни в указанных отделениях, достигал 31,5 и 51,2 PDD/100 койко-дней.

**Заключение.** Оценка потребления системных АМП у пациентов детского возраста с использованием разработанной методологии оказалась значительно более точной по сравнению со стандартной АТС/DDD системой, использование которой сопровождалось отчетливой тенденцией к занижению значений показателя.

**Ключевые слов.** Потребление, антимикробные препараты, дети, АТС/DDD методология.

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 73-79.**

**А**нтимикробные препараты (АМП) — уникальный класс лекарственных средств, важность которых для клинической практики невозможно переоценить. Поскольку широкое и нерациональное использование АМП приводит к росту заболеваемости и смертности, сопровождается повышением частоты развития нежелательных лекарственных реакций, способствует селекции антибактериальной резистентности и повышению затрат на лечение [1], контроль за назначением указанных препаратов является неотъемлемым компонентом грамотной политики их применения.

Важную роль в процессе контроля и оптимизации использования АМП играют фармакоэпидемиологические исследования, в рамках которых производится анализ потребления лекарственных средств. Основным инструментом анализа является АТС/DDD методология, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в качестве международного стандарта [2]. В основу методологии положена Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТС, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), используемая для унификации группировки и подразделения лекарственных средств, а также установленная суточная доза лекарственного препарата (DDD, Defined Daily Dose). DDD представляет собой условную среднюю

Адрес: г. Смоленск, 214019 ул. Крупской, 28

поддерживающую суточную дозу лекарственного средства при его применении по основному показанию у взрослого человека массой 70 кг [2]. Необходимо отметить, что DDD является технической единицей измерения потребления лекарственных препаратов и может отличаться от рекомендуемой и применяющейся суточной дозы (PDD, Prescribed Daily Dose).

Несмотря на статус международного стандарта, АТС/DDD методология имеет ряд ограничений, одним из которых является невозможность корректной оценки потребления лекарственных средств в педиатрической популяции, так как дозировки препаратов у детей разного возраста значительно варьируются. Следовательно, применяющиеся в клинической практике средние суточные дозы могут существенно отличаться от DDD для конкретного препарата. В то же время, точность расчетов при использовании АТС/DDD методологии тем выше, чем ближе значение реально назначавшихся суточных доз к показателю DDD. Попытки оптимизировать оценку потребления АМП у детей, включая модификации стандартной АТС/DDD методологии и разработку кардинально новых подходов к решению данной задачи, предпринимаются в течение последних 20 лет, однако проблема все еще далека от решения.

Цель настоящего исследования – разработать и валидировать методологию оценки потребления системных АМП у пациентов детского возраста в условиях стационара.

**Материал и методы**

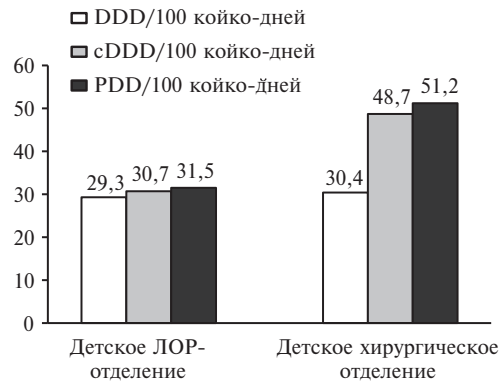
Разработка методологии оценки потребления у пациентов детского возраста проводилась для АМП следующих АТС групп: J01 – антибактериальные препараты для системного применения, J02 – антимикотики для системного применения и J05 – противовирусные препараты для системного применения, на основе стандартной АТС/DDD методологии путем создания скорректированных детских DDD (сDDD – средняя суточная доза АМП у ребенка с нормальной функцией печени и почек, рассчитанная исходя из массы тела в соответствии со стандартными подходами к дозированию препарата) для пациентов в возрасте от 1 месяца до 12 лет. Коррекция доз для пациентов старшего возраста была сочтена нецелесообразной, поскольку режимы дозирования АМП у них в большинстве случаев соответствуют таковым во взрослой популяции [3].

