

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION INTO THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

УДК: 613.2-032-611-018.5-053.32:577.112.3
DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.8

М.А. Арістов, О.М. Мельничук

Департамент охорони здоров'я Харківського
городського Совета, КУОЗ Харківський городської
перинатальний центр*,
Харківська медичинська академія
последипломного образования**
(г.Харьков, Украина)

КЛІНІЧНІ ТА ЕКОНОМІЧНІ ПЕРЕВАГИ
ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО
ХАРЧУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРЕПАРАТУ
НУМЕТА G13E ПОРІВНЯНО ІЗ РОЗДІЛЬНИМ
ОДНОЧАСНИМ ЗАСТОСУВАННЯМ
РОЗЧИНІВ АМІНОКИСЛОТ, ЖИРОВОЇ
ЕМУЛЬСІЇ ТА ГЛЮКОЗИ

Резюме

Вступ. В перші дні життя всі передчасно народжені діти з дуже малою масою тіла залежать від парентерального харчування (ПХ). Проведення ПХ часто супроводжується збільшенням частоти випадків бактеріального та грибкового сепсису, механічних ускладнень, пов'язаних із судинним доступом, помилок при організації уведення нутрієнтів і призначенні основних компонентів ПХ, а також метаболічними розладами у дитині.

Мета дослідження. Провести клінічну, фармакоекономічну оцінку та вплив на бюджет застосування Нумети G13E у недоношених дітей з ДММТ (< 1500) порівняно з роздільним одномоментним застосуванням розчинів амінокислот, жирової емульсії та глюкози.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізована клінічна ефективність застосування стандартизованого ПХ (СПХ) та індивідуалізованого ПХ (ІПХ) у передчасно народжених дітей. Фармакоекономічний аналіз проведений за методом ефективності витрат. Підрахований вплив на бюджет застосування 2 технологій з часовим горизонтом 5 років. Розроблено 3 сценарії впливу на бюджет.

Результати дослідження. Показник «витрати-ефективність» при застосуванні ІПХ для пацієнтів з МТ <1000 г склав 126 052,94 грн., для пацієнтів з МТ ≤1500 г - 113 312,43 грн. У новонароджених при застосуванні СПХ показник «витрати-ефективність» склав 132 347,00 та 114 373,67 грн. відповідно. Витрати на додаткову одиницю ефективності (ICER) складають 205 717,71 грн. для новонароджених з МТ <1000 г та 126 744,71 грн. для з МТ ≤1500 г.

Висновки. Виявлено, що застосування Нумети G13E є витратно-ефективною технологією з показником ICER, що не перевищує ймовірного порогу «готовності платити» в 3 ВВП на душу населення в Україні. Аналіз чутливості до зміни ключових параметрів — вартості лікарських засобів, ймовірності виникнення інфекцій кровотоку та тривалості ПХ виявив стійкість фармакоекономічних розрахунків.

Ключові слова: індивідуалізоване парентеральне харчування; стандартизоване парентеральне харчування; недоношені новонароджені; Нумета G13E; вплив на бюджет; економічна оцінка.

Вступ

Стрімкий розвиток неонатології протягом останніх десятиліть, як у всьому світі в цілому, так і в Україні зокрема, забезпечив істотне підвищення виживання важкохворих новонароджених, зокрема і недоношених з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ) (< 1500 г). Сучасна стратегія надання медичної допомоги і формування гармонійного розвитку недоношених новонароджених спрямована на забезпечення постійного належного споживання всіх нутрієнтів й енергії. Темпів постнатального фізичного розвитку, які б відповідали внутрішньоутробним, можна очікувати лише тоді, коли харчове забезпечення від моменту народження буде відповідати потребам дитини. Тому в перші дні життя всі передчасно народжені діти з ДММТ залежать від парентерального харчування (ПХ). Проведення ПХ часто супроводжується збільшенням частоти випадків бактеріального та грибкового сепсису, механічних ускладнень, пов'язаних із судинним доступом, помилок при організації уведення нутрієнтів і призначенні основних компонентів ПХ, а також метаболічними розладами у дитині.

Для запобігання помилок та негативних наслідків ПХ повинно проводитись у відділеннях з належним контролем якості, суворою асептикою і контролем клінічних і лабораторних показників.

Засобом попередження чисельних несприятливих наслідків та негативних ефектів є використання стандартизованих програм ПХ. Стандартизована програма ПХ (СПХ), у порівнянні зі звичайним індивідуальним підходом, має низку переваг при забезпеченні адекватного харчування для більшості новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії без істотної зміни біохімічних реакцій, з потенціалом для зниження вартості процедури і медичних помилок.

Мета дослідження

Провести клінічну, фармакоекономічну оцінку та вплив на бюджет застосування Нумети G13E у недоношених новонароджених з ДММТ у порівнянні з роздільним одномоментним застосуванням розчинів амінокислот, жирової емульсії та глюкози.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізована клінічна ефективність застосу-

вання стандартизованого ПХ (СПХ) та індивідуалізованого ПХ (ІПХ) у передчасно народжених дітей. Фармакоекономічний аналіз проведений за методом ефективності витрат. Підрахований вплив на бюджет застосування 2 технологій з часовим горизонтом 5 років. Розроблено 3 сценарії впливу на бюджет.

Результати дослідження та їх обговорення

Парентеральне харчування є особливо важливим для недоношених новонароджених, у яких відбувається передчасне переривання зв'язку з матір'ю, а крім того їх недорозвинений травний тракт не дозволяє задовольнити енергетичні потреби ентеральним шляхом. Діти народжуються з низькими запасами поживних речовин. У дитини з надзвичайно малою масою при народженні (НММТ) стрімко наростає дефіцит незамінних жирних кислот протягом 2 днів після народження і тривалість життя таких новонароджених не перевищує 4 днів [1]. Більшість недоношених дітей, які народилися до 30 тижнів вагітності, потребують ПХ протягом періоду, тривалість якого визначається терміном вагітності, масою тіла (МТ) при народженні та супутніми захворюваннями [2].

Згідно з останніми статистичними даними, за 2018 р. в Україні народилося живими 318 733 дітей [3]. Структурний розподіл немовлят, народжених живими, за МТ: ≥ 2500 г народилось 94,16 % (300 112 дітей); 1500–2499 г - 5,02 % (16 006 новонароджених); < 1500 г (включно з народженими < 500 г) - 0,82 % (2615 немовлят), у тому числі: 1000 - 1499 г - 1742 новонароджених; 500 - 999 г - 892 дітей; < 500 г - 44 дитина. У розподілі за МТ, новонароджені, що померли у віці до 1 року, вагова категорія < 1500 г займає 2 місце (36,98 %). У структурі малякової смертності на 1 місці - діти, що померли у віці 0-6 діб (34,6 %), а серед тих, що померли у віці 0-6 діб, за МТ при народженні з ваговою категорією < 1500 г займає 1 місце (50,47 %).

Основною концепцією раннього ПХ новонароджених є дотація необхідної кількості амінокислот, забезпечення енергії шляхом найбільш раннього введення жирів, глюкози з урахуванням особливостей її внутрішньоутробного надходження [4, 5, 6, 7]. При забезпеченні ПХ необхідно враховувати особливості внутрішньоутробного метаболізму поживних речовин. Так, амінокислоти надходять до плоду в обсязі 3,5–4 г/кг/добу (більше, ніж він може засвоїти), надлишок окислюється і служить джерелом енергії, швидкість продукування глюкози у плода - у межах 6-10 мг/кг/хв [8].

ПХ недоношених дітей розпочинають протягом перших 2 годин, але не пізніше 6 годин після народження та подовжують до моменту забезпечення щонайменше 75–80 % потреби в білках і енергетичній цінності з огляду на ентеральне харчування (120 мл/кг/добу). Якщо ентеральне харчування було обмежене або призупинене, невідкладно знову застосовують ПХ [2, 9].

