

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-69-81



Реальная клиническая практика профилактики и лечения нейтропении. Как повысить качество онкологической помощи и сэкономить?

Г.А. Громова*ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер»; Республика Карелия, 185016 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5***Контакты:** Галина Александровна Громова Gaka-91@mail.ru

Нейтропения – часто встречающееся осложнение при лечении онкологических заболеваний. В настоящее время определены факторы риска развития фебрильной нейтропении, критерии диагностики, методы ее профилактики и лечения. В данной работе актуализирована необходимость оценки соотношения стоимости затрат на проведение первичной профилактики осложнений полихимиотерапии и затрат на лечение развившихся нейтропений, а также частоты их развития. Индивидуальная оценка риска развития фебрильной нейтропении, внедрение формуляра антимикробных препаратов и использование пегилированных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволили снизить частоту развития нейтропенических осложнений, их длительность, а также количество использованных противомикробных препаратов. А это, в свою очередь, позволило повысить качество оказания лекарственной помощи больным и более рационально расходовать ресурсы стационара.

Ключевые слова: нейтропения, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, эмпефилграстим, фармакоэкономика

Для цитирования: Громова Г.А. Реальная клиническая практика профилактики и лечения нейтропении. Как повысить качество онкологической помощи и сэкономить? Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):69–81. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-69-81

Prevention and treatment of neutropenia in routine clinical practice. How to improve the quality of cancer care and reduce treatment costs?

G.A. Gromova*Republican Oncology Dispensary; 5 Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk 185016, Republic of Karelia***Contacts:** Galina Aleksandrovna Gromova Gaka-91@mail.ru

Neutropenia is a common complication during anti-cancer therapy. Risk factors for febrile neutropenia, its diagnostic criteria, and methods of its prevention and treatment have been well described. In this article, we demonstrated the need to assess cost effectiveness of primary prevention of complications associated with polychemotherapy and treatment of neutropenia, as well as the need to analyze their incidence. Individual risk assessment of febrile neutropenia, implementation of the antimicrobial drug registry, and administration of pegylated granulocyte colony-stimulating factor reduced the incidence of neutropenia, its duration, and the number of antimicrobial drugs used. This, in turn, improved the quality of healthcare and optimized the use of hospital resources.

Keywords: neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors, empegfilgrastim, pharmacoeconomics

For citation: Gromova G.A. Prevention and treatment of neutropenia in routine clinical practice. How to improve the quality of cancer care and reduce treatment costs? Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):69–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-69-81

Введение

Нейтропения представляет собой состояние, сопровождающееся снижением абсолютного числа ней-

трофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) в периферической крови до уровня $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше года и взрослых

пациентов [1]. Лекарственно-индуцированная нейтропения является осложнением полихимиотерапии, используемой при лечении онкологических больных. Принятая Национальным институтом рака градация тяжести нейтропении, возникающей на фоне противоопухолевой терапии, представлена в табл. 1.

Факторы риска развития нейтропении могут быть связаны как с самим пациентом, так и с применяемыми режимами противоопухолевой терапии.

Таблица 1. Градация тяжести нейтропении в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов [1]

Table 1. Severity of neutropenia depending on absolute neutrophil count [1]

Степень тяжести нейтропении Severity of neutropenia	Абсолютное число нейтрофилов Absolute neutrophil count
I	$\geq 1500 - < 2000$
II	$\geq 1000 - < 1500$
III	$\geq 500 - < 1000$
IV	≥ 500

У пациентов с повышенной частотой и продолжительностью нейтропении III–IV степени значительно возрастает риск развития фебрильной нейтропении (ФН) [2]. Общепринятые критерии ФН следующие:

- уровень нейтрофилов периферической крови ≤ 500 кл/мкл либо ≤ 1000 кл/мкл, если в течение следующих 2 сут вероятно их снижение до ≤ 500 кл/мкл. В исключительных случаях недоступности определения лейкоцитарной формулы ориентиром может служить количество лейкоцитов ≤ 1000 кл/мкл [3];
- хотя бы однократное повышение температуры тела, эквивалентное $\geq 38,3$ °C при измерении во рту или прямой кишке (соответствует $\geq 38,1$ °C при измерении в подмышечной впадине), либо повышение температуры тела, эквивалентное $\geq 38,0$ °C при измерении во рту или прямой кишке (соответствует $\geq 37,8$ °C при измерении в подмышечной впадине), сохраняющееся в течение ≥ 1 ч [3].

