

## Сравнительный клинико-экономический анализ различных режимов антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией

С.А. Рачина<sup>1,2</sup>, Р.С. Козлов<sup>2</sup>, Е.К. Самуйло<sup>3</sup>, Д.А. Макушин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

<sup>3</sup> ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук» (ЦКБ РАН), Москва, Россия

**Цель.** Сравнение клинико-экономической эффективности комбинации азитромицина с  $\beta$ -лактамым антибиотиком (цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат) с эффективностью левофлоксацина у взрослых госпитализированных пациентов с *внебольничной пневмонией* (ВП).

**Материал и методы.** Выполнен поиск и метаанализ *клинических исследований* (КИ) сравниваемых режимов *антибактериальной терапии* (АБТ). Рассчитаны *прямые* медицинские *затраты* (ПЗ) на лечение ВП с позиции двух многопрофильных стационаров РФ – *Смоленской областной клинической больницы* (СОКБ) и ЦКБ РАН, включавшие *затраты на АБТ и пребывание в стационаре*. Расчет *затрат на АБТ* проводился отдельно для оригинальных и генерических АБП; продолжительность пребывания в стационаре в основном сценарии соответствовала рутинной практике лечения ВП в РФ, в альтернативном – длительности применения АБП в КИ. Стабильность результатов анализа проверялась серией односторонних и двусторонних анализов чувствительности.

**Результаты.** В метаанализ включено два КИ комбинированной АБТ ВП: азитромицин+цефтриаксон+/-цефуросксим внутрь (Режим 1) и монотерапия левофлоксацином

(Режим 2). Достоверных различий по клинической эффективности и переносимости между режимами АБТ не выявлено. При использовании оригинальных АБП *затраты на АБТ в СОКБ для Режима 1 составили 4056,7 руб., Режима 2 – 7010,3 руб., суммарные ПЗ – 17 561,1 и 20 514,7 руб. в основном сценарии, 13 027,5 и 17 813,8 руб. в альтернативном сценарии соответственно; затраты на АБТ в ЦКБ РАН для Режима 1 составили 4005,3 руб., Режима 2 – 6964,8 руб., суммарные ПЗ – 17 165,3 и 20 124,8 руб. в основном сценарии, 12 747,3 и 17 492,8 руб. в альтернативном сценарии соответственно. Затраты на АБТ при использовании генерических АБП в СОКБ для Режима 1 составили 1871,8 руб., Режима 2 – 1611,5 руб., суммарные ПЗ – 15 376,2 и 15 115,9 руб. в основном сценарии, 10 842,6 и 12 415,0 руб. в альтернативном сценарии соответственно; затраты на АБТ в ЦКБ РАН для Режима 1 составили 1859,6 руб., Режима 2 – 1694,8 руб., суммарные ПЗ – 15 019,6 и 14 854,8 руб. в основном сценарии, 10 601,6 и 12 222,8 руб. в альтернативном сценарии соответственно. Результаты сравнения ПЗ для оригинальных АБП были нечувствительными к переменным интереса, для генерических – зависели от сроков пребывания в стационаре и длительности внутривенной АБТ.*

**Выводы.** Комбинированная АБТ азитромицин+цефтриаксон+/-цефуросксим в случае использования оригинальных АБП у взрослых госпитализированных пациентов с ВП характе-

Контактный адрес:

Светлана Александровна Рачина

Эл. почта: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

ризуется меньшими ПЗ по сравнению с монотерапией левофлоксацином. Выбор менее затратной альтернативы для генерических АБП зависит от длительности внутривенного этапа АБТ и сроков пребывания в стационаре.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, клинико-экономический анализ, азитромицин, левофлоксацин

## Comparative Clinical and Pharmacoeconomic Analysis of Different Antimicrobial Treatment Regimens in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia

S.A. Rachina<sup>1,2</sup>, R.S. Kozlov<sup>2</sup>, E.K. Samuylo<sup>3</sup>, D.A. Makushin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

**Objective.** To conduct a cost-effectiveness analysis of combination of azithromycin with  $\beta$ -lactams (cefotaxime, ceftriaxone or amoxicillin/clavulanic acid) vs levofloxacin in hospitalized adults with *community-acquired pneumonia* (CAP).

**Materials and methods.** We performed standard search and meta-analysis of prospective *clinical trials* (CT) to compare clinical success rate and tolerability of regimens of *antibacterial therapy* (ABT) under the investigation. *Direct medical costs* (DC) including cost of ABT and hospital stay were calculated from the perspective of Smolensk Regional Clinical Hospital and Central Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences. Costs of ABT and DC were analysed both for original and generic *antibiotics* (AB). The length of hospital stay corresponded to routine clinical practice in base case scenario and duration of ABT in CT in alternative scenario. Uncertainty was investigated in one and two-way sensitivity analyses.

**Results.** Two comparative CT of azithromycin + ceftriaxone +/- cefuroxime (Group 1) vs levofloxacin (Group 2) were found. Meta-analysis showed similar overall clinical success rates as well as tolerability profile of combination ABT and levofloxacin monotherapy in hospitalized adults with CAP. Cost of ABT with original AB in Smolensk Regional Clinical Hospital in Group 1 was 4056.7 rubles, in Group 2 – 7010.3 rubles, DC – 17561.1 and 20514.7 rubles in base case scenario, 13027.5 and 17813.8

rubles, respectively, in alternative scenario; as for Central Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences cost of ABT in Group 1 was 4005.3 rubles, in Group 2 – 6964.8 rubles, DC – 17165.3 and 20124.8 rubles in base case scenario, 12747.3 and 17492.8 rubles, respectively, in alternative scenario. The results were insensitive to variables of interest. Cost of ABT with generics in Smolensk Regional Clinical Hospital in Group 1 was 1871.8 rubles, in Group 2 – 1611.5 rubles, DC – 15376.2 and 15115.9 rubles in base case scenario, 10842.6 and 12415.0 rubles, respectively, in alternative scenario; in Central Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences cost of ABT in Group 1 was 1859.6 rubles, in Group 2 – 1694.8 rubles, DC – 15019.6 and 14854.8 rubles in base case scenario, 10601.6 and 12222.8 rubles, respectively, in alternative scenario. The results were sensitive to length of intravenous antibiotic therapy and length of hospital stay changes.

**Conclusion.** Combination ABT with azithromycin + ceftriaxone +/- cefuroxime is more cost effective compared to levofloxacin monotherapy for hospitalized adults with CAP if original AB are used. The choice of less costly regimen of ABT for generics depends on duration of intravenous AB use and length of hospital stay.

