

Клинико-экономическая оценка использования цефтаролина фосамила в терапии взрослых госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиции общества

Ю. А. Белькова, С. А. Рачина, Р. С. Козлов

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Благодаря высокой активности в отношении *Streptococcus pneumoniae* цефтаролина фосамила (ЦФ) является перспективным выбором в лечении пациентов с пневмококковой внебольничной пневмонией (ВП), нуждающихся в парентеральной антибактериальной терапии. Целью исследования являлось провести сравнительный анализ клинико-экономической эффективности ЦФ у взрослых госпитализированных пациентов с пневмококковой ВП с позиции общества.

Материал и методы. На основании данных двух клинических исследований III фазы (FOCUS 1, FOCUS 2) была построена модель «дерева решений», отражающая стандартную тактику ведения госпитализированных пациентов с пневмококковой ВП и их дальнейшую судьбу при использовании в качестве стартовой терапии ЦФ в дозе 600 мг каждые 12 ч в сравнении с цефтриаксоном (ЦС) в дозе 1 г или 2 г каждые 24 ч с учетом возможного рецидива заболевания, непосредственной и отсроченной атрибутивной летальности. В качестве критерия эффективности выбрана частота достижения раннего (на 4-е сутки) положительного клинического ответа. Совокупные затраты оценены с позиции общества, включая прямые медицинские (стоимость стартовой и альтернативной фармакотерапии первичного эпизода ВП, лечения рецидива заболевания), а также прямые (социальные выплаты) и косвенные (потери производительности труда) немедицинские затра-

ты. Стоимость фармакотерапии рассчитана для оригинальных препаратов, исходя из оптовых расценок в базе «ФАРМиндекс». Расчет потерь производительности труда, обусловленных преждевременной смертью пациентов, выполнялся на основе недопроизведенного валового внутреннего продукта с дисконтированием затрат на 5% в год. Стабильность результатов анализа проверялась серией односторонних и двусторонних детерминистических анализов чувствительности, а также в ходе вероятностного анализа чувствительности Монте-Карло.

Результаты. Суммарные затраты на лечение взрослого госпитализированного пациента с пневмококковой ВП при применении ЦС в дозе 1 г / 2 г в сутки превышали таковые для ЦФ (572719,08 руб. / 575361,86 руб. vs. 560998,95 руб. соответственно), что, с учетом превосходящей эффективности ЦФ, позволяет считать данную стратегию абсолютно доминирующей. Потери ранней эффективности при использовании ЦС в качестве стартовой терапии пневмококковой ВП составили 17%, экономические потери общества — 11720,13 руб. / 14362,91 руб., что эквивалентно 689,41 руб. / 844,88 руб. соответственно на каждый 1% ранней эффективности. По результатам детерминистического анализа чувствительности на выбор предпочтительной стратегии терапии оказывала влияние эффективность препаратов сравнения (снижение до 66% / 65% для ЦФ или возрастание до 62% / 63% для ЦС), а также длительность терапии ЦФ (более 11,2/11,8 сут). В ходе вероятностного анализа чувствительности с учетом порога готовности общества платить (435 руб. за 1% прироста ранней кли-

Контактный адрес:

Юлия Андреевна Белькова

Эл. почта: Yuliya.Belkova@antibiotic.ru

нической эффективности) ЦФ оставался предпочтительной стратегией стартовой терапии ВП в 95,1% / 97,3% случаев.

Вывод. В лечении взрослых госпитализированных пациентов с пневмококковой ВП использование в качестве стартовой терапии ЦФ в дозе 600 мг каждые 24 ч является более целе-

сообразным с позиции общества в сравнении ЦС в дозе 1 г / 2 г каждые 24 ч в связи с меньшими суммарными затратами при превосходящей клинической эффективности.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, *Streptococcus pneumoniae*, цефтаролина фосамил, цефтриаксон, фармакоэкономика.

Clinico-Economic Effectiveness of Ceftaroline Fosamil for the Treatment of Hospitalised Patients with Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia from a Societal Perspective

Y. A. Belkova, S. A. Rachina, R. S. Kozlov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Due to high activity against *Streptococcus pneumoniae* ceftaroline fosamil (CF) presents a good option for the treatment of adults with *pneumococcal community-acquired pneumonia* (PCAP) requiring parenteral antibacterial therapy. We aimed to assess cost-effectiveness of CF for the treatment of PCAP in a multi-field hospital in Russia from a societal perspective.

Materials and Methods. Decision tree model based on the results of two 3rd phase clinical trials (FOCUS 1, FOCUS 2) was created to represent a standard approach to the management of hospitalised patients with PCAP and estimated outcomes including possible recurrence of infection, direct and delayed attributive mortality in case of initial therapy with CF 600 mg BID vs. *ceftriaxone* (CS) 1 g / 2 g QD. Day 4 clinical response was taken for effectiveness outcome. Total expenses were estimated from societal perspective and comprised of direct medical (initial and alternative antibacterial therapy, PCAP recurrence treatment) as well as nonmedical direct (social benefits) and indirect ones (performance loss). Original drugs costs were extracted from wholesale prices database PHARMindex. Performance loss assessment was based on human capital approach (loss in gross domestic product per capita) with 5% discount rate per year. Uncertainty was explored in a series of one- and two-way deterministic and in probabilistic sensitivity analysis.