Исследование состояло из двух этапов:

**1 этап** – разработка значений сDDD системных АМП для каждой из приведенных возрастных групп: 1–11 мес,

**ТАБЛИЦА 1. Алгоритм расчета средневзвешенного значения сDDD для заданной популяции пациентов за определенный период времени**

|  | Возрастная группа 1 | Возрастная группа 2 | Возрастная группа 3 |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| сDDD   | сDDD-1              | сDDD-2              | сDDD-3              |
| Доля детей данной возрастной группы в общей структуре за определенный период времени | 0,3                 | 0,5                 | 0,2                 |
| Средневзвешенная сDDD = (сDDD-1×0,3) + (сDDD-2×0,5) + (сDDD-3×0,2)                   |                     |                     |                     |



**Рис. 1. Оценочный уровень потребления системных АМП в отделениях оториноларингологии и детской хирургии с использованием стандартной и детской АТС/DDD методологии в сравнении с реальным**

1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет и 12 лет. При расчете сDDD использовали стандартные подходы к дозированию АМП, исходя из массы тела ребенка. Средняя масса тела детей в каждой возрастной группе была взята для пациентов обоего пола с распределением в популяции в соотношении 1:1 из центильных таблиц оценки физического развития ребенка (по S.M. Garn и C.G. Rohmann) в пределах 50% коридора значений [4].

**2 этап** – валидация и сравнительная оценка разработанной детской методологии со стандартной АТС/DDD методологией, а также с реальными данными потребления АМП на примере отделений детской оториноларингологии и детской хирургии ОГБУЗ “Смоленская областная клиническая больница”.

С учетом вариаций в возрастном составе пациентов в отделениях расчет потребления в рамках детской методологии выполнялся с использованием средневзвешенного значения сDDD, складывавшегося из значений сDDD в каждой возрастной группе, помноженного на долю детей данной возрастной группы в популяции пациентов в отделении (табл. 1).

Данные о потреблении выражали в виде количества DDD и сDDD на 100 койко-дней, соответственно, и сравнивали с реальным потреблением АМП, полученным путем анализа историй болезни детей, госпитализированных в указанные отделения в 2010 г. (количество PDD на 100 койко-дней).

**Результаты**

По результатам первого этапа исследования был разработан перечень сDDD, значения которых для наиболее широко применяющихся АМП представлены в табл. 2. Полученные сDDD были использованы для оценки структуры и уровня потребления АМП в отделениях детской оториноларингологии и детской хирургии ОГБУЗ “Смоленская областная клиническая больница” (рис. 1-3).

Общий уровень потребления системных АМП в отделении детской оториноларингологии и отделении детской хирургии при использовании стандартной методологии составил 29,3 и 30,4 DDD/100 койко-дней,