**Key words:** community-acquired pneumonia, health economics, azithromycin, levofloxacin.

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на улучшение диагностики и лечения, *внебольничная пневмония* (ВП) остается широко распространенным и серьезным с точки зрения прогноза инфекционным заболеванием у взрослых [1–3]. Согласно данным официальной статистики Министерства здравоохранения и социального развития, заболеваемость пневмонией в Российской Федерации в последние годы неизменно растет [4]. При относительно низких цифрах летальности

среди амбулаторных больных с ВП (как правило, не более 1–5%) в случае госпитализации данный показатель возрастает до 8–10%, а у отдельных категорий больных с тяжелой ВП (пациенты, нуждающиеся в ИВЛ) может достигать 50%, существенно не отличаясь от уровня летальности при пневмонии в доантибиотическую эру [1, 5].

Не меньшую актуальность ВП представляет с точки зрения экономического бремени для общества. Как показывают исследования, ежегодные

затраты на ВП в странах Европы достигают 10 млрд евро [3]. Только прямые затраты на ВП в США, по расчетным данным экспертов, превышают 17 млрд долларов в год [6]. При этом до 90% расходов на оказание медицинской помощи при ВП в развитых странах приходится на госпитализированных пациентов [3, 6–9].

Для лечения ВП в стационаре российскими экспертами предлагается достаточно широкий выбор режимов *антибактериальной терапии* (АБТ) [10]. В частности, в случае нетяжелого течения заболевания рекомендуется комбинация  $\beta$ -лактамов *антибактериальных препаратов* (АБП) с макролидами или монотерапия респираторными фторхинолонами [10]. При тяжелом течении ВП для эмпирической терапии возможно использование амоксициллина/клавуланата, парентеральных цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности или эртапенема с макролидами, либо сочетание респираторных фторхинолонов с цефотаксимом или цефтриаксоном [10].

Однако вопрос выбора оптимальной терапевтической альтернативы при ВП, с точки зрения затратной эффективности для стационаров РФ, у данной категории пациентов остается недостаточно изученным.

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ клинико-экономической эффективности комбинации азитромицина с  $\beta$ -лактамом АБП (цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат) и левофлоксацина (как в режиме монотерапии, так и в комбинации с  $\beta$ -лактамом АБП) у взрослых госпитализированных пациентов с ВП.

## Материал и методы

С целью получения данных о клинической эффективности и переносимости исследуемых режимов АБТ выполнен поиск проспективных рандомизированных *клинических исследований* (КИ) в следующих источниках: база данных Medline, Cochrane Controlled Trials Register, база данных клинических исследований Национального института здоровья США, база данных клинических исследований EudraCT Европейского медицинского агентства, тезисы Европейского конгресса по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases) и Междисциплинарной конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy), русскоязычные журналы «Пульмонология», «Антибиотики и химиотерапия», «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», «Качественная клиническая практика».

Период поиска составил 1.01.1995–1.10.2011 г. и выполнялся по следующим ключевым словам: randomized controlled trial, community-acquired pneumonia, adult (или adults), antibacterial therapy, azithromycin, cefotaxime, ceftriaxone, amoxicillin/clavulanic acid (или amoxicillin/clavulanate), amoxicillin-clavulanate), levofloxacin, iv therapy, step down therapy, hospitalized patients.

Качество КИ оценивалось в соответствии со шкалой Jadad [11]. В анализ включались только те КИ, в которых выполнялось прямое сравнение комбинированной АБТ ВП азитромицином с  $\beta$ -лактамами АБП (цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат) и левофлоксацина, а оценка по шкале Jadad составила не менее 2 баллов. С целью систематического анализа результатов выполнялся метаанализ КИ.

Критерием эффективности являлась частота достижения положительного клинического ответа в группе лечения (выздоровление + улучшение) на визите окончания терапии. Переносимость оценивалась по следующим критериям: частота нежелательных явлений, предположительно связанных с исследуемыми режимами АБТ (*нежелательные лекарственные реакции* – НЛР), частота преждевременного прекращения лечения, обусловленная НЛР.

Перспективой экономического анализа в исследовании являлся многопрофильный стационар РФ: расчет выполнялся отдельно для двух учреждений – ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (СОКБ) и ЦКБ РАН. При расчете стоимости учитывались только *прямые медицинские затраты* (ПЗ), включающие:

- (1) затраты на стартовый режим АБТ ВП, включая стоимость АБП, растворов для инфузий, шприцев, инфузионных систем;
- (2) затраты на альтернативную АБТ ВП в случае неэффективности стартового режима, включая стоимость препаратов и их введения;
- (3) затраты на пребывание в стационаре.

Затраты на АБТ (стоимость препаратов, растворов для инфузий, шприцев, инфузионных систем) рассчитывались на основании оптовых цен, представленных в on-line версии базы данных «ФАРМиндекс» на февраль 2012 г., и средней закупочной стоимости исследуемых АБП, средств их приготовления и введения, полученных путем анализа приходных накладных аптеки СОКБ и ЦКБ РАН за 2011 г. [12]. Расчет затрат на АБТ проводился отдельно для оригинальных и генерических АБП.

При расчете затрат на пребывание пациента с ВП в ЦКБ РАН использовались действующие на

Таблица 1. Рандомизированные КИ азитромицина + цефтриаксон в сравнении с левофлоксацином у госпитализированных пациентов с ВП, включенные в метаанализ

Режимы АБТ	Клиническая эффективность	Частота НЛР	Частота преждевременной отмены АБП	Ссылка
Азитромицин 500 мг 1 р/день внутривенно 2–5 дней, затем внутрь до 7–10 дней + цефтриаксон 1 г 1 р/день внутривенно 2–5 дней +/- цефуросксим внутрь <sup>1</sup> до 7–10 дней	РР популяция <sup>2</sup> : 75/82 mITT популяция <sup>3</sup> : 85/97	43/110	10/110	[14]
Левофлоксацин 500 мг 1 р/день внутривенно ≥2 дней, затем внутрь до 7–14 дней	РР популяция <sup>2</sup> : 67/75 mITT популяция <sup>3</sup> : 83/93	35/102	3/102	
Азитромицин 500 мг 1 р/день внутривенно ≥2 дней, затем внутрь до 7–10 дней + цефтриаксон 1 г 1 р/день внутривенно 2 дня до 7–10 дней	РР популяция <sup>2</sup> : 72/78 mITT популяция <sup>3</sup> : 90/105	11/118	5/114	[15]
Левофлоксацин 500 мг 1 р/день внутривенно, затем внутрь до 10 дней	РР популяция <sup>2</sup> : 80/85 mITT популяция <sup>3</sup> : 95/106	6/113	5/110	

**Примечание.** <sup>1</sup> – получали 8,5% пациентов; <sup>2</sup> – РР популяция – популяция пациентов, лечившихся в соответствии с протоколом исследования; <sup>3</sup> – mITT популяция – модифицированная популяция пациентов, рандомизированных в исследование.