ФН, как правило, развивается на 7–14-е сутки химиотерапии, причем повышение температуры тела может отсутствовать, что может быть обусловлено приемом высоких доз глюкокортикостероидных и анальгетических препаратов [4]. При проведении цитотоксической химиотерапии развитие ФН прогнозируется у 7,9–11,7 % пациентов [3]. В 90 % случаев основной

причиной развития ФН у пациентов с солидными опухолями является бактериальная инфекция. Поэтому эмпирическая терапия всегда должна быть направлена на элиминацию бактериальной инфекции [4].

Профилактика и лечение фебрильной нейтропении

Согласно практическим рекомендациям и протоколам по диагностике и лечению ФН [3, 5], профилактика может быть первичной или вторичной.

Первичная профилактика ФН осуществляется в следующих случаях: при режимах химиотерапии с риском развития ФН ≥ 20 %; при дозоуплотненных режимах; при химиотерапии при агрессивных гистологических формах неходжкинских лимфом; при режимах химиотерапии 10–20 % при наличии ≥ 1 индивидуального фактора риска¹. Показаниями для вторичной профилактики являются зафиксированный ранее эпизод ФН или дозolimитирующая афебрильная нейтропения [5]. Профилактика ФН осуществляется с помощью стимуляции миелоидных предшественников. С этой целью используются препараты гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Основные характеристики зарегистрированных и применяемых в РФ препаратов Г-КСФ представлены в табл. 2. Г-КСФ разделяют на 2 класса: короткого и пролонгированного действия. Отличительной особенностью пегилированных форм является нейтрофил-опосредованный саморегулирующийся клиренс, позволяющий вводить препарат однократно после каждого цикла химиотерапии.

Длительность применения короткодействующих форм определяется индивидуально и зависит от миелосупрессивности химиотерапии и скорости восстановления нейтрофилов [5].

Общим правилом применения препаратов Г-КСФ является время старта профилактики – ее необходимо начинать через 24–72 ч после окончания химиотерапии [5].

Основным методом лечения ФН является антибактериальная терапия. Следует отметить, что раннее начало, достаточная доза и кратность введения антибиотиков позволяют уменьшить атрибутивную летальность, увеличивают вероятность своевременного продолжения противоопухолевого лечения [5]. Частоту развития осложнений у пациентов с ФН необходимо оценивать по шкале MASCC, в соответствии с которой выделяют группы низкого, высокого и крайне высокого риска.

¹Индивидуальные для пациента факторы: возраст пациента старше 65 лет, тяжелые сопутствующие заболевания, наличие почечной или печеночной недостаточности, уровень гемоглобина < 12 г/дл, недостаточное питание, длительность нейтропении или ФН в анамнезе, отсутствие антимикробной профилактики, ECOG ≥ 2 , открытые раны или раневая инфекция, недавние обширные хирургические вмешательства, женский пол, химиолучевая терапия, цитопения вследствие поражения костного мозга [5].

Таблица 2. Основные характеристики зарегистрированных в РФ препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [5, 6]
Table 2. Main characteristics of medicines containing granulocyte colony-stimulating factor registered in the Russian Federation [5, 6]

1 – ЖНВЛП VEM 2 – неЖНВЛП non-VEM	Стоимость Cost	МНН INN	Группа Г-КСФ G-CSF group	Форма выпуска Pharmaceutical form	Режим введения Treatment regimen
Г-КСФ короткого действия Short-acting G-CSF					
1	От 1053,26 до 3370,44 руб. за 1 шприц Between 1053.26 and 3370.44 RUB per 1 syringe	Фил-грас-тим Filgrastim	Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ Human recombinant non-glycosylated G-CSF	Раствор для п/к и в/в введения Solution for SC and IV injections	5 мкг/кг массы тела 1 раз в сутки п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН 5 µg/kg body weight once a day SC or IV daily 24–72 h following the last day of CT until targeted ANC is achieved
2	–	Лено-грас-тим Lenograstim	Рекомбинантный человеческий гликозилированный Г-КСФ Human recombinant glycosylated G-CSF	Лиофилизированное сухое вещество для п/к и в/в введения во флаконах в комплекте с растворителем Lyophilized substance for SC and IV injection in vials with a solvent	19,2 млн МЕ (или 150 мкг) на 1 м ² поверхности тела (0,64 млн МЕ или 5 мкг на 1 кг массы тела) в сутки п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН 19.2 × 10 ⁶ IU (150 µg) per 1 m ² body surface (0.64 × 10 ⁶ IU or 5 µg per 1 kg body weight) per day, SC or IV daily 24–72 h following the last day of CT until targeted ANC is achieved
Г-КСФ пролонгированного действия Long-acting G-CSF					
1	37 663 руб. за 1 шприц 37,663 RUB per 1 syringe	Эмпэг-лиграс-тим Empegfil-grastim	Ковалентный конъюгат филграс-тима с 1 молекулой полиэтиленгликоля Covalent conjugate of filgrastim and 1 polyethylene glycol molecule	Раствор для п/к введения Solution for SC injections	7,5 мг (без учета массы тела) однократно п/к не менее чем через 24 ч после введения ХТ 7.5 mg (not adjusted for body weight) once at least 24 hours after the introduction of CT
2	–	Липэг-лиграс-тим Lipegfil-grastim	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия Long-acting glycopegylated G-CSF	Раствор для п/к введения Solution for subcutaneous injections	100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) однократно п/к через 24 ч после окончания цикла ХТ 100 µg/kg or 6 mg (not adjusted for body weight) once SC no 24 hours following treatment course completion
2	–	Пэгфил-грас-тим Pegfilgrastim	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграс-тим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия Recombinant pegylated G-CSF (filgrastim) conjugated with polyethylene glycol; long-acting	Раствор для п/к введения Solution for SC injections	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 ч после цитотоксической ХТ или за 14 дней до проведения ХТ 6 mg (not adjusted for body weight) once SC no earlier than 24 hours after cytotoxic CT or 14 days before CT