**ТАБЛИЦА 2. Расчетные значения cDDD для наиболее широко применяющихся АМП**

| АМП                     | Путь введения | DDD, г | Возраст  |       |        |        |        |       |       |       |       |       |        |        |        |
|-------------------------|---------------|--------|----------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
|                         |               |        | 1-11 мес | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет | 6 лет | 7 лет | 8 лет | 9 лет | 10 лет | 11 лет | 12 лет |
| Средняя масса тела, кг  | -             | -      | 7,30     | 11,89 | 13,23  | 14,78  | 16,6   | 17,75 | 18,75 | 20,98 | 25,3  | 28,15 | 31,0   | 34,6   | 38,7   |
| Бензилпенициллин        | P             | 3,6    | 0,44     | 0,71  | 0,79   | 0,89   | 1      | 1,07  | 1,13  | 1,26  | 1,52  | 1,69  | 1,86   | 2,08   | 2,32   |
| Ампициллин              | P             | 2      | 1,10     | 1,78  | 1,98   | 2,22   | 2,49   | 2,66  | 2,81  | 3,15  | 3,80  | 4,22  | 4,65   | 5,19   | 5,81   |
| Амоксициллин            | O             | 1      | 0,44     | 0,71  | 0,79   | 0,89   | 1      | 1,07  | 1,13  | 1,26  | 1,52  | 1,69  | 1,86   | 2,08   | 2,32   |
| Амоксициллин/клавуланат | P             | 3      | 0,44     | 0,71  | 0,79   | 0,89   | 1      | 1,07  | 1,13  | 1,26  | 1,52  | 1,69  | 1,86   | 2,08   | 2,32   |
| Цефазолин               | P             | 3      | 0,73     | 1,19  | 1,32   | 1,48   | 1,66   | 1,78  | 1,88  | 2,10  | 2,53  | 2,82  | 3,10   | 3,46   | 3,87   |
| Цефалексин              | O             | 2      | 0,33     | 0,54  | 0,60   | 0,66   | 0,75   | 0,80  | 0,84  | 0,94  | 1,14  | 1,27  | 1,40   | 1,56   | 1,74   |
| Цефотаксим              | P             | 4      | 0,73     | 1,19  | 1,32   | 1,48   | 1,66   | 1,78  | 1,88  | 2,10  | 2,53  | 2,82  | 3,10   | 3,46   | 3,87   |
| Цефтриаксон             | P             | 2      | 0,55     | 0,89  | 0,99   | 1,11   | 1,25   | 1,33  | 1,41  | 1,57  | 1,90  | 2,11  | 2,33   | 2,60   | 2,90   |
| Цефтазидим              | P             | 4      | 0,73     | 1,19  | 1,32   | 1,48   | 1,66   | 1,78  | 1,88  | 2,10  | 2,53  | 2,82  | 3,10   | 3,46   | 3,87   |
| Цефоперазон             | P             | 4      | 0,73     | 1,19  | 1,32   | 1,48   | 1,66   | 1,78  | 1,88  | 2,10  | 2,53  | 2,82  | 3,10   | 3,46   | 3,87   |
| Цефоперазон/сульбактам  | P             | 4      | 0,58     | 0,95  | 1,06   | 1,18   | 1,33   | 1,42  | 1,50  | 1,68  | 2,02  | 2,25  | 2,48   | 2,77   | 3,10   |
| Цефиксим                | O             | 0,4    | 0,06     | 0,10  | 0,11   | 0,12   | 0,13   | 0,14  | 0,15  | 0,17  | 0,20  | 0,23  | 0,25   | 0,28   | 0,31   |
| Цефепим                 | P             | 2      | 0,37     | 0,59  | 1,98   | 2,22   | 2,49   | 2,66  | 2,81  | 3,15  | 3,80  | 4,22  | 4,65   | 5,19   | 5,81   |
| Имипенем                | P             | 2      | 0,73     | 1,19  | 1,32   | 1,48   | 1,66   | 1,78  | 1,88  | 2,10  | 2,53  | 2,82  | 3,10   | 3,46   | 3,87   |
| Меропенем               | P             | 2      | 0,73     | 1,19  | 1,32   | 1,48   | 1,66   | 1,78  | 1,88  | 2,10  | 2,53  | 2,82  | 3,10   | 3,46   | 3,87   |
| Эртапенем               | P             | 1      | 0,22     | 0,36  | 0,4    | 0,44   | 0,50   | 0,53  | 0,56  | 0,63  | 0,76  | 0,84  | 0,93   | 1,04   | 1,16   |
| Доксициклин             | O             | 0,1    | -        | -     | -      | -      | -      | -     | -     | -     | -     | 0,11  | 0,12   | 0,14   | 0,15   |
| Доксициклин             | P             | 0,1    | -        | -     | -      | -      | -      | -     | -     | -     | -     | 0,11  | 0,12   | 0,14   | 0,15   |
| Эритромицин             | O             | 1      | 0,37     | 0,59  | 0,66   | 0,74   | 0,83   | 0,89  | 0,94  | 1,05  | 1,27  | 1,41  | 1,55   | 1,73   | 1,94   |
| Эритромицин             | P             | 1      | 0,37     | 0,59  | 0,66   | 0,74   | 0,83   | 0,89  | 0,94  | 1,05  | 1,27  | 1,41  | 1,55   | 1,73   | 1,94   |
| Джозамицин              | O             | 2      | 0,37     | 0,59  | 0,66   | 0,74   | 0,83   | 0,89  | 0,94  | 1,05  | 1,27  | 1,41  | 1,55   | 1,73   | 1,94   |
| Кларитромицин           | O             | 0,5    | 0,11     | 0,18  | 0,2    | 0,22   | 0,25   | 0,27  | 0,28  | 0,31  | 0,38  | 0,42  | 0,47   | 0,52   | 0,58   |
| Азитромицин             | P             | 0,5    | 0,07     | 0,12  | 0,13   | 0,15   | 0,17   | 0,18  | 0,19  | 0,21  | 0,25  | 0,28  | 0,31   | 0,35   | 0,39   |
| Азитромицин             | O             | 0,3    | 0,07     | 0,12  | 0,13   | 0,15   | 0,17   | 0,18  | 0,19  | 0,21  | 0,25  | 0,28  | 0,31   | 0,35   | 0,39   |
| Гентамицин              | P             | 0,24   | 0,04     | 0,06  | 0,07   | 0,07   | 0,08   | 0,09  | 0,09  | 0,10  | 0,13  | 0,14  | 0,16   | 0,17   | 0,19   |
| Амикацин                | P             | 1      | 0,15     | 0,24  | 0,26   | 0,30   | 0,33   | 0,36  | 0,38  | 0,42  | 0,51  | 0,56  | 0,62   | 0,69   | 0,77   |
| Ванкомицин              | P             | 2      | 0,44     | 0,71  | 0,79   | 0,89   | 1      | 1,07  | 1,13  | 1,26  | 1,52  | 1,69  | 1,86   | 2,08   | 2,32   |
| Линезолид               | O             | 1,2    | 0,15     | 0,24  | 0,26   | 0,30   | 0,33   | 0,36  | 0,38  | 0,42  | 0,51  | 0,56  | 0,62   | 0,69   | 0,77   |
| Линезолид               | P             | 1,2    | 0,15     | 0,24  | 0,26   | 0,30   | 0,33   | 0,36  | 0,38  | 0,42  | 0,51  | 0,56  | 0,62   | 0,69   | 0,77   |
| Метронидазол            | P             | 1,5    | 0,16     | 0,27  | 0,3    | 0,33   | 0,37   | 0,40  | 0,42  | 0,47  | 0,57  | 0,63  | 0,70   | 0,78   | 0,87   |
| Метронидазол            | O             | -      | 0,16     | 0,27  | 0,3    | 0,33   | 0,37   | 0,40  | 0,42  | 0,47  | 0,57  | 0,63  | 0,70   | 0,78   | 0,87   |
| Нитрофурантоин          | O             | 0,2    | 0,05     | 0,08  | 0,09   | 0,10   | 0,12   | 0,12  | 0,13  | 0,15  | 0,18  | 0,20  | 0,22   | 0,24   | 0,27   |
| Фосфомицин              | O             | 3      | -        | -     | -      | -      | -      | -     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2      | 2      | 2      |
| Фосфомицин              | P             | 8      | 0,58     | 0,95  | 1,06   | 1,18   | 1,33   | 1,42  | 1,50  | 1,68  | 2,02  | 2,25  | 2,48   | 2,77   | 3,10   |
| Флуконазол              | O             | 0,2    | 0,09     | 0,14  | 0,16   | 0,18   | 0,20   | 0,21  | 0,23  | 0,25  | 0,30  | 0,34  | 0,37   | 0,42   | 0,46   |
| Флуконазол              | P             | 0,2    | 0,09     | 0,14  | 0,16   | 0,18   | 0,20   | 0,21  | 0,23  | 0,25  | 0,30  | 0,34  | 0,37   | 0,42   | 0,46   |
| Амфотерицин В           | P             | 0,035  | 0,01     | 0,02  | 0,02   | 0,02   | 0,02   | 0,03  | 0,03  | 0,03  | 0,04  | 0,04  | 0,05   | 0,05   | 0,06   |