момент проведения исследования медико-экономические стандарты г. Москвы, в СОКБ – тарифы системы Обязательного медицинского страхования (ОМС) по Смоленской области. Для определения доли затрат на АБТ в общей структуре ПЗ использовались результаты ранее выполненного в РФ проспективного клинико-экономического исследования [13].

Продолжительность пребывания больного в стационаре при расчете ПЗ в основном сценарии соответствовала рутинной практике лечения госпитализированных пациентов с ВП в РФ, в альтернативном – длительности применения АБП в соответствующих сравнительных КИ.

При проведении исследования были приняты следующие допущения и ограничения:

(1) больной с ВП получает только один из исследуемых режимов АБТ;

(2) генерические АМП эквивалентны оригинальным по оцениваемым в модели параметрам (клиническая эффективность и переносимость);

(3) в случае неэффективности стартового режима АБТ одинаковая доля пациентов в группах будет получать альтернативную АБТ, длительность которой составит 10 дней; предполагается 100% выздоровление больных в случае использования альтернативной АБТ;

(4) длительность пребывания в стационаре в случае неэффективности стартового режима АБТ при ВП возрастает на 5 дней;

(5) оценка затрат на коррекцию НЛР при применении исследуемых режимов АБТ проводится

не будет ввиду их незначительного вклада в суммарные ПЗ.

Статистический анализ проводился в НИИАХ в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows 98). Клинико-экономический анализ выполнялся с помощью программы TreeAge Pro Healthcare, 2011 г.

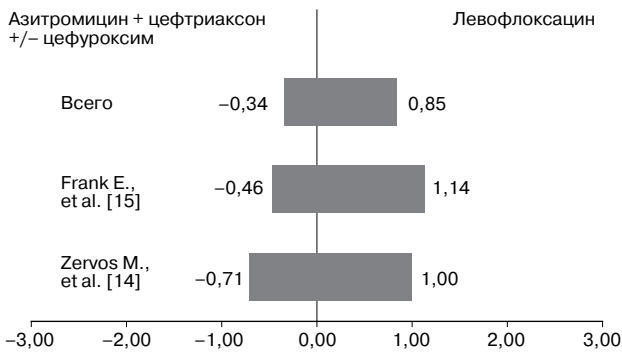
С целью проверки стабильности результатов проводилась серия односторонних анализов чувствительности с вариацией таких показателей, как стоимость генерических АБП, частота использования пероральных АБП в режиме комбинированной АБТ и двусторонний анализ чувствительности с вариацией длительности внутривенного этапа АБТ.

## Результаты

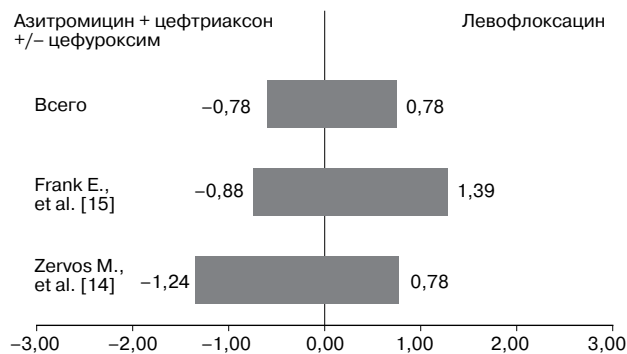
### 1.1. Сравнительный анализ клинической эффективности и переносимости исследуемых режимов АБТ

Всего при проведении поиска найдено 38 ссылок, из которых только два КИ, выполненные у госпитализированных пациентов с ВП с целью сравнения комбинированной АБТ азитромицином и цефтриаксоном +/- цефуросксим внутрь и монотерапии левофлоксацином соответствовали критериям отбора. Режимы АБТ, их сравнительная клиническая эффективность и переносимость представлены в табл. 1.

Сравнительных рандомизированных КИ внутривенной ЛФ азитромицина с цефотаксимом



**Рис. 1.** Отношение шансов клинической эффективности азитромицина + цефтриаксон +/- цефуроским в сравнении с левофлоксацином у взрослых госпитализированных пациентов с ВП (mITT популяция), 95% ДИ.



**Рис. 2.** Отношение шансов клинической эффективности азитромицина + цефтриаксон +/- цефуроским в сравнении с левофлоксацином у взрослых госпитализированных пациентов с ВП (PR популяция), 95% ДИ.

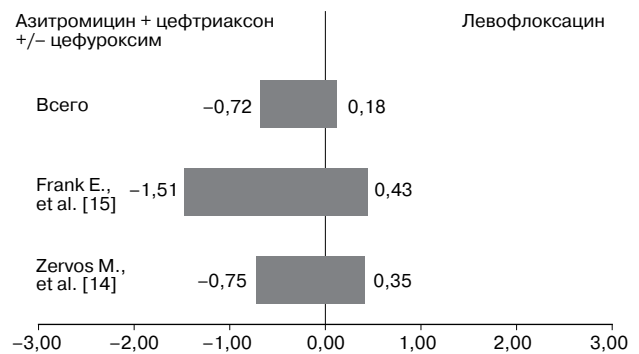
и амоксициллином/клавуланатом против левофлоксацина в режиме монотерапии или левофлоксацина в комбинации с  $\beta$ -лактамами АБП (цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат) у взрослых госпитализированных пациентов с ВП не найдено.

Ввиду сходства режимов АБТ и сопоставимости популяции по исходным характеристикам, КИ Zervos M. и соавт. (2004) и Frank E. и соавт. (2002) были включены в метаанализ.

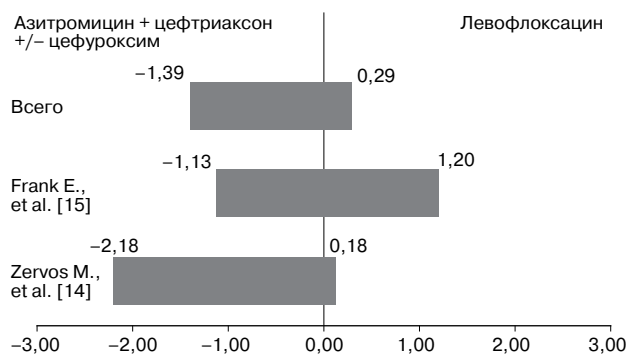
При сравнении клинической эффективности достоверных различий между исследуемыми режимами терапии ни в mITT, ни в PR популяции не выявлено (рис. 1–2).