Згідно сучасних рекомендацій, передумовами для проведення раннього ПХ у недоношених новонароджених є:

- амінокислоти і жирові емульсії повинні надходити в організм дитини з першої доби життя (рівень доказовості А, сильна рекомендація);

- нутритивні потреби новонароджених з екстремально малою масою тіла (НММТ) у 2 рази вище, ніж у доношених новонароджених;

- раннє введення амінокислот - безпечно, ефективно та сприяє кращому росту і розвитку;

- максимальна парентеральна дотація амінокислот більше 3,5 г/кг/добу у недоношених і доношених дітей може бути тільки в клінічних дослідженнях (рівень доказовості 2 ++);

- максимальне надходження ліпідів не має перевищувати 4 г/кг/добу у недоношених і доношених новонароджених (рівень доказовості 4) [2, 8].

Традиційно використовують наступні судинні доступи: периферійний венозний доступ придатний для короточасного застосування протягом до 2 тижнів, при цьому осмолярність суміші для ПХ не має перевищувати 600–900 мОсм/л (концентрація глюкози $< 12,5$ %); центральний венозний доступ є обов'язковим при використанні ПХ високої осмолярності або при довгостроковому ПХ; пуповинна вена — легкий доступ, який дає можливість проводити ПХ упродовж декількох діб (через 14 діб зростає ризик ускладнень); пуповинні артерії - при відсутності інших шляхів судинного доступу можливе ПХ упродовж декількох діб при високому положенні катетера в аорті.

Проблеми проведення ПХ в різних країнах пов'язані як з доступністю/реєстрацією препаратів, які можуть застосовуватися у недоношених новонароджених, так і в способах постачання готових розчинів для ПХ.

Розрізняють декілька видів приготування сумішей для ПХ.

Стандартизований (СПХ) метод «все в одному» означає приготування збалансованих розчинів в одному контейнері. До СПХ входить госпітальний варіант «все в одному», коли за призначенням лікаря в спеціальному відділі і спеціальних умовах готують суміш з розчину амінокислот, жирової емульсії і глюкози. Іншим варіантом є виготовлення виробником багатокамерного пакета, який безпосередньо перед введенням активують і вводять через одну систему для в/в введення.

Індивідуалізований/багатокомпонентний метод доставки розчинів для ПХ (ІПХ) передбачає безпосереднє застосування амінокислот, жирних емульсій та глюкози з різних флаконів у відділенні [10]. Він може бути однокомпонентним, коли необхідна кількість розчину амінокислот, жирової емульсії та глюкози змішують в одному контейнері для в/в введення, або багатокомпонентним, коли глюкоза та амінокислоти змішуються та окремо вводиться жирова емульсія.

Застосування ІПХ пов'язують з ризиком інфікування розчинів у процесі приготування, яке найчастіше виникає у країнах, що розвиваються. До причин, що призводять до інфекцій, при ІПХ, відносять відсутність спеціального місця для формування розчинів для в/в інфузій, приготування розчинів безпосередньо медичною сестрою за призначенням лікаря, наявність великих упаковок компонентів ПХ, недостатня обізнаність медичних сестер щодо практичних навичок з приготування розчинів для ПХ, відсутність локальних протоколів інфекційного контролю на усіх етапах ПХ та ін. [11].

У клінічній настанові ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy 2018 наведені ключові рекомендації щодо енергетичного забезпечення ПХ у недоношених новонароджених [6]:

- у перший день життя у недоношених новонароджених дітей, принаймні 45–55 ккал/кг/добу повинно бути забезпечено для задоволення мінімальних потреб в енергії (рівень доказовості 2+, сильна рекомендація, сильний консенсус);

- у новонароджених з ДММТ при народженні після початкової післяпологової максимальної втрати МТ рекомендується прагнення збільшення МТ на 17–20 г/кг/добу, щоб запобігти порушення росту (рівень доказовості 2+, ступінь рекомендації О, сильна рекомендація, сильний консенсус).

Білки є найважливішою складовою ПХ та становлять істотні функціональні структури організму (ензими, носії, гормони та інш.). Для новонароджених з ДММТ і НММТ обов'язковим є введення амінокислот з перших годин життя [4]. Абсолютними протипоказаннями для введення амінокислот є декомпенсований ацидоз (рН < 7,22, ВЕ менш як –10), грубі порушення оксигенації та/чи гемодинаміки [6].

Обмін амінокислот у новонароджених має відрізнятися від дорослих, тому для проведення безпечно ПХ використовують препарати білків, розроблені з урахуванням цих особливостей і які дозволені з 0 міс [4]. На сьогодні серед традиційних розчинів амінокислот для ПХ як доношених, так і недоношених дітей виділяють 10 % розчин Primene (Baxter International) і 10 % розчин Aminoven Infant (Fresenius Kabi) [4].

У клінічній настанові ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids 2018 [4] наведені ключові рекомендації щодо введення амінокислот у ПХ для недоношених новонароджених:

- У недоношених немовлят амінокислотне харчування слід починати в перший постнатальний день, з використанням як мінімум 1,5 г/кг/добу, щоб досягти анаболічного стану (рівень доказовості 1++, ступінь рекомендації А, сильна рекомендація).

- У недоношених немовлят парентеральний прийом амінокислот з 2 постнатального дня і далі має бути в межах від 2,5 г/кг/добу до 3,5 г/кг/добу і повинен супроводжуватися небілковим споживанням >65 ккал/кг/добу і адекватним споживанням поживних мікроелементів (рівень доказовості 1+, ступінь рекомендації А, сильна рекомендація).

Жири становлять інтегральну частину ПХ. Без додаткового введення жирових емульсій (ЖЕ) у новонародженої дитини упродовж 3–5 діб розвивається дефіцит ліпідів. Раннє призначення ЖЕ безпечно і не призводить до розвитку жирової дистрофії печінки, не підвищує ризик розвитку бронхо-легеневої дисплазії.

Загально використовуваною внутрішньовенною формою жирів є ліпідна емульсія, до складу якої, крім багатьох компонентів додано довголанцюгові ненасичені жирові кислоти: α -ліноленова і ліолева. Передчасно народжені діти, а зокрема новонароджені з ДММТ, особливо вразливі до нестачі жирів у харчуванні, бо вони мають набагато менші запаси жирової тканини в організмі по-

рівняно з доношеними немовлятами (~1% проти 18 % МТ). 2–3-денне обмеження введення жирів спричиняє утворення клінічного стану, який визначається як синдром нестачі незамінних жирних кислот (essential fatty acids deficiency). Для уникнення цих розладів недоношені новонароджені повинні отримати жири вже з першої доби життя [5].

Загальне введення жирів повинно становити близько 3–3,5 г/кг/добу. Спочатку вводять 1 г/кг/добу і потім збільшують на 0,5–1,0 г/кг/добу до 3–3,5 г/кг/добу. Темпи нарощування жирів у новонароджених з НММТ складають 0,25–0,5 г/кг/добу. Швидкість збільшення введення до максимальної дози залежать, з одного боку, від активності процесу гідролізу, а з другого, — від інтенсивності реакції окислення вільних жирних кислот, які утворюються внаслідок гідролізу тригліцеридів (ТГ). Процес гідролізу відбувається при участі ліпопротеїніпази ендотелію, яка спричиняє розпад тригліцеридів і вивільнення вільних жирних кислот і гліцерину. Активність ліпопротеїніпази ендотелію залежить від морфо-функціональної зрілості новонародженого і може зменшитися при інфекціях, хірургічних втручаннях чи голодуванні.

У клінічній настанові ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids наведені ключові рекомендації щодо ліпідів у ПХ у недоношених новонароджених [5]:

- У недоношених немовлят введення ЖЕ можна починати відразу ж після народження і не пізніше, ніж на другий день життя, а для тих, у кого ентérale харчування було призупинено, введення ЖЕ можна розпочати в момент початку ПХ (рівень доказовості 1–, ступінь рекомендації А, сильна рекомендація).

- У недоношених немовлят, новонароджених і дітей старшого віку короткотермінове ПХ ЖЕ чистої соєвої олії (СО) може забезпечити менш збалансоване харчування, ніж композитні ЖЕ. Для ПХ, яке триває довше, ніж кілька днів, ЖЕ чистої СО більше не слід використовувати, а першим вибором лікування повинні бути композитні ЖЕ з або без рибачого жиру (рівень доказовості 1–, ступінь рекомендації А, умовна рекомендація).