Примечание: \*О – перорально, P - парентерально

скорректированной детской методологии – 30,7 и 48,7 cDDD/100 койко-дней, тогда как уровень потребления, рассчитанный путем анализа историй болезни в указанных отделениях, достигал 31,5 и 51,2 PDD/100 койко-дней.

Отклонение уровня потребления АМП от действительного в отделении детской хирургии при использовании стандартной методологии составило 40,6% в меньшую сторону по сравнению с 4,9% для скорректированной детской методологии, в отделении детской оториноларингологии – 7,0% по сравнению с 2,5% соответственно (табл. 3). Таким образом, оценка общего уровня потребления АМП с использованием детской методологии оказалась значительно точнее стандартной АТС/DDD методологии, использование которой сопровождалось отчетливой тенденцией к занижению значения показателей потребления.

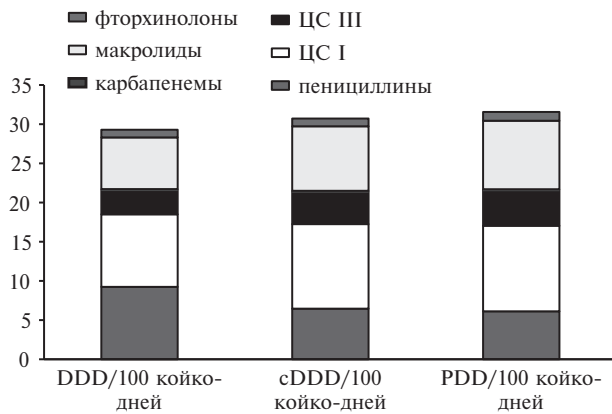
Анализ структуры потребления по классам АМП продемонстрировал схожие результаты. При этом более высокая точность измерения с помощью детской методологии в тех случаях, когда стандартная демонстрировала значимые отклонения от реального потребления,

была характерна для аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов, а также АМП разных групп (АТС J01X), включая гликопептиды и нитроимидазолы (табл. 3).