Группы также были сопоставимы по таким параметрам, как частота НЛР и преждевременная отмена АБП в связи с развитием НЛР (рис. 3, 4).

Таким образом, выполненный метаанализ продемонстрировал сопоставимую клиническую эффективность комбинации азитромицина с цефтриаксоном +/- цефуроским и монотерапии



**Рис. 3.** Отношение шансов частоты НЛР при применении азитромицина + цефтриаксон +/- цефуроским в сравнении с левофлоксацином у взрослых госпитализированных пациентов с ВП, 95% ДИ.



**Рис. 4.** Отношение шансов преждевременной отмены при применении азитромицина + цефтриаксон +/- цефуроским в сравнении с левофлоксацином у взрослых госпитализированных пациентов с ВП, 95% ДИ.

левофлоксацином у госпитализированных пациентов с ВП.

Аналогичные данные были получены и при оценке переносимости исследуемых режимов, в том числе частоте преждевременной отмены АБП.

Следует отметить, что в исследовании M. Zervos и соавт. [14] в группе комбинированной АБТ отмечена тенденция к меньшей продолжительности пребывания пациентов в стационаре (7,7 vs 8,4 дня) и общей длительности применения АБП (9,3 vs 11,2 дня) по сравнению с монотерапией левофлоксацином [14].

## 1.2. Стратегия клинико-экономического анализа

Учитывая отсутствие достоверных различий исследуемых режимов АБТ по клинической эффективности и переносимости, в том числе вероятности преждевременной отмены АБП для определения оптимальной терапевтической альтернативы у госпитализированных пациентов с ВП был выполнен анализ минимизации затрат.

Таблица 2. Стоимость оригинальных АБП для расчета затрат на стартовую АБТ у госпитализированных пациентов с ВП

Наименование АБП	Форма выпуска	Стоимость упаковки, руб.		
		ФАРМиндекс	СОКБ	ЦКБ РАН
Азитромицин (Сумамед)	Лиофилизат для пригот. р-ра д/ин. 500 мг фл. № 5	1777,9	1915,5	1666,9
	Табл. п/обол. 500 мг № 3	450,8	–	460,0
Цефтриаксон (Роцефин)	Пор. д/ин. фл. 1 г №1	513,1	–	–
Левифлоксацин (Таваник)	Фл. 5 мг/мл 100 мл	1775,2	–	1632,1
	Табл. п/обол. 500 мг № 5	820,2	–	1076,2
Цефуросксим аксетил (Зиннат)	Табл. п/обол. 250 мг № 10	445,45	–	–

Таблица 3. Стоимость генерических АБП для расчета затрат на стартовую АБТ у госпитализированных пациентов с ВП

Наименование АБП	Форма выпуска	Стоимость упаковки, руб.		
		ФАРМиндекс среднее (мин-макс)	СОКБ	ЦКБ РАН
Азитромицин	Табл. п/обол. 500 мг № 3	190,8 (99,1–244,6)	112,7	–
Цефтриаксон	Пор. д/ин. фл. 1 г № 1	149,1 (15,6–289,9)	45,1	13,6
Левифлоксацин	Фл. 5 мг/мл 100 мл	340,3 (310,5–370,1)	323,7	327,3
	Табл. п/обол. 500 мг № 5	399,15 (381,1–417,2)	349,1	391,9

Таблица 4. Стоимость инфузионных растворов и расходных материалов для расчета затрат на стартовую АБТ у госпитализированных пациентов с ВП

Наименование и форма выпуска	Стоимость упаковки/единицы продукции, руб.		
	ФАРМиндекс, среднее (мин-макс)	СОКБ, среднее	ЦКБ РАН, среднее
Натрия хлорид 0,9% 100 мл	21,3 (17,2–23,6)	–	–
Натрия хлорид 0,9% 250 мл	23,6	–	–
Натрия хлорид 0,9% 200 мл	–	20,6	22,0
Натрия хлорид 0,9% 400 мл	–	19,7	–
Система инфузионная одноразовая	11,8 (11,45–12,2)	5,4	6,3
Шприц 10 мл №1 с иглой	3,8 (2,7–4,1)	3,0	2,7

Стоимость оригинальных АБП, использованных для расчета затрат на стартовую АБТ ВП у взрослых, полученная из разных источников, представлена в табл. 2. В СОКБ из оригинальных АБП в 2011 г. закупалась только внутривенная лекарственная форма (ЛФ) азитромицина, в ЦКБ РАН не закупались оригинальные цефтриаксон и цефуросксим аксетил.

Отличия в стоимости оригинальных АБП при сравнении данных ФАРМиндекса с реальными закупками были наиболее существенными для внутривенной ЛФ азитромицина (СОКБ) и перорального левофлоксацина (ЦКБ РАН) – см. табл. 2.

Стоимость генерических АБП, использованных для расчета затрат на стартовую АБТ ВП у взрослых, представлена в табл. 3. Предложений о продаже генерического цефуросксима в ЛФ для приема внутрь при проведении анализа в базе данных ФАРМиндекс не выявлено, данный АБП не закупался в 2011 г. ни СОКБ, ни ЦКБ РАН. Поэтому при расчете финальной стоимости лечения учитывались затраты на оригинальный цефуросксим аксетил и оригинальный азитромицин для парентерального применения в связи с отсутствием генериков у данного АБП в РФ.

Так как закупки исследуемых АБП в СОКБ

Таблица 5. Длительность применения АБП при расчете затрат на стартовую АБТ ВП у госпитализированных пациентов

Наименование АБП	Длительность курса, дни		
	среднее	Анализ чувствительности	
		мин.	макс.
Азитромицин внутривенно	3,2	2,0	5,0
Азитромицин внутрь	6,1	–	–
Цефтриаксон внутривенно	3,2	2,0	5,0
Цефутоксим внутрь	6,1	–	–
Левифлоксацин внутривенно	3,2	2,0	3,7
Левифлоксацин внутрь	8,0	–	–

и ЦКБ РАН в 2011 г. были представлены 1–2 торговыми наименованиями генерических АБП с близкой закупочной стоимостью, для выполнения анализа чувствительности использовались данные ФАРМиндекса.

Данные о стоимости инфузионных растворов и расходных материалов, полученные из базы данных ФАРМиндекс, в СОКБ и ЦКБ РАН, представлены в табл. 4.