Примечание. Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; МНН – международное непатентованное наименование; п/к – подкожное; в/в – внутривенное; ХТ – химиотерапия; АЧН – абсолютное число нейтрофилов.
Note. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; VEM – vital and essential medicines; INN – international nonproprietary name; SC – subcutaneous; IV – intravenous; CT – chemotherapy; ANC – absolute neutrophil count.

Группа риска определяет выбор объема и характер стартовой антимикробной терапии (АМТ). Пациент, получающий специализированное онкологическое лечение, в дальнейшем подвержен риску развития нозокомиальной инфекции с резистентными свойствами к антибиотикам, а последующее его лечение будет проходить с использованием препаратов резерва, зачастую при применении комбинированной терапии. Соответственно, стоимость лечения будет возрастать, а выживаемость от нозокомиальной инфекции — сводиться к нулю. При наличии мукозитов грибкового характера пациентам показано добавление противогрибковых препаратов, а назначение карбапенемов, гликопептидов и прочих препаратов резерва показано не каждому пациенту.

Длительность АМТ при ФН определяется клинической ситуацией (табл. 3) и должна составлять не ме-

нее 7 сут, из которых не менее 4 сут у пациента должна отсутствовать лихорадка [7]. Если спустя 3 сут лечения четкие доказательства наличия инфекции отсутствуют, если содержание нейтрофилов составляет >500 кл/мм³ в течение 2 сут подряд, при отсутствии лихорадки, АМТ может быть прекращена. В случае сохранения нейтропении и прекращения АМТ пациент подлежит динамическому наблюдению. При возобновлении лихорадки или других признаков бактериальной инфекции необходимо назначение АМТ, используемой, как правило, парентерально. У больных группы высокого риска развития тяжелой инфекции/смертности с выраженной нейтропенией (до 100 кл/мм³), при поражении слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта, нестабильных функциях организма или наличии других факторов риска целесообразно длительное назначение АМТ в течение всего периода нейтропении.

У больных с длительной нейтропенией, у которых не ожидается восстановления гематологических показателей, возможно прекращение АМТ через 14 сут, если никаких очагов инфекции не будет найдено и больной находится под наблюдением. У пациентов, у которых после восстановления числа нейтрофилов до уровня >500 кл/мм³ на фоне АМТ препаратами широкого спектра сохраняется лихорадка, необходимо провести повторную оценку на предмет грибковой инфекции. Если очагов инфекции не найдено, несмотря на персистирующую лихорадку, АМТ может быть прекращена спустя 4–5 сут после того, как число нейтрофилов достигнет уровня >500 кл/мм³.

Профилактика и лечение фебрильной нейтропении в ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер»

Клиническим фармакологом ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» был создан формуляр антимикробных препаратов (АМП), целью которого явились оптимизация применения АМП и снижение затрат на лечение с учетом сведений об эффективности, безопасности и фармакоэкономике проводимой терапии. За последние 4–5 лет с момента появления формуляра АМП и проведения стратификации риска удалось исключить из практики избыточное назначение препаратов класса резерва (карбапенемы) всем пациентам с ФН. Адекватная профилактика нейтропении и индивидуальный подход позволили работать 1-й и 2-й линиям формуляра АМП (приложение 1). Резервные средства АМП назначаются при отсутствии клинического и лабораторного эффекта эмпирической терапии, наличии факторов риска полирезистентных микроорганизмов.