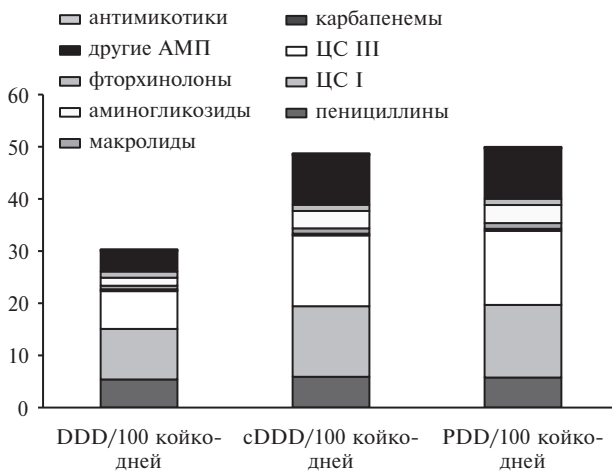
### Обсуждение

Потребление АМП в условиях стационара варьируется в широких пределах, что обусловлено не только объективными различиями в характеристиках стационаров и контингенте пациентов, локальными стандартами и сложившейся практикой применения препаратов, но и подходами к оценке показателя. Погрешности, вносимые некорректной методологией оценки, могут быть существенными и оказывать значимое влияние на интерпретацию результатов. В то же время, достоверная информация о качественных и количественных аспектах потребления АМП важна для разработки и внедрения адресных стратегий снижения их избыточного и нерационального использования.

Исходя из потребности в надежной и универсальной методологии, в 1981 г. Всемирной организацией здравоохранения в качестве международного стандарта



**Рис. 2. Структура потребления системных АМП в отделении оториноларингологии по результатам оценки с использованием стандартной и детской АТС/DDD методологии в сравнении с реальной**



**Рис. 3. Структура потребления системных АМП в отделении детской хирургии по результатам оценки с использованием стандартной и детской АТС/DDD методологии в сравнении с реальной**

оценки потребления лекарственных средств была предложена АТС/DDD система [2]. Популярность данной методологии отражает удобство ее применения и возможность сравнения потребления препаратов различных групп, а также в различных лечебных учреждениях, в том числе в разных странах. Существенным преимуществом методологии является проведение расчетов на основе агрегированных данных о закупках лекарственных средств без необходимости в сборе информации о назначениях на уровне индивидуальных пациентов, что, при отсутствии электронных записей, является крайне трудоемким процессом, требующим больших затрат времени [5].

Однако у АТС/DDD системы есть ряд недостатков, связанных как с используемой для категоризации препаратов АТС классификацией, так и с единицей измерения потребления – DDD. Установленная суточная

доза – DDD – была разработана и внедрена норвежскими учеными совместно с Советом северных стран по лекарственным препаратам (Уппсала, Швеция) в 1976 г. [2] в качестве универсальной единицы количественной оценки потребления лекарственных средств независимо от конкретного препарата, его стоимости, форм и единиц дозирования [6]. В то же время, поскольку DDD является технической единицей и не соответствует рекомендованным или реально назначаемым дозам препаратов, ее использование может привести к существенным погрешностям в оценке потребления лекарственных средств. Так, в исследовании, выполненном А. Muller и соавт. [7], на популяции взрослых пациентов, получавших лечение в 2001 г. на базе университетской больницы скорой и неотложной помощи, преимущественно в отделениях общего и хирургического профиля, было показано завышение расчетного уровня потребления АМП на 40% вследствие отклонения DDD от реальных дозировок, применявшихся в стационаре. Аналогичная тенденция была продемонстрирована и в ряде других исследований [8–10].

Особую актуальность эта проблема приобретает при анализе потребления лекарств у больных с нестандартными подходами к дозированию лекарственных средств, в первую очередь детей, вследствие значительного отклонения реальных доз, назначаемых детям, от утвержденных DDD, а также вариаций педиатрических доз в различных возрастных группах. Причиной тому является стандартный для детской популяции подход к дозированию лекарственных препаратов из расчета на килограмм массы тела.

Таким образом, можно выделить несколько ограничений использования стандартной АТС/DDD методологии для оценки потребления лекарственных средств в педиатрической популяции: отсутствие адаптации DDD к дозам, применяющимся у детей в клини-