При расчете затрат на введение азитромицина и цефтриаксона в дополнение к стоимости АБП учитывались расходы на раствор натрия хлорида 0,9% по 250 и 100 мл соответственно, инфузионную систему и шприц с иглой, левофлоксацина – на инфузионную систему.

При расчете затрат на АБТ в СОКБ для введения азитромицина и цефтриаксона учитывались расходы на раствор натрия хлорида 0,9% по 400 мл как более дешевую альтернативу, в ЦКБ РАН для введения азитромицина и цефтриаксона учитывались расходы на раствор натрия хлорида 0,9% по 200 мл, так как раствор большего объема в указанный период (2011 г.) не приобретался.

Затраты на стартовую АБТ рассчитывались на основании режимов и длительности применения АБП в КИ М. Zervos и соавт.; для анализа чувствительности использовались данные о минимальной и максимальной длительности внутривенного введения азитромицина, цефтриаксона и левофлоксацина в КИ М. Zervos с соавт. [14] и Е. Frank с соавт. [15] (табл. 5).

Частота назначения цефутоксима для приема внутрь в режиме комбинированной АБТ в анализе чувствительности варьировала от 8,5 до 100%, так как последний сценарий более типичен для российской практики ступенчатой АБТ ВП. Режим дозирования цефутоксима аксетила для расчета затрат соответствовал российским рекомендациям по его применению у взрослых с инфекциями нижних дыхательных путей [16].

Длительность госпитализации пациента в основном сценарии, независимо от режима АБТ, составила 14 дней, что соответствует длительности лечения госпитализированных пациентов с ВП в РФ в рутинной практике [17]. В альтернативном сценарии длительность пребывания в стационаре соответствовала продолжительности применения АБТ в КИ М. Zervos и соавт. [14].

Затраты на пребывание пациента в СОКБ составили 964,6 руб/сут и определялись в соответствии со следующим алгоритмом: суточные затраты на госпитализацию пациента в пульмонологическое отделение по базовому тарифу ОМС – затраты на АБТ, составлявшие 24% от общих затрат. Затраты на пребывание в ЦКБ РАН рассчитывались на основании медико-экономических стандартов г. Москвы для нахождения в терапевтическом отделении с диагнозом «Острая очаговая пневмония с дыхательной недостаточностью I–II степени» – затраты на АБТ, составившие 940 руб/сут.

### 1.3. Сравнительный клинико-экономический анализ исследуемых режимов АБТ

При расчете затрат на АБТ оригинальными АБП и общую стоимость лечения комбинация азитромицина с цефтриаксоном +/- цефутоксим оказалась более выгодной как для СОКБ, так и для ЦКБ РАН, что было обусловлено, в первую очередь, меньшими затратами на АБТ (табл. 6).

Различие в затратах на лечение одного эпизода ВП в пользу комбинированного режима АБТ варьировало от 2953,6 руб. в основном сценарии, с одинаковой длительностью пребывания пациентов в стационаре, до 4830,9 руб. – в том случае, если затраты рассчитывались с учетом длительности курса АБТ в КИ, что, таким образом, обеспечивало режиму азитромицин+цефтриаксон+/-цефутоксим дополнительную экономию в сумме 1786,0

Таблица 6. Затраты на лечение одного эпизода ВП у госпитализированного пациента с использованием оригинальных АБП

Режим АБТ	Затраты на АБП, руб.	Затраты на введение АБП, руб.	Суммарные затраты на АБТ, руб.	Затраты на пребывание в стационаре, руб.		Суммарные ПЗ, руб.	
				основной сценарий	альтернативный сценарий	основной сценарий	альтернативный сценарий
<b>СОКБ</b>							
Азитромицин, ступенчатая терапия + цефтриаксон +/- цефуросим внутрь***	3788,8* / 3876,85**	243,9* / 179,8**	4032,7* / 4056,7**	13504,4	8970,8	17537,1* / 17561,1**	13003,5* / 13027,5**
Левифлоксацин, ступенчатая терапия	6993,0*	37,9* / 17,3**	7030,9* / 7010,3**	13504,4	10803,5	20535,3* / 20514,7**	17834,4* / 17813,8**
Разница в затратах для Режимы 2–Режим 1			2998,2* / 2953,6**	–	1832,7	–	4830,9* / 4786,3**
<b>ЦКБ РАН</b>							
Азитромицин, ступенчатая терапия + цефтриаксон +/- цефуросим внутрь***	3788,8* / 3736,5**	243,9* / 268,8**	4032,7* / 4005,3**	13160,0	8742,0	17192,7* / 17165,3**	12774,7* / 12747,3**
Левифлоксацин, ступенчатая терапия	6993,0* / 6944,6**	37,9* / 20,2**	7030,9* / 6964,8**	13160,0	10528,0	20190,9* / 20124,8**	17538,9* / 17492,8**
Разница в затратах для Режимы 2–Режим 1			2998,2* / 2959,5**	–	1786,0	–	4784,2* / 4745,5**

**Примечание.** \* – расчет на основании оптовых цен на АМП и расходные материалы базы данных ФАРМиндекс; \*\* – расчет на основании реальных закупочных цен в стационаре; \*\*\* – получили 8,5% пациентов

и 1832,7 руб. на одного пациента для ЦКБ РАН и СОКБ соответственно.

Анализ чувствительности показал, что стратегия азитромицин + цефтриаксон +/- цефуросим оставалась доминирующей при любых сценариях: максимальной длительности внутривенного введения азитромицина и цефтриаксона, минимальной длительности внутривенного введения левофлоксацина, а также при назначении всем 100% пациентов цефуросима ацетилата как компонента комбинированной АБТ.

При расчете затрат на АБТ внутривенной ЛФ азитромицина в сочетании с генерическими АБП (азитромицин для приема внутрь, цефтриаксон) и генериками левофлоксацина, с учетом оптовых цен, комбинированная АБТ оказалась экономически более затратной (табл. 7). Аналогичные данные были получены при учете реальных закупок СОКБ и ЦКБ РАН, однако разница между стратегиями была меньше и составила 260,3 и 164,8 руб. из расчета на одного пациента с ВП соответственно. При выполнении серии односторонних анализов чувствительности выявлено, что на результаты анализа не влияло изменение стоимости суточной дозы цефтриаксона и левофлоксацина. В СОКБ преимущество той или иной стратегии зависело только от длительности внутривенного этапа АБТ (рис. 5). Для ЦКБ РАН результаты исследования были чувствительными к продолжительности внутривенного введения АБП и стоимости суточной дозы перорального азитромицина (рис. 6, 7).