Results. The respective total expenses of PCAP treatment with CF 600 mg BID vs. CS 1 g / 2 g QD were as follows: RUB 560 998.95 vs. RUB 572 719.08 / 575 361.86 which in view of higher effectiveness rates makes CF strategy the dominating one. In case of CS initial therapy effectiveness loss amounted to 17%, incremental costs — to RUB 11 720.13 / 14 362.91 with incremental cost-effectiveness ratios RUB 689.41 / 844.88 per 1% of lost effectiveness. The results were sensitive to change in rate of early clinical response to comparators (decrease to 66% / 65% for CF, increase to 62% / 63% for CS) and duration of CF course (increase to 11.2 / 11.8 days, respectively). Given the ceiling ratio RUB 435 95.1% / 97.3% of iterations in probabilistic sensitivity analysis recommended CF over CS 1 g / 2 g QD for the treatment of PCAP.

Conclusion. CF 600 mg BID is more cost effective than CS 1 g / 2 g QD in the treatment of hospitalised patients with PCAP from a societal perspective in Russia due to lesser total expenses and higher effectiveness rates associated with the strategy.

Key words: community-acquired pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, ceftaroline fosamil, ceftriaxone, pharmacoeconomy.

Введение

Несмотря на широкое использование *антибактериальных препаратов* (АБП) и средств интенсивной терапии, *внебольничная пневмония* (ВП) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире, выходя по данным показателям на первое место среди инфекционных болезней в развитых странах [1–3]. Согласно официальной статистике, в 2012 г. заболеваемость пневмонией в России среди лиц 18 лет и старше составляла

374/100 000 населения [4], однако эти цифры не отражают истинных масштабов явления, которые, по мнению экспертов, превышают приведенные показатели, как минимум, в 2 раза. Так, по данным американских исследователей, заболеваемость только ВП, требующей госпитализации, в период, предшествовавший широкой вакцинации от пневмококковой инфекции, достигала 92/100 000 населения в возрасте <45 лет, 277/100 000 в возрастной группе 45–64 лет и 1012/100 000 у лиц ≥65 лет [5].

Несмотря на относительно невысокий уровень летальности при ВП среди амбулаторных пациентов (до 5%), в случае госпитализации данный показатель возрастает до 8–10%, а у отдельных категорий больных (пожилого возраста, при тяжелом течении заболевания и др.) может достигать 40% [6], существенно не отличаясь от такового в доантибиотическую эру. Более того, приведенные показатели не учитывают данные о неблагоприятных исходах в отсроченном периоде. В то же время летальность, ассоциированная с перенесенным эпизодом ВП, потребовавшей госпитализации, в течение последующего года может достигать 7,2% [7], что в значительной степени отягощает социальное бремя заболевания.

ВП представляет собой не только актуальную медико-социальную, но и экономическую проблему [6, 8]. Ежегодные прямые затраты на лечение ВП в США оцениваются в 8,4–10 млрд долларов [9], в Великобритании — в 441 млн фунтов стерлингов [10]. Следует отметить, что наибольшая доля затрат (до 90%) на медицинскую помощь при указанной инфекции связана с госпитализацией пациентов [11, 12]. Так, стационарное лечение одного эпизода ВП в странах Европы обходится в 1210–7650 евро [12, 13], в США — достигает 16000 долларов [14]. В условиях российского многопрофильного стационара медиана прямых затрат на взрослого пациента составила 10610 руб. (диапазон — от 1708 до 54751 руб.) [15, 16]. Поскольку доля затрат на *антибактериальную терапию* (АБТ) в общей структуре достигает 25% [15, 16], поиск оптимальных с точки зрения экономической эффективности режимов терапии представляет собой перспективный путь сокращения расходов многопрофильного стационара на лечение пациентов с данной инфекцией.

Самым частым бактериальным возбудителем ВП является *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится от 20 до 50% случаев ВП установленной этиологии [17, 18]. Пневмококковые пневмонии чаще регистрируются среди пациентов, страдающих алкоголизмом и/или сопутствующими хроническими заболеваниями — хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, иммунодефицитом и др., и нередко протекают с бактериемией [10, 17, 19]. Несмотря на доступность современных АБП, пневмококковая пневмония занимает ведущее место среди фатальных ВП у взрослых лиц [17].

В последние два десятилетия во многих странах мира отмечается отрицательная динамика показателей чувствительности *S. pneumoniae* к АБП, традиционно применяемым в лечении ВП, таким

как бета-лактамы и макролиды [20], что во многом обусловлено их широким использованием в амбулаторных условиях [21]. Устойчивость микроорганизма к пенициллину впервые была выявлена в 1970-е годы, и в настоящее время распространилась по всему миру, достигая 21,2% в США [22], 22,9% в Испании [23] и 44,5% в Японии [24].