С началом использования в клинической практике пролонгированных форм Г-КСФ, в частности эмпэгфилграстима, снижение затрат на АМТ в период

Таблица 3. Длительность антимикробной терапии в зависимости от клинической ситуации

Table 3. Duration of antimicrobial therapy depending on the clinical case

Клиническая ситуация Clinical case	Длительность антимикробной терапии Duration of antimicrobial therapy
Документированная бактериальная инфекция: инфекция кожи и мягких тканей Documented bacterial infection of the skin and soft tissues	До 14 сут Up to 14 days
Пневмония и синуситы Pneumonia and sinusitis	До 10–14 сут Up to 10–14 days
Неосложненная бактериемия Uncomplicated bacteremia	Не менее 14 сут от последнего отрицательного посева крови At least 14 days following the last negative blood culture
Документированная кандидемия Documented candidemia	Не менее 14 сут от последнего отрицательного посева крови At least 14 days following the last negative blood culture
Прочие грибковые инфекции (аспергиллез и др.) Other fungal infections (aspergillosis, etc.)	Не менее 12 сут At least 12 days
Документированная вирусная инфекция: грипп Documented viral infection: influenza	5 сут 5 days
<i>Herpes simplex, Varicella zoster, Cytomegalovirus</i>	До 10 сут Up to 10 days

с 2018 по 2021 г. составило 35 % (приложение 2, рис. 1). В 2020 г. затраты на АМТ возросли до уровня 2018 г. — 12 млн руб., что напрямую связано с увеличением количества упаковок короткодействующих форм Г-КСФ на 44 %, при этом количество упаковок пролонгированных Г-КСФ осталось неизменным (см. приложение 2, рис. 2.). Таким образом, уже намечается взаимосвязь между назначением пролонгированных форм Г-КСФ и затратами на АМП.

Помимо этого, число пролеченных больных в условиях дневного и круглосуточного стационаров на химиотерапевтической койке увеличилось на 29 % за аналогичный период (приложение 3).

Важным аспектом является тот факт, что длительность пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии в период с 2017 по 2022 г. снизилась на 25 %.

Следует отметить, что диагноз ФН не кодируется в ПМД ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер». По данным клинической лаборатории (журнал регистрации клинического анализа крови),

с 2019 по 2021 г. количество нейтропений снизилось на 36 %. На фоне терапии пролонгированными формами Г-КСФ длительность нейтропении составила в среднем 2–3 сут, на фоне терапии короткодействующими — в среднем 4–6 сут. Заслуживает внимания тот факт, что значительно сократилось количество нейтропений, потребовавших госпитализации. В настоящее время среднее количество нейтропений варьирует в пределах 70–80 случаев в год (приложение 4).

При отсутствии профилактики ФН в октябре–ноябре 2022 г. при проведении химиотерапии в ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» зарегистрировано 15 нейтропений, 2/3 из них потребовали назначения антимикробных и противогрибковых препаратов. В 50 % случаев причиной явилось грибковое поражение слизистых оболочек.

Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в международной практике

На вопрос о фармакоэкономике применения Г-КСФ в мировой практике уже много десятилетий есть четкий и однозначный ответ. Применение Г-КСФ позволяет снизить затраты на оказание онкологической помощи, повысив при этом качество последней. Примером может служить математическая модель лечения женщин с диагнозом рака молочной железы, предложенная экспертами из Великобритании [8]. Экспертами были смоделированы 3 стратегии для анализа: первичной профилактики с помощью Г-КСФ, применяемых во всех циклах химиотерапии, вторичной профилактики с помощью Г-КСФ, применяемых во всех циклах после события ФН, и отсутствия профилактики. В качестве профилактики для анализа были рассмотрены препараты Г-КСФ пролонгированного и короткого действия. Затраты на терапию были взяты из баз данных Великобритании, а значения полезности — из опубликованных источников.