- У недоношених немовлят ЖЕ повинні бути захищені за допомогою затверджених світлозахисних трубок (рівень доказовості 1–, ступінь рекомендації В, сильна рекомендація).

- У новонароджених, недоношених немовлят включно, рутинне використання ЖЕ повинно бути безперервним протягом 24 год. (рівень доказовості 2++, ступінь рекомендації В, умовна рекомендація).

Контроль безпеки дотації жирів проводять на підставі моніторингу концентрації ТГ у плазмі крові через 1 добу після зміни швидкості введення. При неможливості контролю рівня ТГ проводять тест «прозорості» сироватки. При цьому введення жирових емульсій призупиняють за 2–4 годин до аналізу.

У нормі рівень ТГ не має перевищувати 2,26 ммоль/л (200 мг/дл), а за даними робочої групи по парентеральному харчуванню Німеччини (GerMedSci 2009) цей рівень не має перевищувати 2,8 ммоль/л. Якщо рівень ТГ вище припустимого, дотацію жирової емульсії зменшують на 0,5 г/кг/

добу [5].

Нове покоління ЖЕ виготовляють на основі декількох олій. Зокрема препарат SMOFlipid (Fresenius Kabi) містить оливкову олію (ОО) (50 г/л), соєву олію (СО) (60 г/л), тригліцериди середнього ланцюга (60 г/л) та риб'ячий жир (30 г/л).

ClinOleic (Baxter International, Inc.) виготовлений на основі переважно оливкової олії (80 %) та містить соєву олію (20 %) (загальний вміст ліпідів — 125 г/л). ClinOleic багата на мононенасичену олеїнову кислоту і має більш високе природне співвідношення вітаміну Е/ПНЖК, що призводить до поліпшення антиоксидантного статусу в пацієнтів, які отримують ПХ [12, 13].

Виявлено, що ЖЕ на основі ОО добре переносяться важко хворими і новонародженими [14-16]. Незважаючи на те, що клінічні дослідження не показали будь-яких короткострокових переваг використання емульсії на основі ОО на рівень жирних кислот та антиоксидантні властивості, профіль жирних кислот у недоношених новонароджених у групі, що отримувала ПХ з ЖЕ з пропорційним вмістом ОО (приблизно 80 % за масою) та СО (приблизно 20 % за масою), був схожим із таким, який спостерігали у дітей на грудному вигодовуванні [12-16].

Глюкоза — основний елемент ПХ, який необхідний для функціонування клітин головного мозку, еритроцитів, мозкової речовини нирок і є джерелом енергії для метаболічних змін у дитини. У доношених новонароджених базове продукування глюкози забезпечує 60–100 % потреб, тоді як у недоношених дітей — тільки 40–70 %. Це означає, що без екзогенного введення у передчасно народжених дітей буде відбуватись швидке виснаження невеликих запасів глікогену і розпад власних білків і жиру. У разі переносності введення глюкози (рівень глюкози в крові не більш 8 ммоль/л) вуглеводне навантаження збільшують щодня на 0,5–1 мг/кг/хв., але не більш як 12 мг/кг/хв. [7].

Рекомендоване введення парентеральної глюкози у недоношених новонароджених: 1 день — початкова доза 4–8 мг/кг/хв. (5,8–11,5 г/кг/добу), 2 день і далі поступово збільшувати кожні 2–3 дня до — цільових доз 8–10 мг/кг/ (11,5–14,4 г/кг/добу), мінімальні дози 4 мг/кг/хв (5,8 г/кг/добу), максимальні дози 12 мг/кг/хв (17,3 г/кг/добу) (рівень доказовості 2+, ступінь рекомендації В, умовна рекомендація) [7].

Істотною основою ПХ є також забезпечення недоношених новонароджених необхідною кількістю електролітів, мікроелементів та вітамінів.

У клінічній настанові European Neonatal Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, European Society for Paediatric Research, и Chinese Society Of Parenteral And Enteral Nutrition ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition, 2018 рекомендовано наступне [17]:

- у більшості педіатричних пацієнтів та новонароджених пацієнтів, у тому числі в недоношених дітей, слід надавати перевагу у використанні СПХ над ПХ (рівні доказовості 2 для недоношених дітей та 3 для інших дітей, ступінь рекомен-

дації 0, умовна рекомендація, сильний консенсус);

- ПХ як правило, повинні бути використані, коли потреби в харчуванні не можуть бути задоволені доступним діапазоном стандартних складів ПХ (тобто у дуже хворих і метаболічно нестійких пацієнтів, у таких, у яких аномальні втрати рідини і електролітів, а також, у немовлят і дітей, які потребують ПХ протягом тривалих періодів, такі як з синдромом короткої кишки (рівень доказовості 2, ступінь рекомендації В, сильна рекомендація, сильний консенсус).

- У процесі виписування ПХ, коли це можливо, слід використовувати комп'ютеризоване призначення, будь то стандартизоване або індивідуалізоване (рівень доказовості 2+, ступінь рекомендації В, сильна рекомендація, сильний консенсус).

У процесі проведення ПХ існує декілька етапів, де можуть статися помилки, а саме прописування, копіювання (розпізнавання), підготовка і введення розчинів [18].

Інфекції, особливо катетер-асоційовані інфекції кровообігу (ІК), є однією з основних причин захворюваності та смертності, пов'язаних з використанням пристроїв для внутрішньовенних уведень. ІК призводять до тривалої госпіталізації і збільшення витрат на лікування [19]. Вони є причиною до 70 % всіх внутрішньолікарняних ІК у недоношених дітей [20]. Проведення ПХ, особливо протягом тривалого часу, підвищує ризик пізнього сепсису [21, 22]. Велика частина ІК при ПХ викликані забрудненням пристроїв для судинного доступу. Іншою причиною може бути бактеріальна контамінація розчинів для ПХ протягом їх приготування та введення [23]. Різні спалахи внутрішньолікарняних інфекцій були зареєстровані у зв'язку з введенням контамінованого ПХ через помилки в стерильності під час приготування суміші для ПХ [24]. Слід зазначити, що саме СПХ, особливо те, що виготовляється промислово, може знизити вірогідність інфікування розчинів для ПХ.

Нещодавно в Україні зареєстровано препарат ПХ «3 в 1» у вигляді трикамерної системи для використання у недоношених новонароджених Нумета G13E (Baxter, Бельгія). Препарат ліцензований більш ніж у 16 країнах Європи. Контейнер містить розчин глюкози, педіатричний розчин амінокислот (Primene) та емульсію ліпідів (ClinOleic), розділені перетинкою, яка може бути розірвана для змішування компонентів безпосередньо перед введенням. Наявність основних компонентів ПХ в окремих відсіках забезпечує стабільність препарату перед використанням та продовжує термін його зберігання.

Для проведення клінічного та фармакоекономічного аналізу застосування СПХ порівняно з ПХ у недоношених новонароджених був виконаний пошук релевантних досліджень. Пошук проводився в базах даних PubMed та Cochrane. Крім того, був проведений аналіз зовнішніх посилань в ключових публікаціях. Основними оцінюваними результатами були визначені частота інфекційних ускладнень (в т. ч. сепсис) та інші показники безпеки.

У представлених клінічних оглядах якість доказових даних була оцінена як низька або дуже низькою, що обумовлено специфічною категорією пацієнтів їх кількістю та особливістю проведення

ПХ. У дослідженнях Evering 2017, Iacobelli 2010, Morgan, 2009 Yeung, 2003 під ІПХ малося на увазі приготування суміші для ІПХ в стерильних умовах фармацевтичного відділення клініки [25-28].

При розробці пошукової стратегії було відібрано 4 дослідження [29-32]. У відібраних клінічних дослідженнях не було виявлено кінцевої точки, яка відповідала поставленій меті дослідження — частоті ІК, але в них були проаналізовані побічні реакції (ПР), які виникають при застосуванні ІПХ та СПХ. Для всіх показників безпеки були пораховані середньозважені показники (weighted average) при застосуванні ІПХ та СПХ.