Хотя резистентность выделенных на территории Российской Федерации штаммов *S. pneumoniae* к бета-лактамам остается относительно невысокой, динамика явления носит негативный характер [25]. Так, согласно данным исследования ЦЕРБЕРУС, проводившегося Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии совместно с НИИ детских инфекций ФМБА РФ (г. Санкт-Петербург) и включавшего 954 последовательных изолята *S. pneumoniae* (84% — респираторных), собранных в 18 городах РФ за период с 2008 по 2012 гг., доля нечувствительных к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину штаммов составила 3,8, 2,8 и 15,4% соответственно [26].

Необходимо особо отметить рост устойчивости возбудителя к пенициллину и парентеральным цефалоспорином III поколения. Так, в 2008 г. доля нечувствительных к указанным АБП изолятов не превышала 0,6 и 1,2%, тогда как к 2012 г. она возросла до 8,8 и 8,3% соответственно. При этом МПК₉₀ пенициллина в 2012 г. составила 2 мг/л в сравнении с 0,125 мг/л в 2008 г., МПК₉₀ цефтриаксона — 1 мг/л в сравнении с 0,125 мг/л соответственно [26].

В условиях роста антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* перспективы лечения вызванных данным микроорганизмом инфекционных заболеваний значительно ухудшаются [27], что подчеркивает необходимость и актуальность разработки АБП, которые могут использоваться у больных пневмококковой ВП, вызванной штаммами возбудителя, устойчивыми к традиционным режимам АБТ.

В 2012 г. в РФ для лечения ВП у взрослых пациентов зарегистрирован новый цефалоспорин из группы анти-MRSA-цефемов — *цефтаролина фосамил* (ЦФ). ЦФ представляет собой пролекарство, активным компонентом которого является цефтаролин, оказывающий, как и другие цефалоспорины, бактерицидное действие путем ингибирования пенициллинсвязывающих белков, вовлеченных в процесс синтеза и восстановления клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий. Повышенная аффинность к пенициллинсвязывающим белкам *S. pneumoniae* обеспечивает высокую активность ЦФ в отношении возбудителя, включая штаммы, устойчивые к аминопеницилли-

нам, цефалоспорином III поколения, макролидам и фторхинолонам [28–30].

По данным международной программы AWARE (Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation), ЦФ сохранял высокую активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов с респираторными инфекциями (МПК_{0,25} ≤ 0,25 мкг/мл для 98,7% изолятов) [31, 32]. В рамках проекта ЦЕРБЕРУС ЦФ продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей. Так, доля нечувствительных к препарату изолятов не превышала 0,1%, а МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,008 и 0,03 мг/л соответственно, что на порядок ниже аналогичных показателей для других АБП, в том числе принадлежащих к классу цефалоспоринов [26].

Клиническая эффективность и безопасность ЦФ в дозе 600 мг каждые 12 ч в сравнении с *цефтриаксоном* (ЦС) в дозе 1 г каждые 24 ч при терапии госпитализированных пациентов с ВП была изучена у 908 пациентов в ходе двух международных многоцентровых рандомизированных сравнительных двойных слепых клинических исследований FOCUS 1 и FOCUS 2 (ceftaroline Community-acquired pneumonia trial vS ceftriaxone in hospitalized patients, NCT00621504 [33] и NCT00509106 [34]). Согласно консолидированным данным проектов, ЦФ не уступал ЦС как по ранней (69,5% vs. 59,4% на 4-е сутки терапии), так и по конечной клинической эффективности (84,3% vs. 77,7%) при сопоставимых показателях безопасности [35–37]. В ходе многоцентрового рандомизированного сравнительного двойного слепого исследования III фазы NCT01371838, выполненного в Азиатском регионе среди 771 госпитализированного пациента с ВП, ЦФ в дозе 600 мг каждые 12 ч в качестве стартовой терапии продемонстрировал превосходящую клиническую эффективность по сравнению с ЦС, назначавшимся в дозе 2 г каждые 24 ч (84,1% vs. 74,2% соответственно) [38].

Необходимо отметить, что в подгруппе пациентов с ВП пневмококковой этиологии (41,7% пациентов с верифицированным возбудителем в рамках проектов FOCUS 1 и FOCUS 2) ЦФ обладал статистически достоверным преимуществом по клинической эффективности как в ранние сроки (73% vs. 56%, $p=0,03$), так и по окончании курса терапии (85,5% vs. 68,6%, $p=0,009$) [36, 39]), что позволяет считать его перспективным выбором у данной категории пациентов.

В то же время стоимость ЦФ значительно превосходит таковую для ЦС и ряда других АБП, применяе-

мых в терапии пневмококковой ВП. В связи с этим представляется актуальным определить клинико-экономическую целесообразность использования ЦФ в сравнении с традиционными режимами АБТ пневмококковой ВП. При этом, в силу высокого социального бремени заболевания, особый интерес вызывает изучение экономической нагрузки не только на стационар и/или систему здравоохранения, но и на общество в целом, тем более что такого рода оценка до настоящего времени не выполнялась.

Цель нашего исследования — провести сравнительный анализ клинико-экономической эффективности цефтаролина фосамила и других режимов АБТ у взрослых госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиции общества.

Материал и методы

Для получения данных о клинической эффективности и переносимости ЦФ в сравнении с другими АБП при пневмококковой ВП выполнен поиск проспективных рандомизированных клинических исследований 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).