По результатам проведенного анализа наиболее экономически эффективными стратегиями оказались первичная профилактика для пациента с исходным риском ФН >38 % и вторичная профилактика с исходным риском ФН от 11 до 37 % с использованием пегилированной формы Г-КСФ в обоих случаях, а также стратегия без назначения Г-КСФ с исходным риском ФН <11 %. При использовании такого показателя, как порог готовности платить, первичная профилактика Г-КСФ пролонгированного действия оказалась экономически эффективной при исходном риске ФН, превышающем 29 %. Во всех анализах пегилированный Г-КСФ оказался наиболее экономически эффективным, чем короткодействующие формы, а наибольшее значение для эффективной экономической стратегии имели такие факторы, как

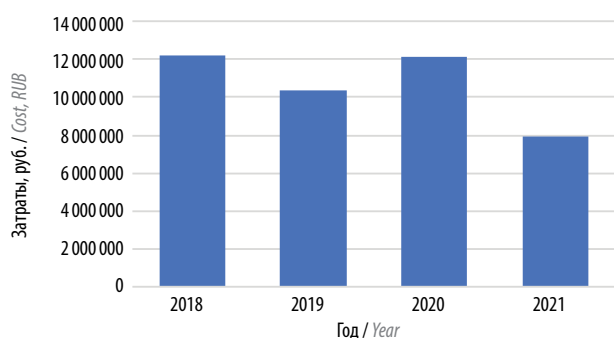


Рис. 1. Затраты на антибактериальную терапию в период 2018–2021 гг.
Fig. 1. The cost of antibiotic therapy in 2018–2021

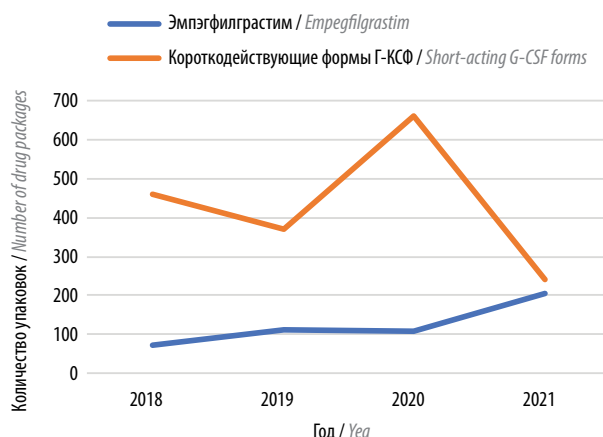


Рис. 2. Изменение количества упаковок препаратов короткодействующих и пролонгированных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в назначениях

Fig. 2. Change in the number of drug packages of short- and long-acting forms of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in prescriptions

риск развития ФН, возраст, стадия заболевания на момент установления диагноза, а также стоимость препарата Г-КСФ.

Заключение

Для первичной профилактики ФН необходимо индивидуализировать подход к оценке риска ее развития и при необходимости назначать Г-КСФ через 24 ч после окончания химиотерапии. При возникновении ФН следует выполнять оценку риска появления потенциально фатальных осложнений по шкале MASCC и для их предупреждения проводить АМТ в соответ-

ствии с выявленным риском. Необходимо вынесение в диагноз случившейся нейтропении как осложнения основного заболевания и кодирование ее по МКБ-10. Назначение пролонгированных форм Г-КСФ для профилактики ФН более удобно в сравнении с короткодействующими формами, так как более продолжительный эффект позволяет использовать их однократно на цикл химиотерапии. Применение пролонгированных форм Г-КСФ уменьшает длительность нейтрофильной лейкопении, что, в свою очередь, снижает риск развития ФН, а следовательно, уменьшает и количество госпитализаций и применение АМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sapkota B., Shrestha R., Chapagai S. et al. Validation of risk of chemotherapy-induced neutropenia: experience from Oncology Hospital of Nepal. *Cancer Manag Res* 2020;12:3751–8. DOI: 10.2147/CMAR.S243916
2. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированные нейтропении и агранулоцитоз. Безопасность и риск фармакотерапии 2020;8(3):109–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122
3. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (Т. 12). С. 55–63. Sakaeva D.D., Borisov K.E., Bulavina I.S. et al. Practical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Febrile Neutropenia. *Malignant Tumors. Practice Guidelines RUSSCO #3s2*, 2022 (Vol. 12). Pp. 55–63. (In Russ.)
4. Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство. Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма. Перевод с англ. под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 440 с.
5. Accompanying Therapy in Oncology: A practical guide. Eds.: S.Yu. Moorcraft, D.L.Yu. Lee, D. Cunningham. Transl. from English ed. by A.D. Kaprin. M.: GEOTAR-Media, 2019. 440 p. (In Russ.)
6. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.)
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е изд., расшир. и доп. М.: Практическая медицина, 2018. 688 с. Guidelines for Chemotherapy of Tumor Diseases. Ed. by N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. 4th edn., exp. and add. M.: Prakticheskaya meditsina, 2018. 688 p. (In Russ.)
8. Whyte S., Cooper K.L., Stevenson M.D. et al. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. *Value Health* 2011;14(4):465–74. DOI: 10.1016/j.jval.2010.10.037

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.06.2023. **Принята к публикации:** 06.07.2023.
Article submitted: 12.06.2023. **Accepted for publication:** 06.07.2023.