При расчете суммарных ПЗ на лечение ВП в основном сценарии генерическими АМП монотерапия левофлоксацином оставалась доминирующей стратегией во всех случаях.

В альтернативном сценарии в связи с меньшей продолжительностью применения режима азитромицин + цефтриаксон +/- цефуросим ситуация менялась: за счет меньших расходов на пребывание больных в стационаре этот вариант лечения становился доминирующим как для СОКБ, так и для ЦКБ РАН. Результаты расчета суммарных ПЗ как для СОКБ, так и для ЦКБ РАН были нечувствительными к стоимости суточной дозы цефтриаксона, левофлоксацина, перорального азитромицина и не менялись при варьировании стоимости внутривенной ЛФ азитромицина. Результаты сравнительного



Таблица 7. Затраты на лечение одного эпизода ВП у госпитализированного пациента с использованием генерических АБП<sup>1</sup>

Режим АБТ	Затраты на АБП, руб	Затраты на введение АБП, руб.	Суммарные затраты на АБТ, руб.	Затраты на пребывание в стационаре, руб.		Суммарные ПЗ, руб.	
				основной сценарий	альтернативный сценарий	основной сценарий	альтернативный сценарий
<b>СОКБ</b>							
Азитромицин, ступенчатая терапия + цефтриаксон +/- цефуроксим внутрь***	2095,4* / 1692,0**	243,9* / 179,8**	2339,3* / 1871,8**	13504,4	8970,8	15843,7* / 15376,2**	11310,1* / 10842,6**
Левифлоксацин, ступенчатая терапия	1727,4* / 1594,2**	37,9* / 17,3**	1765,3* / 1611,5**	13504,4	10803,5	15269,7* / 15115,9**	11310,1* / 10842,6**
Разница в затратах для Режимы 2 – Режим 1			-574,0* / -260,3**	-	1832,7	-	1258,7* / 1572,4**
<b>ЦКБ РАН</b>							
Азитромицин, ступенчатая терапия + цефтриаксон +/- цефуроксим внутрь	2095,4* / 1590,8**	243,9* / 268,8**	2339,3* / 1859,6**	13160,0	8742,0	15499,3* / 15019,6**	11081,3* / 10601,6**
Левифлоксацин, ступенчатая терапия	1727,4* / 1674,6**	37,9* / 20,2**	1765,3* / 1694,8**	13160,0	10528,0	14925,3* / 14854,8**	12293,3* / 12222,8**
Разница в затратах для Режимы 2 – Режим 1			-574,0* / -164,8**	-	1786,0	-	1212,09* / 1621,2**

**Примечание.** <sup>1</sup> Для всех исследуемых АБП, кроме внутривенной ЛФ азитромицина и цефуроксима аксетила; \* – расчет на основании оптовых цен на АБП и расходные материалы базы данных ФАРМиндекс; \*\* – расчет на основании реальных закупочных цен в стационаре; \*\*\* – получили 8,5% пациентов

анализа оставались неизменными и в том случае, если все 100% пациентов в группе азитромицина получали цефуроксим внутрь. Доминирование той или иной стратегии зависело только от длительности внутривенного этапа терапии азитромицином и левофлоксацином соответственно, при этом преимущество как для СОКБ, так и для ЦКБ РАН в большинстве случаев оставалось за комбинированной АБТ (рис. 8 и 9).

**Обсуждение результатов**

ВП во всем мире представляет актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему, что связано с высокой заболеваемостью и существенными затратами на оказание *медицинской помощи* (МП), особенно в случае лечения пациентов в условиях стационара.

Анализ результатов зарубежных исследований свидетельствует о том, что ПЗ на лечение госпитализированных пациентов с ВП в странах Европы варьируют от 1210 до 7650 евро [8, 9, 18–20]. В США стоимость лечения одного эпизода ВП в стационаре среди трудоспособного населения достигает 16 тыс. долларов [21].

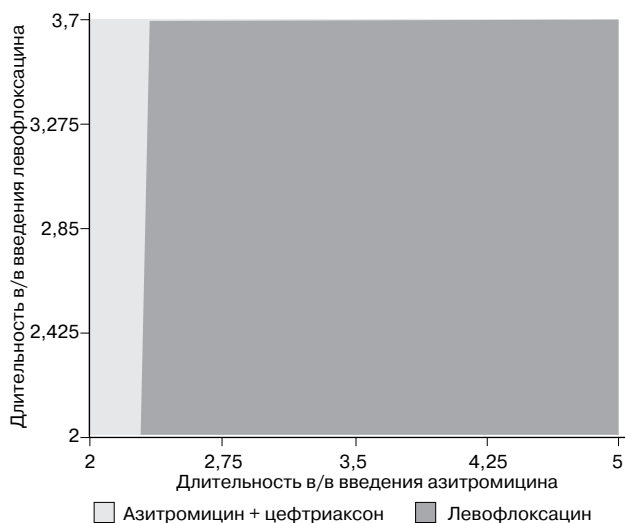
В РФ публикации с анализом экономического бремени ВП и издержек на оказание МП до сих пор немногочисленны, что может быть связано как с недостоверностью информации о заболеваемости и исходах лечения, так и со сложностью получения данных о потребляемых ресурсах и их стоимости.

Как свидетельствуют результаты проспективного клинико-экономического исследования, выполненного в РФ в 2006–2007 гг., медиана ПЗ на лечение одного пациента с ВП в одном из многопрофильных стационаров Смоленска составила 10 609,9 руб. [13]. Следует отметить, что затраты на лечение ВП варьировали в широких пределах (от 1707,9 до 54 750,8 руб.), достоверно возрастая у лиц с тяжелым течением заболевания, наличием осложнений и прогностически неблагоприятных факторов риска [13, 17].

Сходные данные были получены в исследовании Е.П. Шаля и соавт., согласно результатам которого ожидаемые ПЗ у госпитализированного пациента с ВП и факторами риска неблагоприятного прогноза, в зависимости от выбранной терапевтической альтернативы варьировали от 12 550,1 до 12 979,8 руб. [22].