Поиск проводился по ключевым словам: community-acquired pneumonia, pneumococcal pneumonia, ceftaroline, randomized controlled trial, meta-analysis, adult/adults, antibacterial therapy, hospitalized patients и охватывал период с 01.01.2000 г. по 01.06.2014 г. Качество исследований оценивалось в соответствии со шкалой Jadad [40], при этом в анализ включались только те, в которых выполнялось прямое сравнение режимов АБТ, а оценка по шкале Jadad составляла не менее 2 баллов.

При отборе и анализе работ в качестве критерия эффективности сравниваемых режимов АБТ была выбрана частота достижения раннего положительного клинического ответа в группе лечения (улучшение на 3–5-е сутки терапии), поскольку данный подход соответствует реальной практике ведения пациентов в российских стационарах, предусма-

тривающей смену неэффективного режима АБТ в среднем на 3-е сутки лечения. Переносимость оценивалась по следующим критериям: частота нежелательных явлений, предположительно связанных с исследуемыми режимами АБТ (далее — *нежелательные лекарственные реакции* — НЛР), и частота преждевременного прекращения АБТ в связи с непереносимостью.

Оценка эффективности затрат на лечение взрослых пациентов с ВП пневмококковой этиологии в условиях стационара выполнялась путем построения аналитической модели «дерева решений», отражающей альтернативные режимы терапии. Перспективой анализа являлось общество. Клинико-экономический анализ выполнялся с помощью программы TreeAge Pro Healthcare, 2011 г.

В ходе анализа учитывались:

I. Прямые медицинские затраты на лечение данного эпизода пневмококковой ВП, в том числе:

- затраты на стартовый режим АБТ ВП, включая стоимость АБП и средств введения (растворы для инфузий, инфузионные системы и т. п.);
- затраты на альтернативную АБТ ВП в случае неэффективности стартового режима, включая стоимость препаратов и средств их введения;
- затраты на альтернативную АБТ ВП в случае преждевременного прекращения стартового режима вследствие непереносимости (при наличии достоверных различий в частоте данного события между режимами терапии);
- затраты на терапию НЛР, связанных со стартовой терапией (при наличии достоверных различий в частоте данных событий между режимами терапии);
- затраты на лечение рецидива пневмококковой ВП в условиях российского многопрофильного стационара;

II. Прямые и косвенные немедицинские затраты, в том числе:

- расходы на выплату пособий по временной нетрудоспособности в период первичного эпизода и рецидива ВП;
- потери производительности труда, обусловленные преждевременной смертью пациента, ассоциированной с первичным эпизодом ВП.

Выбор режимов стартовой АБТ был основан на включенных в анализ клинических исследованиях. Выбор режимов альтернативной АБТ и длительность их использования для долечивания пациентов в случае неэффективности стартовой терапии основывался на опросе российских экспертов. Затраты на АБТ (стоимость препаратов и средств их введения) рассчитывали на основании оптовых

цен, представленных в on-line версии базы данных «ФАРМиндекс» (www.pharmindex.ru) по состоянию на июнь 2014 г. При расчете затрат использовалась стоимость оригинальных препаратов. При наличии нескольких предложений дистрибьюторов рассчитывалась средняя стоимость единицы дозирования АБП.

Для определения стоимости лечения одного завершеного случая ВП в условиях стационара были проанализированы тарифные соглашения, представленные на сайтах ряда *территориальных Фондов обязательного медицинского страхования* (ТФОМС) различных Федеральных округов РФ (информация на июнь 2014 г.). В связи с различиями в подходах к финансированию деятельности лечебно-профилактических учреждений в различных регионах РФ (оплата по клинико-профильным/клинико-статистическим группам, с учетом/без учета койко-дней и др.), для оценки затрат на лечение одного эпизода ВП в рамках данного исследования использовалась полная сумма, выплачиваемая ТФОМС на лечение пациента с указанной нозологией, при условии соблюдения заложенного в тариф койко-дня. В качестве базовой была принята стоимость лечения в отделении пульмонологии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (тарифное соглашение ТФОМС по Смоленской области от июня 2014 г.), вариации стоимости были учтены в анализе чувствительности.

Информация о расходах на выплату пособий по временной нетрудоспособности, а также ассоциированных с ВП потерях производительности труда основана на данных официальной статистики за 2012 г., представленных на сайте Федеральной службы государственной статистики РФ (www.gks.ru) и в Единой межведомственной информационно-статистической системе РФ (www.fedstat.ru/indicators/start.do). Расчет потерь производительности труда, обусловленных преждевременной смертью пациентов, выполнялся с использованием метода человеческого капитала на основе недопроизведенного *валового внутреннего продукта* (ВВП). В качестве базового было взято значение показателя на душу населения за 2012 г. с допущением, что ВВП в последующие годы будет аналогичным. При расчете потерь производительности труда для всех лет, следующих за текущим годом, выполнено дисконтирование затрат на 5% в год.