**ТАБЛИЦА 3. Разница в уровнях потребления АМП различных классов при оценке стандартной и скорректированной детской АТС/DDD методологией по сравнению с реальным значением показателя, %\***

| Класс АМП              | Стандартная АТС/DDD методология |                            | Детская АТС/DDD методология |                            |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                        | Детское ЛОР отделение           | Отделение детской хирургии | Детское ЛОР отделение       | Отделение детской хирургии |
| Пенициллины            | 50,8                            | -6,9                       | 6,6                         | 1,7                        |
| Цефалоспорины          | -20,0                           | -39,0                      | -3,2                        | -3,2                       |
| Карбапенемы            | -20,0                           | -50,0                      | -20,0                       | -40                        |
| Аминогликозиды         | -                               | -57,1                      | -                           | -5,7                       |
| Макролиды              | -24,1                           | -36,4                      | -5,7                        | -9,1                       |
| Фторхинолоны           | -10,9                           | 0                          | -10,0                       | 0                          |
| АМП разных групп       | -                               | -57,6                      | -                           | -1,0                       |
| Системные антимикотики | -                               | -25,0                      | -                           | -25,0                      |
| Всего                  | -7,0                            | -40,6                      | -2,5                        | -4,9                       |

Примечание: \*отрицательное значение означает тенденцию к занижению результатов по отношению к реальной ситуации, положительное – к завышению

ческой практике, а также неоднородность популяции в различных учреждениях и в одном учреждении в различные периоды времени [11,12]. Немаловажным является также тот факт, что основные показания, по которым препарат применяется в педиатрической практике, могут отличаться от таковых у взрослых пациентов, обуславливая исходные различия в подходах к дозированию.

В течение последних двух десятилетий неоднократно предпринимались и продолжают предприниматься попытки повысить точность оценки потребления лекарственных препаратов в педиатрической популяции. К основным препятствиям к разработке универсальных методов оценки следует отнести широкий диапазон дозировок, применяющихся в различных возрастных группах, определяющий необходимость индивидуального подхода к каждой и не позволяющий внедрить единую систему DDD, а также непредсказуемость распределения пациентов по возрасту, требующую адаптации расчетов к ситуации, сложившейся в конкретном стационаре в заданный период времени.

В то же время, для получения корректных результатов, расчет педиатрических доз, в том числе в рамках оценки потребления, должен проводиться с учетом показателей массы тела конкретных пациентов или среднего показателя массы тела в популяции, для которой проводится этот расчет. Поскольку доступ к информации о демографических характеристиках пациентов и индивидуальных назначениях лекарственных препаратов в реальной практике часто ограничен, приходится прибегать к косвенным показателям оценки массы тела пациентов в популяции, например, возрасту.

Так, Z.C. Zhang [16] при оценке адекватности дозирования АМП в педиатрической популяции стратифицировал пациентов по возрасту. Пациенты были разделены на пять групп, каждой из которых были присвоены свои значения DDD: 1–6 месяцев –  $DDD_0=1/7DDD$ ; 6–12 месяцев –  $DDD_1=1/5DDD$ ; 1–4 года –  $DDD_2=1/3DDD$ ; 4–8 лет –  $DDD_3=1/2DDD$ ; 8–15 лет –  $DDD_4=2/3DDD$ . Необходимо отметить, что разработанные DDD не были специфичными для конкретных препаратов, базировались на возрасте без привязки к массе тела и не рассматривались авторами как инструмент оценки потребления лекарственных средств.

Разработка специфичных для препаратов детских DDD (сDDD) была выполнена Lu Nan и соавт. [17] в 2009 г. Под сDDD исследователи понимали расчетную среднюю поддерживающую дозу препарата в сутки на единицу массы тела при его использовании по основному показанию у ребенка по аналогии со стандартными DDD. При этом сDDD для ряда препаратов были представлены в виде интервалов в зависимости от особенностей применения.

T.V. Liem и соавт. [11] в 2010 г. предложили специальные DDD для 10 АМП, наиболее часто применяющихся у новорожденных в условиях ОПИТ. Расчет данных DDD проводился, исходя из предположитель-

ной массы тела ребенка 2 кг, на основе стандартов дозирования препаратов и мнения экспертов. В 2011 г. на базе исследований, выполненных Z.C. Zhang и соавт. [18] был предложен подход к созданию системы детских DDD для оценки оптимальности дозирования препаратов в педиатрической практике.

Необходимо подчеркнуть, что все вышеописанные разработки выполнялись исключительно с целью оценки адекватности дозирования в педиатрической популяции. Валидация доз, как правило, не проводилась, и возможность их использования для оценки потребления лекарственных средств не исследовалась.

В 2012 г. A. Porta и соавт. [19] в ходе международного пилотного исследования на базе четырех стационаров Европы (Великобритания, Греция, Италия) был предложен алгоритм сравнительной оценки потребления АМП у пациентов детского возраста. Для наиболее широко применявшихся препаратов исследователи стратифицировали дозы для трех весовых групп (масса тела <10, 10–25 и ≥25 кг). Анализ уровней потребления проводился изолированно в каждой группе на основе стандартной АТС/DDD методологии с учетом реально назначавшихся доз (PDD).