Нами було зроблене припущення, що у дорослих пацієнтів, які знаходяться у критичному стані та отримують ІПХ або СПХ, частота виникнення ІК буде подібною тій, яка виникає у недоношених новонароджених. Тому була проведена додаткова пошукова стратегія клінічних досліджень у базах даних Pubmed та Cochrane для з'ясування частоти виникнення ІК у реанімаційних відділеннях при застосуванні СПХ та ІПХ у дорослих.

В одному з них проведено мета-аналіз результатів виникнення ІК у відібраних клінічних дослідженнях. Відповідно до даних мета-аналізу ймовірність виникнення ускладнення у вигляді ІК при СПХ становить 11,4 % (95% ДІ 2,8; 20,0), при ІПХ — 18,4 % (95% ДІ 8,0; 28,7). Ці дані у подальшому використовувались у фармакоекономічних розрахунках.

Фармакоекономічний аналіз застосування препарату Нумета G13E, порівняно із роздільним одночасним застосуванням розчинів амінокислот,

жирової емульсії та глюкози був проведений за методом «витрати-ефективність» (cost-effectiveness analysis), який передбачає зіставлення як вартості лікування кожною з технологій охорони здоров'я, так і їх ефективності. Показником ефективності був коефіцієнт профілактики розвитку інфекцій кровотоку при застосуванні ІПХ та СПХ, який визначався як обернений показник до ризику події за результатами проведеного мета-аналізу і склав 81,6 % і 88,6 %, відповідно.

Сфера дослідження

Популяція (population) — недоношені новонароджені з МТ менше 1500 г (1000 г–1500 г та 500–1000 г), яким необхідне застосування ПХ.

Інтервенція (intervention) — застосування Нумети G13E у недоношених дітей (СПХ).

Конкурентна технологія (comparator) — одночасне застосування розчину амінокислот (Аміновен інфант 10 %) жирової емульсії (СМОФліпід 20 %) та розчину глюкози (ІПХ).

Оцінюваний результат (outcomes) — вплив на частоту виникнення інфекцій кровообігу, пов'язаних із застосуванням ПХ у недоношених новонароджених.

Моделювання. Модель «дерево прийняття рішень». В результаті проведеного аналізу була побудована модель прийняття рішень, яка оцінювала загальні витрати, пов'язані з наданням кожного виду ПХ та враховувала ефективність підходів ПХ з позиції уникнення ІК. Дані представлені на рисунку 1.

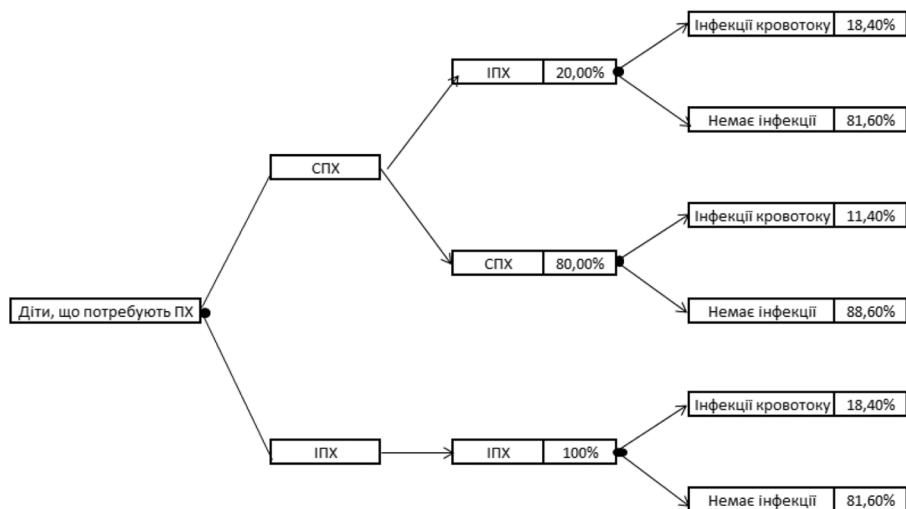


Рис 1. Дерево прийняття рішень

Модель передбачала, що ІПХ повністю задовольнятиме щоденні потреби у нутритивних речовинах дітей, а при застосуванні СПХ 20% дітей потребуватимуть індивідуалізованого підходу (коли необхідність в нутритивних компонентах не може бути забезпечена СПХ) [17, 33]. В останніх рекомендаціях з ПХ у дітей та новонароджених рекомендується, де це можливо, застосовувати СПХ [34]. Погодинний горизонт моделі обмежувався тривалістю ПХ з моменту надходження дитини до відділення інтенсивної терапії та реанімації ново-

народжених. Тривалість проведення ПХ (спочатку повного ПХ, а потім часткового з додаванням ентерального харчування) за даними опитування вітчизняних фахівців у дітей з НММТ – складала 30 днів, з ДММТ — 18 днів.

Прямі медичні витрати. При проведенні аналізу прямих витрат (direct costs, DC) були включені: вартість курсу терапії лікарськими засобами (ЛЗ), вартість медичних виробів (МВ) та витратних матеріалів, необхідних для застосування ПХ, вартість роботи медичного персоналу, вартість

лабораторних досліджень, які супроводжують ПХ, вартість лікування ПР. Непрямі витрати (indirect costs, IC) не підлягали обрахунку, оскільки горизонт моделі був обмежений тривалістю ПХ та перебуванням пацієнта у лікарні. Розрахунки витрат на ЛЗ здійснювались з урахування належної клінічної практики, при якій застосування 1 флакону амінокислот, 1 флакону жирової емульсії, 1 флакону глюкози, а також 1 пакету Нумети G13E розраховувався для 1 дитини. Такий підхід відповідає інструкції з медичного застосування ЛЗ та знижує ризик інфікування в процесі приготування ПХ. Невикористані залишки лікарських засобів утилізуються.

Вартість ЛЗ при СПХ та ПХ. До складу вартості СПХ була включена вартість препарату Нумета G13E (емульсія для інфузій, по 300 мл у трикамерному пластиковому пакеті), вітамінотерапії (вітаміни К, Е, Д3, А) та додаткової антибіотикотерапії. До складу вартості схеми ПХ була включена вартість ліпідів, амінокислот, глюкози, вітамінотерапії та додаткової антибіотикотерапії. При розрахунку враховувались нутритивні потреби новонароджених в залежності від МТ.

Вартість лабораторних досліджень. До складу прямих медичних витрат була включена вартість лабораторних досліджень, асоційованих з проведенням ПХ: бактеріологічний посів крові на стерильність, загальний аналіз крові з відповідною частотою [8].

Вартість МВ. Для забезпечення введення ПХ потрібно використати ряд МВ (крапельниця світлозахисна, фільтр, інфузійний 3х ходовий кран, шприц для інфузомата, конектор, катетер, пластир, подовжувальна система, міні спіка, шприци, рукавички, шапочка, маска, тампон, антисептик).

Вартість корекції ПР. Найбільш поширеними та серйозними ПР, що виникають під час застосування ПХ, є інфекції кровообігу, респіраторний дистрес синдром, гіпербілірубінемія, відкрита артеріальна протока та анемія. Був проведений розрахунок вартості ЛЗ та МВ, необхідних для лікування ПР, які виникають при застосуванні ПХ з урахуванням ймовірності виникнення. Зокрема, для лікування інфекції кровообігу була обрахована вартість ванкомицину, цефуроксиму, амікацину, меронему та відповідних МВ [35,36], а також вартість подовженого терміну госпіталізації (на 30 днів у пацієнтів з НММТ та на 15 днів у пацієнтів з ДММТ). До розрахунку вартості корекції респіраторного дистрес синдрому була включена вартість ЛЗ та МВ (сурфактант-МБ, шприци, катетер для годування, кофеїну цитрат, натрію хлорид, конектор). Відповідним чином була розрахована вартість корекції гіпербілірубінемії, відкритої артеріальної протоки та анемії. Дані щодо вартості корекції ПР були скориговані на ймовірність їх виникнення при застосуванні кожної зі схем ПХ. Дані представлені на рисунку 2.