С целью проверки стабильности полученных результатов проводилась серия односторонних и двусторонних анализов чувствительности с вариацией таких показателей, как стоимость суточной дозы альтернативной АБТ пневмококковой ВП,

эффективность стартовых режимов терапии, продолжительность стартовой и альтернативной АБТ, сроки временной нетрудоспособности, стоимость случая завершеного лечения ВП в условиях российского многопрофильного стационара и потери производительности труда, ассоциированные со смертью от пневмококковой ВП.

Для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования использован вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло с объемом симулированной выборки в 100 000 пациентов. Неточность в ключевых параметрах модели была охарактеризована распределениями определенного типа. Величины вероятности были получены в результате бета-распределения, затраты на лечение ВП (стоимость альтернативной АБТ и потенциальные потери производительности труда) — гамма-распределения, параметры которого (α и λ) были рассчитаны путем аппроксимации средних величин для основного сценария и их среднеквадратичных отклонений средствами программы TreeAge Pro Healthcare. Показатели длительности терапии и получения пособия по временной нетрудоспособности были представлены нормальным распределением вокруг средних величин каждого из параметров, исходя из степени их отклонений по данным клинических и наблюдательных исследований, а также экспертной оценки.

В рамках анализа проводилось одновременное изменение всех ключевых параметров модели. Полученные данные по эффективности и затратам использовали для построения графиков рассеяния, отражающих устойчивость модели к неопределенности значений ее параметров, а также сравнительных кривых приемлемости эффективности затрат (cost-effectiveness acceptability curve), отражающих изменение фармакоэкономической привлекательности сравниваемых режимов АБТ при различных значениях порога готовности общества платить (willingness-to-pay)*.

Результаты исследования

Сравнительный анализ клинической эффективности и переносимости исследуемых режимов АБТ

По результатам проведенного поиска выявлено три многоцентровых проспективных клинических исследования, отвечавших всем заданным крите-

риям, в ходе которых в качестве альтернативы ЦФ выступал ЦС (FOCUS 1 / NCT00621504 [33]; FOCUS 2/NCT00509106 [34] и NCT01371838 [38]). Из указанных исследований для клинико-экономического анализа было отобрано два: FOCUS 1 и FOCUS 2, высокое качество которых (оценка по шкале Jadad — 5 баллов) позволило использовать их данные для проведения клинико-экономического анализа. Проект NCT01371838 не вошел в анализ в связи с выраженным этническим отличием исследуемой популяции от российской (азиатские пациенты) и отсутствием данных об эффективности режимов сравнения в субпопуляции больных пневмококковой ВП. Других клинических исследований, соответствовавших заданным критериям поиска, выявлено не было.

По результатам подгруппового анализа у госпитализированных пациентов с ВП пневмококковой этиологии ЦФ в дозе 600 мг каждые 12 ч обладал достоверно более высокой ранней клинической эффективностью по сравнению с ЦС в дозе 1 г каждые 24 ч (73% vs. 56% на 4-е сутки терапии, $p=0,03$) [36, 39]). В связи с сопоставимыми показателями безопасности обоих режимов, в частности: летальность в популяции пациентов с пневмококковой ВП (0% vs. 1,4%, $p>0,05$) и частота развития серьезных НЛР в общей популяции (11,3% vs. 11,7%, $p>0,05$), частота преждевременной отмены стартовой АБТ в общей популяции (4,4% vs. 4,1%, $p>0,05$), данный аспект не учитывался в рамках текущего клинико-экономического анализа [37, 39].

Стратегия клинико-экономического анализа

Исходя из достоверно более высокой ранней эффективности ЦФ в терапии пневмококковой ВП у взрослых госпитализированных пациентов по сравнению с ЦС при сопоставимой безопасности, для оценки совокупных затрат и выбора оптимальной терапевтической стратегии была построена модель на основе «дерева решений» (рис. 1). Модель начиналась с выбора одной из стартовых стратегий лечения ВП в условиях стационара. В случае эффективности стартовой терапии на 4-е сутки лечение продолжалось полным курсом, в случае ранней неэффективности АБТ у 100% пациентов проводилась ее замена на альтернативную длительностью 7 суток (по результатам опроса экспертов). В зависимости от эффективности стартовой терапии у пациентов с различной вероятностью мог произойти летальный исход в период первичной госпитализации, а также рецидив и/или летальный исход в течение первого года после перенесенного эпизода ВП.

* Показатель готовности общества платить отражает сумму, которую общество готово потратить на достижение определенного терапевтического эффекта, в данном случае на 1% прироста ранней клинической эффективности терапии пневмококковой ВП.

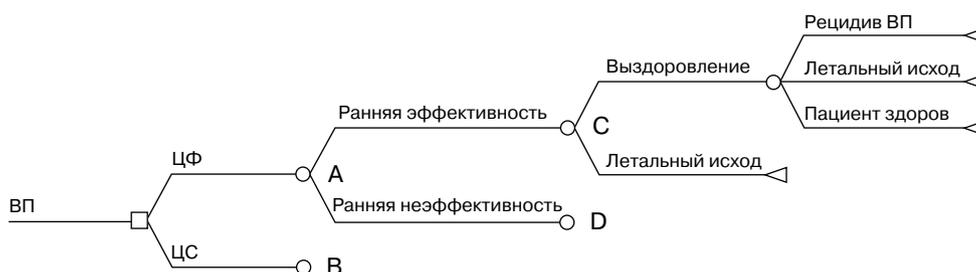


Рис. 1. Модель оценки клинико-экономической эффективности ЦФ в сравнении с ЦС в терапии пациентов с ВП пневмококковой этиологии в условиях стационара (структура ветви «дерева решений» «В» аналогична «А», структура ветви «дерева решений» «D» аналогична «С»).