R. Raastad и соавт. [20] в 2014 г. для сравнения потребления АМП в педиатрической популяции в динамике использовали рекомендованные суточные дозы в отношении к килограммо-дням, показавшие, по мнению авторов работы, более высокую точность, особенно в популяции новорожденных. Расчет доз выполнялся на основе национальных рекомендаций с использованием среднестатистических показателей массы тела для пациентов соответствующего возраста и пола.

Несмотря на вышеописанные исследования, эффективной и доступной к использованию в реальной клинической практике методики оценки потребления лекарственных средств у детей до настоящего времени не создано, в силу чего проблема остается далекой от решения. В ходе выполненной нами работы была предпринята первая попытка разработать универсальную методологию оценки потребления АМП в детской популяции, применимую не только для отслеживания тенденций в пределах одного лечебного учреждения, но и для сравнения показателя между различными учреждениями.

За основу нами была взята АТС/DDD система, как стандарт оценки потребления лекарственных средств. Поскольку основные погрешности использования данной методологии у пациентов детского возраста связаны с расхождением взрослых DDD с дозами, назначаемыми детям в реальной клинической практике, было принято решение пойти по пути коррекции доз с целью максимального их приближения к реальным. При этом было решено сконцентрироваться на популяции пациентов в возрасте до 12 лет включительно, поскольку у детей старшей возрастной группы дозы АМП, как правило, соответствуют таковым во взрослой популяции.

Стандартным подходом к дозированию лекарственных средств в педиатрической практике является расчет, исходя из массы тела пациента. Однако стратификация по массе тела и расчет дозировок для различных весовых групп, как в описанных выше работах зарубежных исследователей, были признаны нецелесообразными, поскольку дальнейшее использование методологии потребовало бы сбора информации о распределении пациентов в стационаре по массе тела. В связи с этим было принято решение использовать в качестве признака стратификации пациентов коррелирующий с массой тела показатель, который входит в типовой отчет лечебно-профилактического учреждения – возраст.

Таким образом, пациенты были стратифицированы нами по возрасту с шагом 1 год, за исключением группы детей первого года жизни, из которой с учетом особенностей дозирования были исключены новорожденные. Для каждой группы на основании данных официальной статистики демографических показателей РФ, представленной в виде центильных таблиц, была определена среднестатистическая масса тела, на основе которой производился расчет рекомендованной суточной дозировки, исходя из инструкций препаратов и национальных стандартов их назначения в терапии инфекционных заболеваний.

Для каждой возрастной группы была разработана система универсальных cDDD, на основе которых в дальнейшем выполнялся расчет средневзвешенного значения DDD в реальной популяции пациентов с учетом доли пациентов каждой возрастной группы, вошедшей в популяцию. Использование средневзвешенного показателя позволило учесть возрастную структуру популяции и максимально приблизить cDDD к реально назначенным дозам, благодаря чему предложенная методология может применяться не только для оценки потребления лекарственных средств, но и для проведения сравнений как в одном ЛПУ в различные периоды времени, так и между несколькими ЛПУ с различным возрастным контингентом пациентов.

Основным преимуществом представленной методологии является более высокая точность по сравнению со стандартной АТС/DDD системой. Так, согласно проведенной нами оценке, расчеты с использованием скорректированной детской методологии были значительно ближе к объективным показателям потребления АМП. В пользу методологии свидетельствует относительная простота расчетов и доступность информации для их проведения. Фактически, для оценки потребления достаточно агрегированных данных о закупках лекарственных средств и информации о возрастной структуре пациентов за заданный период времени. Таким образом, она может быть использована в стационарах, не оснащенных медицинскими информационными системами и не ведущих в рутинном порядке учет демографических характеристик и индивидуальных назначений на уровне каждого пациента.

Необходимо, однако, отметить, ряд ограничений

данной методологии. К их числу следует отнести преимущественно расчетный характер представленных cDDD. В то же время, даже в таком несовершенном виде данная методология продемонстрировала значимо более высокую точность оценки потребления по сравнению со стандартной как для АМП в целом, так и для отдельных классов препаратов. Приближение разработанных cDDD к реально применяющимся в клинической практике дозам является предметом дальнейшей работы.

Актуальным остается вопрос о соответствии использованных при проведении расчетов показателей массы тела, приведенных в центильных таблицах, реальным показателям массы тела у пациентов детского возраста в стационарах. Погрешности возможны как в связи с динамикой показателя в популяции с течением времени, так и в связи с вариациями массы тела в пределах одной возрастной группы в различных регионах нашей страны.