Приложение 1
Appendix 1

Антимикробная терапия фебрильной нейтропении

Antimicrobial therapy for febrile neutropenia

Риск Risk	Линия анти- микробной терапии Line of anti- microbial therapy	Схема Scheme	Стоимость фл./табл. с учетом схемы на 1 сут Cost of the flacon/tablet per day considering the scheme	Сумма терапии на 1 сут, руб. Therapy cost per day, RUB
<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , зеленя- щие стрептококки, грибы <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , viridans streptococci, fungi Низкий риск Low risk	1	Ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза в сутки внутрь + амоксициллин/клавуланат по 1 г 2 раза в сутки внутри Oral ciprofloxacin 0.5 g twice a day + oral amoxicillin/clavulanate 1 g twice a day	9 руб./RUB × 2 + 36 руб./RUB × 2	90
	2	Цефотаксим по 1–2 г 3–4 раза в сутки в/м или в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefotaxime 1–2 g 3–4 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	100–200 руб./RUB × 3–4 + 100 руб./RUB	400–900
		Цефтриаксон по 2 г 1 раз в сутки в/в ± амикацин по 15–20 мг/кг 1 раз в сутки в/в IV ceftriaxone 2 g twice day ± IV amikacin 15–20 mg/kg once a day	200 руб./RUB + 100 руб./RUB	300
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day	840 руб./RUB × 2	1680
Высокий риск, ванкомицин не требуется High risk; no vancomycin is needed	1	Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 100 руб./RUB	2589
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	829,6 руб./RUB × 3 + 120 руб./RUB × 3	2850
		Цефоперазон/сульбактам по 2–4 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV cefoperazone/sulbactam 2–4 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	340 руб./RUB × 2–4 + 100 руб./RUB	780–1460
		Цефоперазон/сульбактам по 2–4 г 2 раза в сутки в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV cefoperazone/sulbactam 2–4 g twice a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	340 руб./RUB × 2–4 + 120 руб./RUB × 3	1040–1720
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	1800
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	840 × 2 + 120 × 3 руб. 840 × 2 + 120 × 3 RUB	2040

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Риск Risk	Линия анти-микробной терапии Line of anti-microbial therapy	Схема Scheme	Стоимость фл./табл. с учетом схемы на 1 сут Cost of the flacon/tablet per day considering the scheme	Сумма терапии на 1 сут, руб. Therapy cost per day, RUB
Высокий риск, ванкомицин не требуется High risk; no vancomycin is needed	2	Меропенем по 1 г 3 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV meropenem 1 g 3 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	700 руб./RUB × 3 + 100 руб./RUB	2200
		Меропенем по 1 г 3 раза в сутки в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV meropenem 1 g 3 times a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	700 руб./RUB × 3 + 120 руб./RUB × 3	2460
		Имипенем по 1 г 4 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV imipenem 1 g 4 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	890 × 4 + 100	3660
		Имипенем по 1 г 4 раза в сутки в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV imipenem 1 g 4 times a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	890 × 4 + 120 руб./RUB × 3	3920
		Азтреонам 2,03 раза в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV aztreonam 2.03 times ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	3080 руб./RUB × 3 + 100 руб./RUB	9340
		Азтреонам 2,03 раза в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV aztreonam 2.03 times ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	3080 руб./RUB × 3 + 120 руб./RUB × 3	9600
	3	Ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	120 руб./RUB × 3	360
		Ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в IV ciprofloxacin 400 mg 3 times + IV vancomycin 1 g twice a day	120 руб./RUB × 3 + 500 руб./RUB × 2	1360
		Ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в IV ciprofloxacin 400 mg 3 times + IV linezolid 600 mg twice a day	120 руб./RUB × 3 + 2640 руб./RUB × 2	5640
Высокий риск, с риском MRSA High risk; risk of MRSA	1	Цефепим по 2 г 2–3 раза в сутки в/м или в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	1800
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/м или в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day + IV vancomycin 1 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 500 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	2780
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в + даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 3000–5000 + 100 руб./RUB	4780–6780