Таблица 1. Стоимость различных режимов стартовой АБТ ВП, руб.

АБП	Форма выпуска	Режим дозирования	Средняя оптовая стоимость упаковки	Стоимость суточной дозы с учетом средств введения
Цефтаролина фосамил	Порошок 600 мг, фл. 20 мл № 10	600 мг каждые 12 ч	28 641,60	5789,06
Цефтриаксон	Порошок для приготовления раствора для инфузий фл. 1 г № 1	1 г каждые 24 ч	484,38	514,75
		2 г каждые 24 ч		999,13

Таблица 2. Стоимость различных режимов альтернативной АБТ ВП, руб.

АБП	Форма выпуска	Режим дозирования	Средняя оптовая стоимость упаковки	Стоимость суточной дозы с учетом средств введения
Моксифлоксацин	Раствор для инфузий 1,6 мг/мл 250 мл № 1	400 мг каждые 24 ч	2125,74	2125,74
Линезолид	Раствор для инфузий 2 мг/мл 300 мл № 10	600 мг каждые 12 ч	14820,70	2964,14
Цефтаролина фосамил	Порошок 600 мг фл. 20 мл № 10	600 мг каждые 12 ч	28641,60	5789,06
Кларитромицин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг № 1	500 мг каждые 12 ч	555,48	1171,7
Меропенем	Порошок для приготовления раствора для инфузий фл. 500 мг № 10	500 мг каждые 6 ч	6849,69	2861,36
Азитромицин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий фл. 500 мг № 5	500 мг каждые 24 ч	1688,67	368,1
Левифлоксацин	Раствор для инфузий фл. 5 мг/мл 100 мл № 1	500 мг каждые 12 ч	1490,98	2981,96
Имипенем/циластатин	Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг + 500 мг 20 мл № 10	500 мг имипенема каждые 6 ч	5160,80	2185,8

В связи с однотипными расходами на оказание медицинской помощи пациентам с ВП, при оценке прямых затрат на лечение в условиях стационара, вне зависимости от выбранного стартового режима терапии, в рамках модели учитывались

только расходы на АБТ. Дополнительно в расчетах учитывались экономические потери общества, ассоциированные с данным эпизодом ВП: выплаты в связи с временной нетрудоспособностью, стоимость повторной госпитализации при рецидиве ВП

Таблица 3. Стоимость альтернативной АБТ ВП у пациентов, получавших стартовую терапию ЦФ и ЦС

Режим АБТ	Средневзвешенная частота назначения, %	Стоимость суточной дозы с учетом средств введения, руб.
Стартовая терапия ЦФ		
Моксифлоксацин	57,3	2125,74
Левифлоксацин	21,7	2981,96
Имипенем/циластатин	7,5	2185,8
Меропенем	7,5	2861,36
Имипенем/циластатин + азитромицин	1,25	2553,9
Имипенем/циластатин + кларитромицин	1,25	3357,5
Меропенем + азитромицин	1,25	3229,46
Меропенем + кларитромицин	1,25	4033,06
Линезолид	1	2964,14
Средневзвешенная стоимость		2437,99
Стартовая терапия ЦС		
Моксифлоксацин	56,6	2125,74
Левифлоксацин	21,4	2981,96
Имипенем/циластатин	7,5	2185,8
Меропенем	7,5	2861,36
Цефтаролин	2	5789,06
Имипенем/циластатин + азитромицин	1,25	2553,9
Имипенем/циластатин + кларитромицин	1,25	3357,5
Меропенем + азитромицин	1,25	3229,46
Меропенем + кларитромицин	1,25	4033,06
Средневзвешенная стоимость		2500,3

и потери производительности труда от преждевременной смерти лиц трудоспособного возраста.

В рамках клинико-экономического анализа стартовая терапия была представлена режимами дозирования, соответствовавшими таковым в исследованиях FOCUS 1 и FOCUS 2: ЦФ в дозе 600 мг каждые 12 ч и ЦС в дозе 1 г каждые 24 ч. Дополнительно был выполнен анализ для ЦС в дозе 2 г каждые 24 ч, поскольку данный режим широко используется в стационарах РФ при указанной нозологии. Две дозы кларитромицина по 500 мг, полученные отдельными пациентами, участвовавшими в исследовании FOCUS 1 [35], не учитывались в связи с тем, что большинство пациентов с пневмококковой ВП (82 vs. 57) [33, 39] не получали данный препарат, а также в связи с потенциально небольшим вкладом кларитромицина в клинические и экономические показатели терапии.