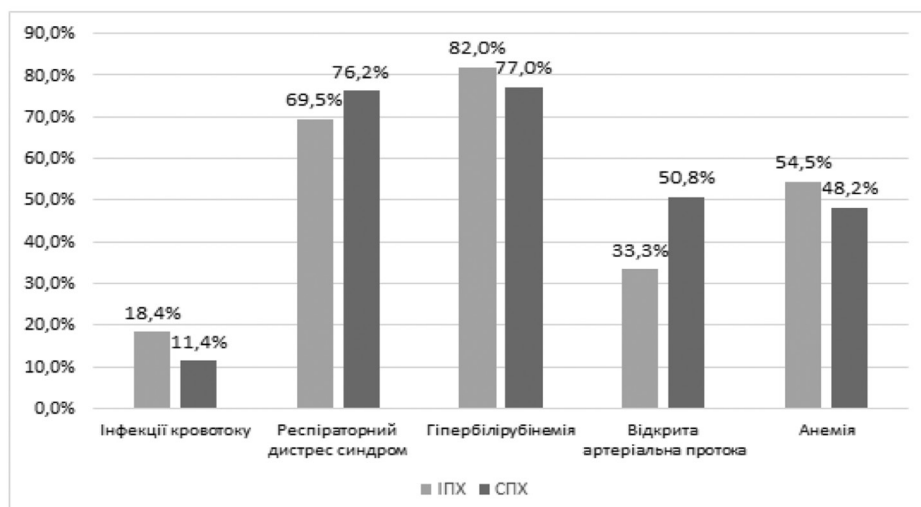


Рис. 2. Частота ПР при ПХ

Вартість роботи медичного персоналу. Оскільки досвіду застосування розчинів для СПХ, у тому числі, Нумети G13E в Україні немає, дані щодо витрат часу на приготування одного розчину для СПХ були використані з іноземних джерел. За даними аналізу «наслідків витрат» (cost-consequences analysis), проведеного для Італії, Німеччини та Франції, на приготування розчину Нумети G13E медсестра щоразу (щодня) витрачає 10 хв., а лікар-неонатолог – 3 хв. [37].

За даними усного опитування медичних сестер, які виконують приписи лікаря-неонатолога та готують індивідуалізовані суміші для ПХ недоношених новонароджених, щоразу їх витрати часу складають 30 хв. (в 3 рази більше порівняно зі СПХ). Були розраховані часові витрати на приписи та приготу-

вання ПХ, вартість 1 хв. роботи лікаря та медичної сестри та економія, пов'язана з меншими часовими затратами на приготування СПХ. Розрахунки були проведені на основі даних про середню заробітну плату в Україні за 2019 рік у працівників вищої кваліфікаційної категорії з урахуванням надбавок, яка становить 5451,25 для лікаря та 4719,60 грн. для медичної сестри [38-40].

У таблиці 1 наведені дані щодо вартості схеми ПХ при стандартизованому та індивідуалізованому підходах.

Вартість роботи медичного персоналу. Оскільки досвіду застосування розчинів для СПХ, у тому числі, Нумети G13E в Україні немає, дані щодо витрат часу на приготування одного розчину для СПХ були використані з іноземних дже-

рел. За даними аналізу «наслідків витрат» (cost-consequences analysis), проведеного для Італії, Німеччини та Франції, на приготування розчину Нумети G13E медсестра щоразу (щодня) витрачає 10 хв., а лікар-неонатолог – 3 хв. [37].

За даними усного опитування медичних сестер, які виконують приписи лікаря-неонатолога та готують індивідуалізовані суміші для ПХ недоношених новонароджених, щоразу їх витрати часу складають 30 хв. (в 3 рази більше порівняно зі СПХ). Були розраховані часові витрати на приписи та приготу-

вання ПХ, вартість 1 хв. роботи лікаря та медичної сестри та економія, пов'язана з меншими часовими затратами на приготування СПХ. Розрахунки були проведені на основі даних про середню заробітну плату в Україні за 2019 рік у працівників вищої кваліфікаційної категорії з урахуванням надбавок, яка становить 5451,25 для лікаря та 4719,60 грн. для медичної сестри [38-40].

У таблиці 1 наведені дані щодо вартості схеми ПХ при стандартизованому та індивідуалізованому підходах.

Таблиця 1

Склад витрат на застосування ПХ на курс

Склад витрат	СПХ	ІПХ
Діти з НММТ (≤1000г)		
ЛЗ, у т.ч. вітамінотерапія, антибіотикотерапія, грн.	41 471,76	18 596,40
Лабораторні дослідження, грн.	2 440,00	2 440,00
Медичні вироби, грн.	21 557,46	25 367,70
Корекція ПР*, грн.	51 595,20	56 030,62
Робота медичного персоналу, грн.	194,93	424,46
Разом витрат на курс ПХ, грн.	117 259,35	102 859,18
Діти з ДММТ (≤1500г)		
ЛЗ, в т.ч. вітамінотерапія, антибіотикотерапія, грн.	25 086,42	11 428,74
Лабораторні дослідження, грн.	2 355,00	2 355,00
Медичні вироби, грн.	12 999,78	15 341,22
Корекція ПР*, грн.	60 776,89	63 083,26
Робота медичного персоналу, грн.	116,96	254,68
Разом витрат на курс ПХ, грн.	101 335,05	92 462,90

* з урахуванням частоти виникнення

Вартість курсу лікування СПХ у недоношених новонароджених з НММТ на 14 400,17 грн. вище за курс ІПХ на 1 пацієнта, а для дітей з ДММТ – на 8872,15 грн. на курс на 1 пацієнта з урахуванням умов моделі. У структурі загальних витрат найбільшу частку складає вартість лікування ускладнень та ПР, а найменшу — вартість роботи медичного персоналу.

Витрати і результати дослідження не підлягали дисконтуванню з огляду на короткий часовий горизонт аналізу (1–2 міс).

Фармакоекономічний аналіз за методом ефективності витрат «cost-effectiveness analysis». Виконуючи аналіз «витрати-ефективність», необхідно розрахувати коефіцієнт «витрати-ефективність» (cost-effectiveness ratio, CER) для кожної схеми ПХ, тобто витрати на одиницю ефективності за формулою:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef}$$

CER — коефіцієнт «витрати-ефективність» (cost-effectiveness ratio);

DC — прямі витрати (direct costs) (табл. 1);

IC — непрямі витрати (indirect costs);

Ef — показник ефективності (0,816 та 0,886 для ІПХ та СПХ, відповідно).

Показники ефективності витрат для новонародженого з НММТ склали:

CER ІПХ = 126 052,94 грн.

CER СПХ = 132 347,00 грн.

Показники ефективності витрат для новонародженого з ДММТ склали:

CER ІПХ = 113 312,43 грн.

CER СПХ = 114 373,67 грн.

Таким чином, вартість запобігання одного випадку ІК у дітей з НММТ при застосуванні Нумети G13E на 6294,06 грн. дорожче, ніж при застосуванні схеми ІПХ, а вартість запобігання одного випадку ІК у пацієнтів з ДММТ при застосуванні Нумети G13E на 1061,24 грн. дорожче, ніж при застосуванні схеми ІПХ. Препарат Нумета G13E з позиції фармакоекономічних принципів вважається витратно-ефективною технологією порівняно із одночасним роздільним застосуванням розчинів амінокислот, ліпідів та глюкози. Витратно-ефективна технологія характеризується вищими витратами на її застосування та одночасно вищим показником ефективності.

Додатково був розрахований інкрементальний показник ефективності витрат (incremental cost-

effectiveness ratio (ICER)) за формулою:

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta Ef}$$

ICER – інкрементальний показник ефективності витрат (incremental cost–effectiveness ratio);

C – витрати на технологію (costs);

Ef — показник ефективності (effectiveness).