В дополнительном изучении нуждается полезность применения новой методологии для оценки потребления АМП в отделениях различного профиля детских стационаров, исходя из возрастной структуры пациентов, а также вопрос о целесообразности ее использования во взрослых многопрофильных стационарах с педиатрическими отделениями.

Нельзя не упомянуть, что актуальность детской методологии для анализа потребления различных классов АМП была неодинаковой. Очевидно, что расчеты на основе стандартной АТС/DDD методологии сопровождаются тем более выраженными погрешностями при оценке потребления АМП, чем больше дозы в реальной клинической практике отклоняются от DDD. Необходимы дальнейшие исследования для определения классов препаратов, а также возрастных групп пациентов, анализ потребления у которых наиболее целесообразно проводить с использованием скорректированной детской методологии.

## Заключение

Нами предложена новая универсальная методология оценки потребления АМП в педиатрической популяции, разработанная на основе стандартной АТС/DDD системы. Использование описанного подхода позволяет получить значительно более точное представление об истинном потреблении системных АМП у пациентов в возрасте от 1 месяца до 12 лет в условиях стационара по сравнению со стандартной АТС/DDD методологией.

Необходимо проведение дальнейших исследований для оптимизации разработанных детских DDD и изучения полезности использования новой методологии для оценки потребления различных групп АМП в отделениях различного профиля детских и взрослых многопрофильных стационаров.

1. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature. *Pharmacoeconomics*

- 2007;25:751–68.
2. Доступно на сайте [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/).
  3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
  4. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Препедвтика детских болезней. 3-е изд. СПб: ООО "Издательство Фолиант"; 2009.
  5. Monnet D. Measuring antimicrobial use: the way forward. *Clin Infect Dis* 2007;44:671–3.
  6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2010. Oslo, Norway, 2009.
  7. Muller A, Monnet DL, Talon D, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(5):585–91.
  8. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, et al. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* 2006;34:91–4.
  9. Ruef C. What's the best way to measure antibiotic use in hospitals? *Infection* 2006;34:53–4.
  10. Shetka M, Pastor J, Phelps P. Evaluation of the defined daily dose method for estimating anti-infective use in a university hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:2288–92.
  11. Liem TB, Heerdink ER, Egberts ACG, Rademaker CMA. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1301–3.
  12. Amadeo B, Zarb P, Muller A. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2247–52.
  13. Polk RE, Fox C, Mahoney A, et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44:664–70.
  14. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 2009;37:349–52.
  15. Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, et al. Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:600–3.
  16. Zhang ZC. The analysis of rationality of antibiotics in pediatric department. *Anhui Med Pharm J* 2005;9(12):934–6.
  17. Han L, Zeng LN, Guo YC, et al. Utilization analysis of drug efficacy of the 392 cases of Wenchuan earthquake women and children patients. *Chin J Evid-Based Med* 2009;9(3):265–72.
  18. Zhang L, Li Y, Zeng L, Wang Z. Applying "children defined daily dose" to assess appropriate dose in pediatrics. *J Evid Based Med* 2012;5(1):2–5.
  19. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1278–86.
  20. Raastad R, Tvete IF, Abrahamsen TG, et al. A worrying trend in weight-adjusted

paediatric antibiotic use in a Norwegian tertiary care hospital. *Acta Paediatr* 2015;104(7):687–92.

## Development and validation of methodology for estimation of antimicrobial consumption in hospitalized children

Y.A. Belkova, S.A. Rachina, V.M. Mischenko, R.S. Kozlov

**Aim.** To develop and to validate a methodology for assessment of systemic antimicrobials (AM) consumption in hospitalized children.

**Material and methods.** We developed adjusted pediatric DDDs (pDDD) for patients aged 1 month to 12 years using the conventional ATC/DDD system. The new methodology was validated in comparison with the standard ATC/DDD system as well as the actual levels of systemic AM consumption in pediatric ENT and surgery units of Smolensk Regional Clinical Hospital in 2010.

**Results.** Total AM consumption levels in pediatric ENT and surgery units were 29.3 and 30.4 DDDs/100 bed-days, respectively, for the standard ATC/DDD system, 30.7 and 48.7 pDDD/100 bed-days for the developed pediatric system, 31.5 and 51.2 PDDs/100 bed-days for actual consumption assessed by review of medical records.

**Conclusion.** pDDD based methodology is more precise than generally accepted ATC/DDD methodology for estimation of AM consumption in hospitalized children as the latter showed distinct trend for underestimation of consumption levels.

**Key words.** Consumption, antimicrobial agents, children, ATC/DDD methodology.

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 73–79.**