Стоимость оригинальных АБП, использованных для расчета затрат на стартовую и альтернативную АБТ пневмококковой ВП в условиях стационара, представлена в табл. 1 и 2. При учете прямых затрат на одно введение лекарственного средства к стои-

мости препарата, исходя из режима дозирования, была добавлена стоимость средств введения из расчета 12,37 руб. за 1 инфузионную систему и 18 руб. за флакон (250 мл) 0,9% раствора хлорида натрия («ФАРМИндекс», расценки на июнь 2014 г.).

Перечень препаратов альтернативной терапии и частота их назначения были получены путем опроса экспертов отдельно для каждого из режимов стартовой АБТ. Препараты для альтернативной АБТ, предложенные экспертами, данные о стоимости суточной дозы каждого режима, частота упоминания опций экспертами и средневзвешенная суточная стоимость альтернативной терапии для обоих режимов сравнения приведены в табл. 3.

Поскольку клинические исследования, взятые за основу анализа, являлись краткосрочными проектами, охватывавшими непосредственно эпизод лечения ВП, и включали относительно небольшое количество пациентов, данные об эпидемиологии и ряде исходов ВП, в том числе отсроченных, были получены из наблюдательных исследований. Для оценки вероятности рецидива ВП в течение первого года после выписки из стационара, а также

Таблица 4. Показатели и источники данных для клинико-экономического анализа лечения взрослых госпитализированных пациентов с пневмококковой ВП с позиции общества

Оцениваемый показатель	Значение	Вариации в анализе чувствительности	Параметры вероятностного анализа чувствительности Монте-Карло	Источник данных
Стоимость 1 суток терапии ЦС, руб.	514,75/999,13	-	-	База «ФАРМиндекс», средние оптовые цены на июнь 2014 г.
Стоимость 1 суток терапии ЦФ, руб.	5789,06	-	-	База «ФАРМиндекс», средние оптовые цены на июнь 2014 г.
Длительность стартовой терапии ЦС при ее эффективности, сут	6,6	5-14	Тип распределения – нормальное средняя – 6,6; SD – 1	Исследование FOCUS 1 [33], Исследование FOCUS 2 [34]
Длительность стартовой терапии ЦФ при ее эффективности, сут	6,7	5-14	Тип распределения – нормальное средняя – 6,7; SD – 1	Исследование FOCUS 1 [33], Исследование FOCUS 2 [34]
Вероятность ранней эффективности стартовой терапии ЦФ	0,73	0,62-0,82	Тип распределения – бета $\alpha - 54; \beta - 20$	Исследование FOCUS 1 [33], Исследование FOCUS 2 [34]
Вероятность ранней эффективности стартовой терапии ЦС	0,56	0,45-0,67	Тип распределения – бета $\alpha - 42; \beta - 33$	Исследование FOCUS 1 [33], Исследование FOCUS 2 [34]
Стоимость 1 суток альтернативной терапии при неэффективности стартовой терапии ЦС, руб.	2500,30	2125,74-5789,06	Тип распределения – гамма $\alpha - 15,49; \lambda - 0,0062$ Аппроксимация от средней – 2500,30; SD – 635,20	Экспертная оценка; база «ФАРМиндекс», средние оптовые цены на июнь 2014 г.
Стоимость 1 суток альтернативной терапии при неэффективности стартовой терапии ЦФ, руб.	2437,99	2125,74-4033,06	Тип распределения – гамма $\alpha - 32,13; \lambda - 0,0132$ Аппроксимация от средней – 2437,99; SD – 430,10	Экспертная оценка; база «ФАРМиндекс», средние оптовые цены на июнь 2014 г.
Длительность альтернативной АБТ при неэффективности стартовой, сут	7	5-14	Тип распределения – нормальное Средняя – 7; SD – 1	Экспертная оценка
Размер пособия на одни сутки временной нетрудоспособности, руб.	439,75	-	-	Расчетное значение на основании данных официальной статистики за 2012 г. [45, 46]
Длительность пребывания на больничном листе пациентов с ВП при ранней эффективности стартовой АБТ, сут	11,1	7-14	Тип распределения – нормальное Средняя – 11,1; SD – 8,9	Экспертная оценка; исследование REACH [41]
Длительность пребывания на больничном листе пациентов с ВП в случае смены стартовой АБТ по причине неэффективности, сут	16,1	12-19	Тип распределения – нормальное Средняя – 16,1; SD – 13,1	Экспертная оценка; исследование REACH [41]
Длительность пребывания на больничном листе при повторной госпитализации пациентов с рецидивом ВП, сут	15	-	-	Тарифное соглашение ТФОМС Смоленской области от июня 2014 г.
Тариф стоимости лечения 1 заверенного случая ВП в условиях стационара, руб.	20204,10	15000-78000	-	Тарифное соглашение ТФОМС Смоленской области от июня 2014 г.
Вероятность рецидива ВП в течение 1 года после госпитализации при ранней эффективности стартовой АБТ	0,033	-	Тип распределения – бета $\alpha - 11; \beta - 332$	Исследование REACH [41, 42]
Вероятность рецидива ВП в течение 1 года после госпитализации при ранней неэффективности стартовой АБТ	0,059	-	Тип распределения – бета $\alpha - 15; \beta - 253$	Исследование REACH [41, 42]