ICER, тобто вартість додаткової одиниці ефективності (додаткова профілактика виникнення 1 випадку інфекції кровотоку), що надається більш ефективною технологією (Нумета G13E) порівняно з ПХ для дітей з НММТ становить 205 717,71 грн, для дітей з ДММТ – 126 744,71 грн. В Україні поріг

компенсації вартості технології за додаткову одиницю ефективності не встановлений, тому зіставити значення показника ICER із рекомендованим показником компенсації не є можливим.

Аналіз чутливості. Був проведений багатофакторний аналіз чутливості за кількома ключовими параметрами — вартістю лікарських засобів (± 100%), тривалістю ПХ (14-45 діб) та частотою виникнення інфекцій кровотоку (для ПХ 8,0 – 28,7%; для СПХ 2,8 – 20%), який виявив стійкість отриманих результатів фармакоекономічного дослідження. При зменшенні ціни ЛЗ зменшується загальна вартість курсу ПХ, при цьому Нумета G13E залишається витратно-ефективною технологією порівняно з ПХ з тенденцією до набуття доміантної позиції, перш за все, для пацієнтів з ДММТ (див. рис.3, 4).

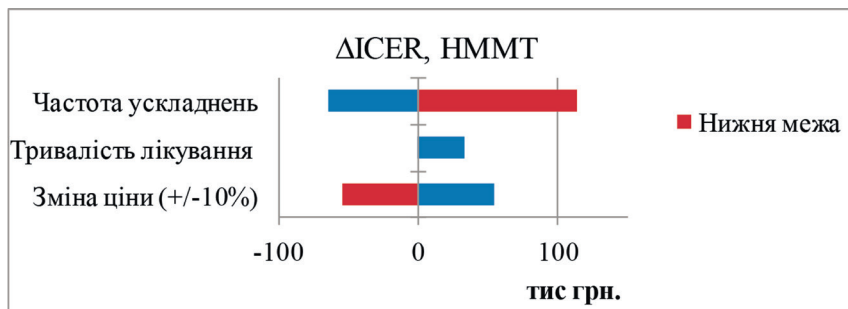


Рис. 3. Діаграма Торнадо для аналізу чутливості, діти з НММТ

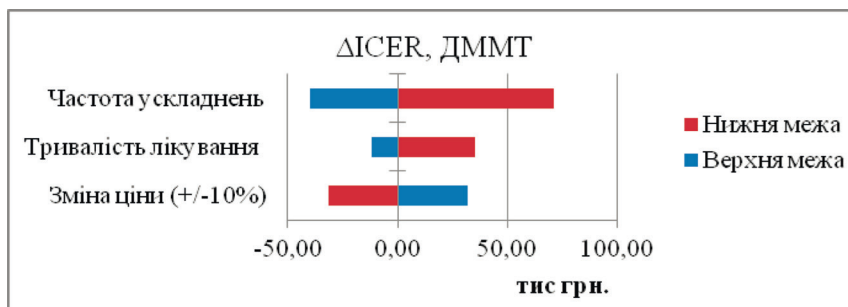


Рис. 4. Діаграма Торнадо для аналізу чутливості, діти з ДММТ

Аналіз впливу на бюджет. Аналіз впливу на бюджет був проведений з позиції перспективи державного бюджету. Погодинний горизонт був обраний тривалістю 5 років. Джерелом даних для визначення розміру цільової популяції недоношених новонароджених з НММТ та ДММТ, яким потенційно застосовується ПХ в Україні, був аналітично-статистичний довідник «Моніторинг стану здоров'я матері та дитини (MATRIX - BABIES)» за 2018 рік ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». За даними довідника, у 2018 році в закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, живими народилося 829 дітей з МТ 500-999 г та 1 742 дитини з МТ 1000–1499 г [3]. В аналізі впливу на бюджет було враховано, що 100 % недоношених дітей з МТ ≤1000 г (829 дітей) та 87 % дітей з МТ ≤1500 г (1516 дітей) потребуватимуть ПХ [50]. Було розроблено 3 сценарії впливу на бюджет.

Поточний сценарій відображав наявну ситуацію із забезпечення ПХ недоношених новонароджених, за яким 100 % пацієнтів застосовують ПХ. Новий сценарій передбачав ситуацію, коли 100% пацієнтів

перебуватимуть на СПХ (в т.ч. 20 % дітей, які потребуватимуть індивідуального підходу в ПХ). Альтернативний сценарій передбачав поступовий перехід щороку на 5 % з ПХ на СПХ (Нумета G13E) у зв'язку з підвищенням прихильності лікарів до більш ефективної технології. На рисунку 5. графічно зображено порівняння вартості трьох сценаріїв.

Для забезпечення ПХ недоношених новонароджених при Поточному сценарії загальні витрати бюджету за 5 років складуть 1 127 220 469,20 грн., а при Новому сценарії — 1 254 160 209,40 грн. При Альтернативному сценарії (поступовий перехід із ПХ на СПХ) витрати бюджету за 5 років складуть 1 142 163 765,83 грн. Отже, застосування Поточного сценарію є найменш витратним для платника послуг з огляду на перспективи державного бюджету, але який не забезпечить додаткової ефективності з позиції профілактики інфекцій кровообігу та сепсису. Натомість Альтернативний сценарій потенційно є ефективнішим з позиції безпеки застосування ПХ у недоношених новонароджених, але потребує 14 944 296,63 грн. додаткових витрат бюджету за 5 років.

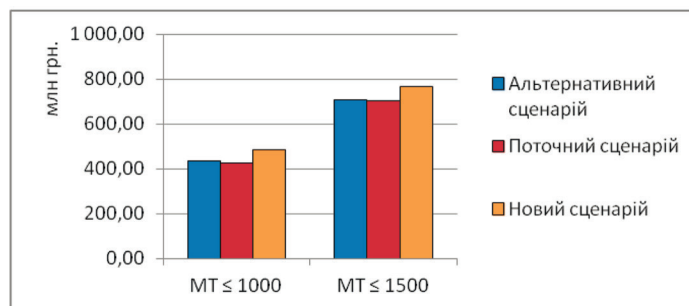


Рис. 5. Аналіз впливу на бюджет, порівняння трьох сценаріїв

Обговорення. Дослідження присвячено порівнянню двох методів ПХ у недоношених новонароджених — використання СПХ (багатокомпонентний контейнер), який виготовляється промислово та застосування ІПХ (роздільні флакони глюкози, амінокислот та жирової емульсії) в умовах охорони здоров'я України.

Економічній оцінці застосування СПХ порівняно з ІПХ у дорослих, дітей і новонароджених з низькою МТ присвячено декілька робіт у різних країнах [32, 41, 42]. Основні результати — СПХ економить кошти за рахунок меншого часу на приготування розчинів для ПХ, відсутності необхідності приготування у спеціальних умовах (фармацевтичний відділ із умовами захисту від інфікування, спеціальні прилади для суміші розчинів), зменшенню перебування пацієнта в стаціонарі за рахунок меншої частоти виникнення ІК. Так, у іспанському дослідженні виявлено, що на приготування ПХ медсестра витрачає у 3 рази менше часу порівняно з ІПХ [54]. У дослідженні, яке проведено в США на дорослих, виявлено, що при застосуванні СПХ ІК виникають на 30 % менше порівняно з ІПХ, що призводить до зменшення днів госпіталізації [32].

Основною різницею нашого дослідження з економічними дослідженнями, які були проведені в інших країнах було те, що в Україні не застосовується метод приготування розчинів у фармацевтичному відділенні/аптеці стаціонару та те, що ціна одиниці часу роботи медичної сестри в Україні набагато менша за інші країни.