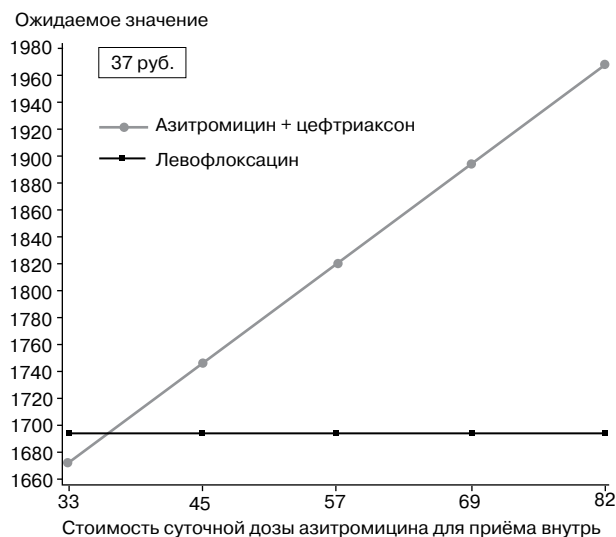
**Рис. 5.** Влияние длительности в/в введения азитромицина и левофлоксацина на результаты расчета стоимости АБТ одного эпизода ВП у взрослого госпитализированного пациента в СОКБ (в руб.).



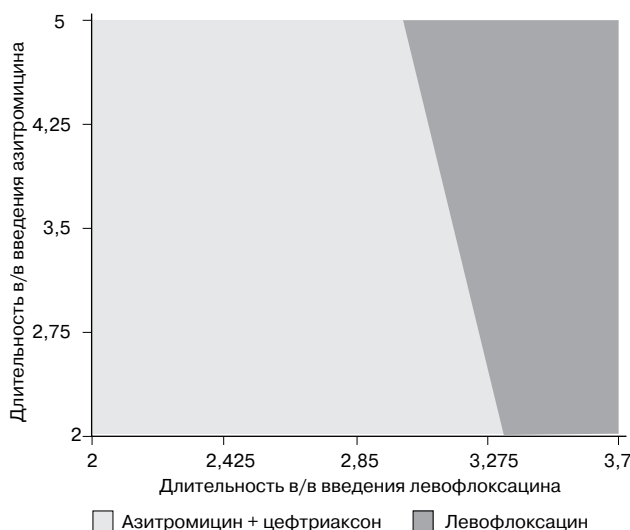
**Рис. 6.** Влияние длительности в/в введения азитромицина и левофлоксацина на результаты расчета стоимости АБТ одного эпизода ВП у взрослого госпитализированного пациента в ЦКБ РАН (в руб.).

Анализ структуры ПЗ в упомянутом ранее исследовании показал, что 94–95% из них приходилось на стационарный этап лечения, а доля затрат на АБТ в общей структуре достигала 25% [13, 17]. Это свидетельствует о том, что поиск оптимальных с точки зрения затратной эффективности режимов АБТ может рассматриваться как перспективный путь сокращения расходов многопрофильного стационара на лечение пациентов с ВП.

В частности, одной из актуальных проблем является выбор оптимального режима АБП для эмпири-



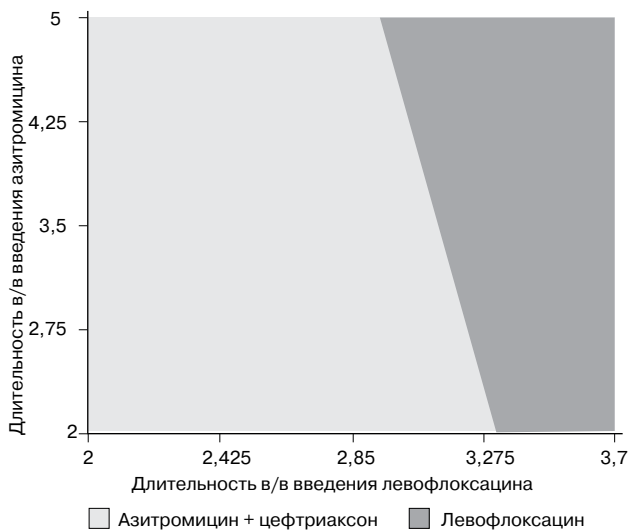
**Рис. 7.** Влияние стоимости суточной дозы азитромицина для приема внутрь на результаты расчета стоимости АБТ одного эпизода ВП у взрослого госпитализированного пациента в ЦКБ РАН (в руб.).



**Рис. 8.** Влияние длительности в/в введения азитромицина и левофлоксацина на результаты расчета суммарных ПЗ на лечение одного эпизода ВП у взрослого госпитализированного пациента в СОКБ (в руб.).

ческой терапии нетяжелой ВП. Современные клинические рекомендации предлагают использование двух альтернативных вариантов лечения – комбинации  $\beta$ -лактама АБП и макролида, либо монотерапии респираторными фторхинолонами [10]. Однако очевидно, что указанные режимы АБТ при сопоставимой клинической эффективности могут отличаться по стоимости.

Сравнительный анализ затратной эффективности комбинированной АБТ и монотерапии у госпитализированных пациентов с ВП неоднократно про-



**Рис. 9.** Влияние длительности в/в введения азитромицина и левофлоксацина на результаты расчета суммарных ПЗ на лечение одного эпизода ВП у взрослого госпитализированного пациента в ЦКБ РАН (в руб.).

водился зарубежными исследователями [23–25]. Так, G.P. Samsa и соавт., опираясь на результаты рандомизированного КИ у госпитализированных пациентов с ВП, с позиции здравоохранения США продемонстрировали экономические преимущества комбинации азитромицина с цефтриаксоном над монотерапией левофлоксацином [23].

В то же время в ретроспективном исследовании С.Р. Frei и соавт. группа получавших левофлоксацин, применявшийся в дозе 750 мг/сут, отличалась меньшей длительностью пребывания пациентов с ВП в стационаре и сроками внутривенного этапа АБТ по сравнению с комбинированной АБТ [24].

М.Ф. Drummond и соавт. показали клинико-экономические преимущества ступенчатой терапии ВП моксифлоксацином для здравоохранения Франции и Германии в сравнении с комбинацией амоксицилина/клавуланата и кларитромицина [25].

Однако результаты зарубежных клинико-экономических исследований имеют для РФ весьма ограниченную ценность в связи с рядом отличий в подходах к оказанию МП, иным соотношением стоимости потребляемых ресурсов и труда медицинского персонала.

Выполненный в ходе настоящего исследования метаанализ подтвердил сравнимую эффективность и переносимость двух альтернативных стратегий ведения госпитализированных пациентов с ВП, продемонстрированную ранее в сравнительных КИ. В частности, комбинация азитромицина с цефтриаксоном +/- цефуросим аксетил по частоте достижения положительного клинического ответа

на визите окончания терапии достоверно не отличалась от монотерапии левофлоксацином. Кроме того, исследуемые режимы АБТ характеризовались сопоставимой частотой НЛР, в том числе тех из них, которые приводили к преждевременной отмене АБТ.