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Риск Risk	Линия анти- микробной терапии Line of anti- microbial therapy	Схема Scheme	Стоимость фл./табл. с учетом схемы на 1 сут Cost of the flacon/tablet per day considering the scheme	Сумма терапии на 1 сут, руб. Therapy cost per day, RUB
Высокий риск, с риском MRSA High risk; risk of MRSA	1	Цефепим 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day + IV linezolid 600 mg twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 2640 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	7060
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 100 руб./RUB	2588,8
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day + IV vancomycin 1 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 500 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	3588,8
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day + IV linezolid 600 mg twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 2640 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	7869
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в + даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 3000–5000 + 100 руб./RUB	5589–7589
	2	Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 раза в сутки в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV cefoperazone/sulbactam 4 g twice a day + IV vancomycin 1 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	340 руб./RUB × 4 + 500 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	2500
		Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 раза в сутки в/в + даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV cefoperazone/sulbactam 4 g twice a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	340 руб./RUB × 4 + 3000–5000 + 100 руб./RUB	4460–6460
		Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 раза в сутки в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV cefoperazone/sulbactam 4 g twice a day + IV linezolid 600 mg twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	340 руб./RUB × 4 + 2640 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	6740
		Меропенем 1 г 3 раза в сутки в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV meropenem 1 g 3 times a day + IV vancomycin 1 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	700 руб./RUB × 3 + 500 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	3200

Окончание таблицы
End of the table

Риск Risk	Линия анти-микробной терапии Line of anti-microbial therapy	Схема Scheme	Стоимость фл./табл. с учетом схемы на 1 сут Cost of the flacon/tablet per day considering the scheme	Сумма терапии на 1 сут, руб. Therapy cost per day, RUB
Высокий риск, с риском MRSA High risk; risk of MRSA	2	Меропенем 1 г 3 раза в сутки в/в + даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV meropenem 1 g 3 times a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	700 руб./RUB × 3 + 3000–5000 + 100 руб./RUB	5200–7200
		Меропенем 1 г 3 раза в сутки в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV meropenem 1 g 3 times a day + IV linezolid 600 mg twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	700 руб./RUB × 3 + 2640 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	7480
	3	Азтреонам 2,0 3 раза в/в + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в ± ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в IV aztreonam 2.0 3 times + IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day ± IV vancomycin 1 g twice a day	3080 руб./RUB × 3 + 100 + 500 руб./RUB × 2	10 340
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в ± линезолид 0,6 г 2 раза в сутки IV aztreonam 2.0 3 times + ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day ± linezolid 600 mg twice a day	3080 руб./RUB × 3 + 100 + 2640 руб./RUB × 2	14 620
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в ± даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в IV aztreonam 2.0 3 times + IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day	3080 руб./RUB × 3 + 100 + 3000–5000	12 340–14 340
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + ципрофлоксацин 600 мг 3 раза в/в ± ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в IV aztreonam 2.0 3 times + ciprofloxacin 600 mg 3 times a day ± IV vancomycin 1 g twice a day	3080 руб./RUB × 3 + 180 × 3 + 500 руб./RUB × 2	10 780
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + ципрофлоксацин 600 мг 3 раза в/в ± линезолид 0,6 г 2 раза в сутки IV aztreonam 2.0 3 times + ciprofloxacin 600 mg 3 times a day ± linezolid 600 mg twice a day	3080 руб./RUB × 3 + 180 × 3 + 2640 руб./RUB × 2	15 060
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + ципрофлоксацин 600 мг 3 раза в/в ± даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в IV aztreonam 2.0 3 times + ciprofloxacin 600 mg 3 times a day ± IV daptomycin 10 mg/kg once a day	3080 руб./RUB × 3 + 180 × 3 + 3000–5000	12 780–14 780

Примечание. в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно.

Note. IM – intramuscular; IV – intravenous.

Приложение 2
Appendix 2

Затраты на препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и антибактериальные препараты
Costs of granulocyte colony-stimulating factor drugs and antibacterial drugs