Проведене дослідження мало кілька обмежень. У ретроспективних клінічних дослідженнях (КД), присвячених застосуванню СПХ та ІПХ, не було досягнуто статистично достовірної різниці за пацієнт-орієнтованими клінічними точками та показниками безпеки. Причинами відсутності великих рандомізованих КД можуть бути обмежена кількість популяції (недоношені новонароджені з ДММТ та НММТ) та етичні аспекти проведення таких досліджень. Частота виникнення ІК була вирахована за результатами

мета-аналізу на основі великих обсерваційних досліджень, проведених за участю дорослих пацієнтів, які потребували ПХ, та екстрапольована на цільову популяцію недоношених новонароджених. Конку rentною технологією дослідження було ІПХ, а саме: роздільне одночасне застосування розчинів амінокислот, жирової емульсії та глюкози, яке в умовах клінічної практики в Україні готується в умовах відділення лікарень. Натомість в більшості проаналізованих клінічних досліджень ІПХ готувалось в лікарняній аптеці з суворим дотриманням затверджених правил асептики. Деякі параметри моделі фармакоеконічного аналізу (часові витрати медичного персоналу при приготуванні розчину Нумети G13E) були зазначені з даних інших країн, оскільки в Україні наразі відсутня практика застосування СПХ, яка рекомендована останніми настановами з ПХ та успішно застосовується в багатьох розвинених країнах світу.

Висновки

У роботі виявлено, що застосування Нумети G13E є витратно-ефективною технологією по відношенню до виникнення ІК з показником ICER, що не перевищує ймовірного порогу «готовності платити» в 3 ВВП на душу населення в Україні. Аналіз чутливості до зміни ключових параметрів — вартості лікарських засобів, ймовірності виникнення інфекцій кровотоку та тривалості ПХ виявив стійкість фармакоеконічних розрахунків. Результати цього дослідження доводять, що застосування новітньої технології проведення ПХ попереджає виникнення ІК та може бути ефективно застосовано у недоношених новонароджених з ДММТ та НММТ.

Конфлікт інтересів: Автори не мають будь-якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Матеріал статті підготовлено за підтримки представництва "Baxter CIS B.V." (the Netherlands) в Україні.

Література

1. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-dis1. van den Akker CH, Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Nutritional support for extremely low-birth weight infants: abandoning catabolism in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):327-35. doi: 10.1097/MCO.0b013e328337d925.
2. Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr*. 2018; 37(6 Pt B):2392-400. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.953.
3. Моніторинг стану здоров'я матері та дитини (MATRIX - BABIES) за 3, 6, 9, 12 місяців 2018 року за територіями, підконтрольними Україні. Міністерство охорони здоров'я. Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України» http://medstat.gov.ua/file/PDF_dov/37.pdf
4. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2315-23. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945
5. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2324-36. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946.
6. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2309-14. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.944.
7. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition:

Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2337-43. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.947.

8. Мостовой АВ, Карпова АЛ. Проект Протокола инфузионной терапии и парентерального питания новорожденных. Обновление 2013 год [Интернет]. Кафедра неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО. Санкт-Петербург; 2013 [цитировано 2020 Янв 18]. Доступно: <https://neonatalspb.ru/d/tpn-protocol-last-version.pdf>

9. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):489-97. doi: 10.1177/0148607113487926.

10. Alfonso JE, Berlanda D, Ukleja A, Boullata J. Clinical, Ergonomic, and Economic Outcomes With Multichamber Bags Compared With (Hospital) Pharmacy Compounded Bags and Multibottle Systems: A Systematic Literature Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(7):1162-77. doi: 10.1177/0148607116657541.

11. Macias AE, Munoz JM, Galvan A, Gonzalez JA, Medina H, Alpuche C, et al. Nosocomial bacteremia in neonates related to poor standards of care. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(8):713-6. doi: 10.1097/01.inf.0000172150.66717.92.

12. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, Lee O, Shalley H, Croft KD, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutrition.* 2008;24(11-12):1057-64. doi: 10.1016/j.nut.2008.05.004.

13. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. I. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 Suppl 2:S1-87. doi: 10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

14. Deshpande GC, Simmer K, Mori T, Croft K. Parenteral lipid emulsions based on olive oil compared with soybean oil in preterm (<28 weeks' gestation) neonates: a randomised controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(5):619-25. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819ca1b8.

15. Köksal N, Kavurt AV, Cetinkaya M, Ozarda Y, Ozkan H. Comparison of lipid emulsions on antioxidant capacity in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Pediatr Int.* 2011;53(4):562-6. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03335.x.

16. Göbel Y, Koletzko B, Böhles HJ, Engelsberger I, Forget D, Le Brun A, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(2):161-7. doi: 10.1097/00005176-200308000-00015.

17. Riskin A, Picaud JC, Shamir R. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2409-17. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.955.

18. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(8):904-12. doi: 10.1093/ajhp/54.8.904.

19. Stevens TP, Schulman J. Evidence-based approach to preventing central line-associated bloodstream infection in the NICU. *Acta Paediatr.* 2012;101(464):11-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02547.x.

20. Kaplan HC, Lannon C, Walsh MC, Donovan EF. Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics.* 2011;127(3):427-35. doi: 10.1542/peds.2010-2141.

21. Goldman DA, Maki DG, Rhame FS, Kaiser AB, Tenney JH, Bennett JV. Guidelines for infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med.* 1973;79(6):848-50. doi: 10.7326/0003-4819-79-6-848.

22. Williams WW. Infection control during parenteral nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9(6):735-46. doi: 10.1177/0148607185009006735.

23. Bisno AL, Waldvogel FA, editors. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*, 2nd ed. Washington, DC, American Society of Microbiology; 1994. Maki DG. *Infections Caused by Intravascular Devices for Infusion Therapy: Pathogenesis, Prevention and Management*. p. 155-211.

24. Sacks GS. Microbial contamination of parenteral nutrition - How could it happen? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(4):432. doi: 10.1177/01486071111412193.

25. Iacobelli S, Bonsante F, Vintejeux A, Gouyon JB. Standardized parenteral nutrition in preterm infants: Early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology.* 2010;98(1):84-90. doi: 10.1159/000276979.

26. Evering VH, Andriessen P, Duijsters CE, Brogtrop J, Derijks LJ. The Effect of Individualized Versus Standardized Parenteral Nutrition on Body Weight in Very Preterm Infants. *J Clin Med Res.* 2017;9(4):339-44. doi: 10.14740/jocmr2893w.

27. Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, Shah S. Evaluation of standardized versus individualized total parenteral nutrition regime for neonates less than 33 weeks gestation. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:613-7. doi: 10.1046/j.1440-1754.2003.00246.x.

28. Morgan C, Badhawi I, Grime C, Herwitker S. Improving early protein intake for very preterm infants using a standardised concentrated parenteral nutrition formulation. *Clinical Nutrition ESPEN [Internet].* 2009[cited 2020 Jun 16];4(6):e324-8. Available from: [https://clinicalnutritionespen.com/article/S1751-4991\(09\)00081-X/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S1751-4991(09)00081-X/fulltext)

29. Banko D, Rosenthal N, Chung J, Lomax C, Washesky PF. Comparing the risk of bloodstream infections by type of parenteral nutrition preparation method: A large retrospective, observational study. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;30:100-6. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.01.011.

30. Pontes-Arruda A, dos Santos MCFC, Martins LF, González ER, Kliger RG, Maia M, et al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(5):574-86. doi: 10.1177/0148607111427040.

31. Turpin RS, Canada T, Rosenthal V, Nitzki-George D, Liu FX, Mercaldi CJ, Pontes-Arruda A, et al. Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States: a retrospective, large database analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2):169-76. doi: 10.1177/0148607111414714.

32. Turpin RS, Canada T, Liu FX, Mercaldi CJ, Pontes-Arruda A, Wischmeyer P. Nutrition therapy cost analysis in the US: pre-mixed multi-chamber bag vs compounded parenteral nutrition. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011;9(5):281-92. doi: 10.2165/11594980-000000000-00000.

33. Morgan C, Tan M. Attainment Targets for Protein Intake Using Standardised, Concentrated and Individualised Neonatal Parenteral Nutrition Regimens. *Nutrients [Internet].* 2019[cited 2020 Feb 11];11(9):2167. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2167> doi: 10.3390/nu11092167.

34. Improving Practice and Reducing Risk in the Provision of Parenteral Nutrition for Neonates and Children. A report from the paediatric chief pharmacists group [Internet]. London: Royal Pharmaceutical Society; 2011 [cited 2020 Jan 14]. 37p. Available from: <https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Hospital%20Pharmacy%20Hub/minimising-risk-pn-children-%286%29.pdf>

35. Стандарти медичної допомоги новонародженим в Польщі. Рекомендації Польського товариства неонатологів, Варшава: Media-Press Sp. z o.o.; 2015. 196с.