В то же время группы сравнения различались по затратам на АБТ и суммарным ПЗ. Так, при использовании оригинальных АБП комбинация азитромицина с цефтриаксоном и цефуросимом аксетилом у госпитализированных пациентов с ВП оказалась экономически более выгодной, чем монотерапия левофлоксацином. Преимущества комбинированной АБТ были связаны, в первую очередь, с меньшими затратами на парентеральный этап применения АБТ, поэтому наиболее оптимальным путем повышения экономической целесообразности монотерапии левофлоксацином у пациентов с ВП может быть снижение стоимости его внутривенной ЛФ.

Следует отметить, что более короткий курс лечения режимом азитромицин + цефтриаксон +/- цефуросим аксетил, использовавшийся в КИ, обеспечивал ему дополнительную потенциальную экономию при расчете суммарных ПЗ, составившую 1786,0 и 1832,7 руб. на одного пациента для ЦКБ РАН и СОКБ соответственно. Комбинированная АБТ сохраняла преимущество в сравнении с монотерапией левофлоксацином при наименее «благоприятных» для данной стратегии сценариях – увеличении длительности парентерального введения азитромицина до 5 дней, 100% частоте применения цефуросима аксетила.

При сравнительном анализе ПЗ с учетом стоимости доступных в РФ генерических АБП (азитромицин для приема внутрь, цефтриаксон, левофлоксацин) результаты выполненного нами клинико-экономического анализа у госпитализированных пациентов с ВП не позволяют говорить об однозначных преимуществах одной из использованных альтернатив.

Так, монотерапия генерическим левофлоксацином характеризовалась меньшими затратами на АБТ за счет меньшей закупочной стоимости АБП и расходов на его введение. В то же время суммарные ПЗ в группе азитромицин + цефтриаксон +/- цефуросим аксетил при учете различий в длительности терапии исследуемыми режимами и соответственно стоимости пребывания пациентов в стационаре существенно сокращались, демонстрируя преимущества комбинированной АБТ. Преимущество той или иной стратегии лечения зависело и от таких факторов, как длительность парентерального этапа АБТ и стоимость суточного введения АБП.

Необходимо отметить, что расчет ПЗ на лечение ВП генерическими АБП в рамках подобных клинико-экономических исследований имеет определенные ограничения, так как основан на предположении об их эквивалентной эффективности и безопасности с оригинальными АБП. Однако, в связи с преобладанием в структуре потребления АБП в многопрофильных стационарах РФ генериков (собственные неопубликованные данные), сравнительный анализ их затратной эффективности представляет несомненный практический интерес.

Таким образом, выполненный нами сравнительный клинико-экономический анализ у взрослых госпитализированных пациентов с ВП позволяет сделать нижеследующие выводы.

1. Комбинированная АБТ азитромицином и цефтриаксоном +/- цефуроксим аксетил в случае

использования оригинальных АБП характеризуется меньшими затратами на АБТ и суммарными ПЗ по сравнению с монотерапией левофлоксацином.

2. Выбор наименее затратной альтернативы для генерических АБП при сравнении режимов азитромицин + цефтриаксон +/- цефуроксим и левофлоксацин у пациентов с ВП зависит от ряда факторов, в частности длительности внутривенного этапа АБТ и сроков пребывания в стационаре; монотерапия левофлоксацином при учете только стоимости АБТ является менее затратным режимом; с точки зрения суммарных ПЗ, учитывающих потенциальную экономию при использовании режима азитромицин + цефтриаксон +/- цефуроксим за счет сокращения сроков пребывания в стационаре, комбинированная терапия остается экономически более выгодной.

### Литература

- Nair G.B., Niederman M.S. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. *Med Clin N Am* 2011;95: 1143-61.
- Синопальников А.И. Бактериальная пневмония. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. А.Г. Чучалина М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 474-509Т. 1. 800 с.
- Pneumonia. In: *European lung white book*. 2<sup>nd</sup> ed. Sheffield, UK: European Respiratory Society/European Lung Foundation 2003; 55-65.
- Заболеемость населения России. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Доступно на сайте: [www.mednet.ru](http://www.mednet.ru).
- Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010; doi:10.1136/thx.2009.129502.
- File T.M. Jr., Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010;122:130-41.
- Scott G., Scott H., Turlay M., Baker M. Economic cost of community-acquired pneumonia in New Zealand adults. *N Z Med J* 2004; 117 (1196):U933.
- Guest J.F., Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J* 1997; 10:1530-4.
- Baltolome M., Almirall J., Morera J., et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 23: 610-6.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых. Москва, 2010.
- Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Прайс-листы производителей и дистрибьюторов лекарственных средств. Доступно на сайте: <http://www.pharmindex.ru/>.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Устюжанин И.В., Асафьева О.Ю., Гуляева С.А. Расчет прямых затрат у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: результаты проспективного исследования. *Клиническая фармакология и терапия* 2010; 2:20-8.
- Zervos M., Mandell L.A., Vrooman P.S., et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3(5):329-36.
- Frank E., Liu J., Kinasewitz G., Moran G.J., et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *ClinTher* 2002; 24 (8):1292-308.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Рачина С.А. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. С. 258-66.
- Рачина С.А. Фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические и фармакотерапевтические подходы к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в стационаре. Дисс. докт. мед. наук. Смоленск, 2010.
- Gonzalez-Moraleja J., Sesma P., Gonzalez C., López M.E., García J.F., Alvarez-Sala J.L. What is the cost of inappropriate admission of pneumonia patients? *Arch Bronconeumol* 1999; 35:312-16.
- Reyes S., Martinez R., Valles J.M., Cases E., Menendez R. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31: 1061-67.

20. Bauer T.T., Welte T., Ernen C., et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 2005; 128: 2238-46.
21. Colice G., Morley M., Asche C., Birnbaum H.G. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest* 2004; 125:2140-5.
22. Шаль Е.П., Козлов С.Н. Клинико-экономический анализ применения левофлоксацина у госпитализированных больных с внебольничной пневмонией. Материалы I конгресса «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации», 2007; С. 223-4.
23. Samsa G.P., Matchar D.B., Harnett J., Wilson J. A cost-minimization analysis comparing azithromycin-based and levofloxacin-based protocols for the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: results from the CAP-IN trial. *Chest* 2005;128(5):3246-54.
24. Frei C.R., Jaso T.C., Mortensen E.M., et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: A US-based study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(4): 859-68.
25. Drummond M.F., Becker D.L., Hux M., et al. An economic evaluation of sequential i.v./po moxifloxacin therapy compared to i.v./po co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124(2):526-35.