Препарат Drug	2017		2018		2019		2020		2021	
	Количество Amount	Сумма затрат Total cost	Количество Amount	Сумма затрат Total cost	Количество Amount	Сумма затрат Total cost	Количество Amount	Сумма затрат Total cost	Количество Amount	Сумма затрат Total cost
Филграстим Filgrastim Лейкостим Leucostim	800 100 136	959 720 110 577 381,2	400 61	479 860 393 412,5	170 200	1 019 702,5 1 193 610	600	716 100	240	1 369 529,94
Филграстим Filgrastim Теваграстим Tevagrastim							38 21	99 734,8 46 260,06		
	1036	1 537 211,2	461	873 272,5	370	2 213 312,5	659	862 094,86	240	1 369 529,94
Эмпэгфил- грастим Empegfilgrastim Экстимия Extimia	—	—	15 59	825 000 3 245 000	72 39	2 975 868,72 1 862 718	90 20	3 719 835,9 826 630,2	5 55 145	206 657,55 2 273 233,05 5 993 068,95
			74	4 070 000	111	4 838 586,72	110	4 546 466,1	205	8 472 959,55
Липэгфил- грастим Lipegfilgrastim Лонквекс Lonquex	—	—	—	—	64	2 654 597,28	—	—	—	—
					64	2 654 597,28				
Антибиотики Antibiotics	10 434 021,20		12 208 027,10		10 376 823,04		12 140 882,95		7 891 573,92	

Приложение 3
Appendix 3

Число получивших химиотерапию больных и выявленных злокачественных новообразований в 2017–2021 гг.
Number of patients receiving chemotherapy and patients diagnosed with cancer in 2017–2021

Показатель Parameter	2017	2018	2019	2020	2021
Число получивших химиотерапию пациентов в условиях дневного стационара и круглосуточного стационара на химиотерапевтической койке Number of patients receiving chemotherapy in a day hospital and regular hospital (chemotherapy bed)	4410	7664	9516	10318	10766
Число злокачественных новообразований, выявленных в отчетном году, радикальное лечение которых закончено в отчетном году (по данным ПРР) Number of patients diagnosed with cancer in the reporting year, whose radical treatment was completed in the reporting year	1388	1511	1428	1141	1315
Из числа злокачественных новообразований, выявленных в отчетном году, радикальное лечение которых закончено в отчетном году с использованием только лекарственного метода (по данным ПРР) Among cancer patients diagnosed in the reporting year, whose radical treatment was completed in the reporting year using pharmacotherapy alone	70	84	79	54	70

Приложение 4
Appendix 4

Нейтропении по данным клинического анализа крови в период 2017–2021 гг.

Laboratory confirmed neutropenia in 2017–2021

Показатель Parameter	2017	2018	2019	2020	2021
Всего клинических анализов крови за год Total number of blood tests per year	24 874	27 383	27 147	17 491	22 375
Нейтропении лабораторно. Данные клинико-диагностической лаборатории Laboratory confirmed neutropenia	Нет информации No data 1	Информация частична Incomplete data 21	109	69	70
Январь January	0–0–0–0	1–1–0–0	0–0–7–2	0–0–2–4	2–1–0–2
Февраль February	0–0–0–0	1–0–0–0	0–0–3–6	0–3–1–1	0–0–0–4
Март March	0–0–0–0	1–1–0–0	0–0–1–2	2–1–0–0	0–0–2–2
Апрель April	0–0–0–0	1–0–0–0	2–0–6–10	0–2–0–0	1–0–1–0
Май May	0–0–0–0	0–0–2–0	4–0–2–7	2–0–3–0	1–0–5–1
Июнь June	0–0–0–0	0–0–1–0	1–0–3–6	1–1–4–2	2–0–2–3
Июль July	1–0–0–0	2–0–0–0	2–0–5–8	1–2–1–0	2–0–2–3
Август August	0–0–0–0	0–0–0–0	1–1–9–6	4–2–6–0	1–0–2–0
Сентябрь September	0–0–0–0	0–0–0–0	2–1–2–6	1–3–3–0	2–0–0–2
Октябрь October	0–0–0–0	0–0–0–0	0–0–2–1	1–0–7–0	0–0–1–2
Ноябрь November	0–0–0–0	0–0–6–0	0–1–3–1	1–1–5–0	1–2–1–2
Декабрь December	0–0–0–0	0–0–4–0	1–0–0–7	0–2–3–1	9–3–5–2
Распределение по отделениям Distribution by department	XO1–XO2–PO– ДС SD1–SD2–RD–DH	XO1–XO2–PO–ДС SD1–SD2–RD–DH	XO1–XO2– PO–ДС SD1–SD2–RD– DH Из 120 leu 50 у 11: XO1–2; PO–4; ДС–5 Of 120 leu 50 in 11: SD1–2; RD–4; DH–5	XO1–XO2– PO–ДС SD1–SD2– RD–DH Из 72 leu 50 у 3: PO–1; ДС–2 Of 72 leu 50 in 3: RD–1; DH–2	—

Примечание. XO – хирургическое отделение; PO – радиотерапевтическое отделение; ДС – дневной стационар.

Note. SD – surgical department; RD – radiotherapy department; DH – day hospital.