36. Володина НН. Парентеральное питание новорожденных. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН [Интернет]; 2015 [цитировано 2020 Янв 17]. 46с. Доступно: http://www.raspm.ru/files/rec_draft_4.pdf

37. Kriz A, Migliore A, Wright A, Piaggio T. PIH24 - Modelled effects of a pediatric triple-chamber-bag (3CB) system on payer costs and clinical outcomes in pre-term neonates across France, Germany and Italy. *ISPOR [Internet].* 2018 [cited 2020 Jan 29];21(3):S216-7. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)34591-1/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518345911%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)34591-1/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518345911%3Fshowall%3Dtrue)

38. Про впорядкування умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення. Наказ МОЗ України від 05.10.2005 р. № 308/519 [Интернет]. Київ: МОЗ України; 2005 [оновлено 2019 Сер 12; цитовано 2020 Січ 23]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1209-05>

39. Посадові оклади за ЄТС 2018, 2019, 2020 [Интернет]. Бухгалтер для працівників бюджетної сфери [оновлено 2019; цитовано 2020 Січ 11]. Доступно: <https://bukhalter.com.ua/dovidnik/posadovi-okladi-za-ets/posadovi-okladi-za-yets-2018-2019-2020/>

40. Berlanda D, Almendral MA, Abad MR, Fernández A, Torralba A, Cervera-Peris M, et al. Cost, time, and error assessment during preparation of parenteral nutrition: multichamber bags versus hospital-compounded bags. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;43(4):557-65. doi: 10.1002/jpen.1436

41. Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, Helms RA. Standardized versus pharmacist-monitored individualized parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38(10):1487-9.

42. Walter E, Liu FX, Maton P, Storme T, Perrinet M, O von Delft, et al. Cost analysis of neonatal and pediatric parenteral nutrition in Europe: a multi-country study. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(5):639-44. doi: 10.1038/ejen.2011.225.

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ
ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ
ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ ПРЕПАРАТА НУМЕТА G13E В
СРАВНЕНИИ С ОДНОВРЕМЕННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ
РАСТВОРОВ АМИНОКИСЛОТ, ЖИРОВЫХ ЭМУЛЬСИЙ
И ГЛЮКОЗЫ**

М.А. Аристов, А.Н. Мельничук

ООО «Академия оценки технологий
здравоохранения Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме

Вступление. В первые дни жизни все глубоко-недоношенные дети зависят от парентерального питания (ПП). В то же время оно может быть связано с увеличением частоты случаев бактериального и грибкового сепсиса, осложнений, связанных с венозным доступом, ошибкой при назначении, метаболическими нарушениями.

Цель исследования. Провести клиническую, фармако-экономическую оценку и влияние на бюджет применения Нуметы G13E у недоношенных новорожденных с МТ меньше 1500 г в сравнении с раздельным одномоментным применением растворов аминокислот, жировой эмульсии та глюкозы.

Материалы и методы исследования. Проанализирована клиническая эффективность применения стандартизированного ПП (СПП) та индивидуализированного ПП (ИПП) у недоношенных новорожденных. Фармакоэкономический анализ проведен по методу эффективности затрат. Рассчитано влияние на бюджет применения 2 технологий с временным горизонтом 5 лет. Разработаны 3 сценария влияния на бюджет.

Результаты исследования. Показатель «затраты-эффективность» при применении ИПП у пациентов з МТ <1000 г составил 126 052,94 грн, для пациентов з МТ <1500 г - 113 312,43 грн. У новорожденных при применении СПП показатель «затраты-эффективность» составил 132 347,00 и 114 373,67 грн. соответственно. Затраты на дополнительную единицу эффективности (ICER) составил 205 717,71 грн. для новорожденных с МТ <1000 г та 126 744,71 грн. для МТ <1500 г.

Выводы. Выявлено, что применение Нуметы G13E является затратно-эффективной технологией с показателем ICER, который не превышает вероятный порог «готовности платить» в 3 ВВП на душу населения в Украине. Анализ чувствительности к изменениям ключевых параметров — стоимости лекарственных препаратов, вероятности возникновения инфекций кровотока и длительности ПП выявил стойкость фармакоэкономических расчетов.

Ключевые слова: индивидуализированное парентеральное питание; стандартизированное парентеральное питание; недоношенные новорожденные; Нумета G13E; влияние на бюджет; экономическая оценка.

Контактна інформація:

Аристов Михайло Авенирович - кандидат медичних наук, керівник НТА проектів, сертифікований експерт з оцінки технологій охорони здоров'я (ОТОЗ) (м. Київ, Україна).
Контактна адреса: вул. Кржижановського, 4, м. Київ, 03142, Україна.
Контактний телефон: +380 67 466-52-98
e-mail: mykhailo.aristov@academy.hta.ua

Мельничук Ольга Миколаївна - керівник НТА проектів, сертифікований експерт з оцінки технологій охорони здоров'я (ОТОЗ) (м. Київ, Україна).
Контактна адреса: Україна, Київ, 03142, вул. Кржижановського, 4
Контактний телефон: +380 67 769-47-10
e-mail: olha.melnychuk@academy.hta.ua

© М.А. Аристов, О.М. Мельничук, 2020

**PROBLEMS AND MANAGEMENT RESERVES
OF NEWBORNS WITH PULMONARY
HYPERTENSION**

T.M. Klymenko¹, O.Y. Karapetyan¹, M.I. Kononovych²

**Kharkiv Medical Academy
of Postgraduate Education¹,
ME "City perinatal center"²
(Kharkiv, Ukraine)**

Summary

Pulmonary hypertension (PH) is a syndrome connected with significant morbidity and mortality of patients. The lack of sufficient randomized and controlled studies in children, especially infants, makes PH management challenging, as most therapeutic strategies are based on extrapolation from adult studies and the expert consensus.

The most common causes of PH in newborns are maladaptation of postnatal circulation, the presence of pulmonary vascular malformations or intrauterine growth retardation, and in premature infants they are underdevelopment and immaturity of pulmonary vessels, severe bronchopulmonary dysplasia. Pulmonary hypertension in newborns is promoted by chronic maternal diseases, using certain medications, pathology of pregnancy and childbirth, the presence of congenital heart defects with enrichment of the small circulation and lungs, accompanied by abnormal vascular structure and developmental disorders.

There is a universal diagnostic algorithm of PH in pediatric practice which includes echocardiography, ECG, radiography, and for moderate and severe cases - genetic and serological laboratory tests, magnetic resonance imaging of the heart and lungs, as well as cardiac catheterization with a vasoreactivity test.

Treatment of PH in newborns involves a multidisciplinary approach, ranging from a lung protection strategy in preterm infants to the use of vasodilation therapy. The main problems in the management of newborns with PH are the lack of standardization of echocardiographic parameters for newborns, the lack of a single decision on timing and the need for PH screening in the population of premature infants, lack of controlled studies and development of a single therapeutic strategy for premature infants and patients of gestational age; and the lack of clear criteria for inclusion in the National Register of PH patients.

Key words: Pulmonary Hypertension; Newborn; Premature Newborn; Bronchopulmonary Dysplasia.

Contact Information:

Mykhailo Aristov – MD, PhD, Head of Health technology assessment projects of the Academy of Health technology assessment of Ukraine Ltd.
Contact Address: 4, Krzhizhanovskogo Str., Kyiv, 03142, Ukraine
Contact Phone: +380 67 466-52-98
e-mail: mykhailo.aristov@academy.hta.ua

Melnychuk Olha – Head of Health technology assessment projects of the Academy of Health technology assessment of Ukraine Ltd.
Contact Address: 4, Krzhizhanovskogo Str., Kyiv, 03142, Ukraine
Contact Phone: +380 67 769-47-10
e-mail: olha.melnychuk@academy.hta.ua

© M. Aristov, O. Melnychuk, 2020

Надійшло до редакції 11.03.2020 р.
Підписано до друку 29.05.2020 р.