Продолжение табл. 4

Потери производительности труда, связанные с 1 летальным исходом от ВП в период госпитализации, руб.	4826095,63	3619571,72–6032619,54	Тип распределения – гамма $\alpha - 16; \lambda - 3,32 \cdot 10^{-6}$ Аппроксимация от средней – 4826095,63; SD – 1206523,91 ($\pm 25\%$)	Расчетное значение на основании данных официальной статистики за 2012 г. [45, 46]
Вероятность летального исхода у пациентов при ранней эффективности стартовой АБТ	0,033	–	–	Oster G. и соавт. [43]
Вероятность летального исхода у пациентов при ранней неэффективности стартовой АБТ	0,085	–	–	Oster G. и соавт. [43]
Потери производительности труда, связанные с 1 летальным исходом от ВП в течение последующего года, руб.	4389000,14	3291750,1–5486250,18	Тип распределения – гамма $\alpha - 16; \lambda - 3,65 \cdot 10^{-6}$ Аппроксимация от средней – 4389000,14; SD – 1097250,04 ($\pm 25\%$)	Расчетное значение на основании данных официальной статистики за 2012 г. [45, 46]
Вероятность летального исхода, связанного с пневмококковой ВП, в течение 1 года после госпитализации	0,069	–	Тип распределения – бета $\alpha - 37; \beta - 537$	Adamuz J. и соавт. [7]
Готовность общества платить за пророст ранней эффективности стартовой АБТ ВП на 1%, руб.	435	150–1000	–	Экспертная оценка

длительности пребывания на больничном листе пациентов с ВП при различной эффективности стартовой АБТ (по результатам опроса экспертов приравнена к длительности госпитализации) были использованы данные наблюдательного когортного исследования REACH [41, 42]; для оценки уровня летальности при ВП в условиях стационара при различной эффективности стартовой АБТ – результаты ретроспективного когортного исследования G. Oster и соавт. [43]; для оценки летальности в течение первого года после выписки из стационара после эпизода пневмококковой ВП – исследования J. Adamuz и соавт. [7].

При оценке затрат, ассоциированных с рецидивом инфекции, использовался тариф системы *обязательного медицинского страхования* (ОМС) на лечение одного завершеного случая ВП в условиях многопрофильного стационара. Размер выплаты за одни сутки временной нетрудоспособности был получен путем деления общей суммы расходов на выплату пособий по временной нетрудоспособности за счет средств консолидированного бюджета РФ и государственных внебюджетных фондов в 2012 г. (148 599 млн рублей) [44] на зарегистрированное в этом же году число дней временной нетрудоспособности (337 919 946 дней) [45].

Расчет потерь производительности труда, обусловленных преждевременной смертью пациентов, выполнялся с использованием метода человеческого капитала на основе недопроизведенного ВВП. В качестве базового было взято значение показателя ВВП на душу населения за 2012 г. (437 104 руб.) [46] с допущением, что ВВП в последующие годы будет аналогичным. Экономические потери от преждевременной смерти пациентов были оценены отдельно для пациентов, погибших от первичного эпизода инфекции (в течение госпитализации), и для пациентов, летальный исход у которых наступил в течение одного года после перенесенного эпизода пневмококковой ВП, однако был расценен как связанный с данным заболеванием. При расчете потерь производительности труда для всех лет, следующих за текущим годом, выполнено дисконтирование затрат на 5% в год.

Количество потерянных лет трудовой активности рассчитывалось для лиц трудоспособного возраста (для мужчин 16–59 лет, для женщин – 16–54 лет [47]), исходя из возрастного и полового состава российской популяции по состоянию на 2012 г. за вычетом доли безработных, зарегистрированных в том же году [48, 49]. На полученную условную популяцию работающих лиц, в связи с отсутствием отечественных данных, были экстраполированы показатели заболеваемости пневмококковой

ВП по результатам наблюдательного исследования, выполненного в Испании (мужчины в возрасте 15–44 лет — 1,07/10 000 человеко-лет, мужчины в возрасте 45–64 лет — 2,02/10 000 человеко-лет, женщины в возрасте 15–44 лет — 0,86/10 000 человеко-лет, женщины в возрасте 45–64 лет — 1,37/10 000 человеко-лет) [50].

Было рассчитано потенциальное количество работающих лиц обоего пола в РФ, заболевших пневмококковой ВП в течение 2012 г., для возрастных групп диапазона трудоспособного возраста с шагом в 1 год, а также вклад каждой возрастной группы в структуру заболеваемости указанной нозологической формой. В возрастных группах с учетом половой принадлежности определено потенциальное количество лет потерянной трудовой активности в случае наступления летального исхода от пневмококковой ВП, как в момент лечения первичного эпизода, так и в течение последующего года, определены ассоциированные затраты и рассчитаны средневзвешенные показатели недопроизведенного ВВП для обоих упомянутых исходов.

Все показатели, использованные в процессе моделирования, их допустимые вариации в анализе чувствительности, а также параметры вероятностного анализа чувствительности Монте-Карло представлены в табл. 4. В ходе выполненного нами опроса экспертов порог готовности общества платить за прирост единицы ранней эффективности терапии пневмококковой ВП (1%) составил в среднем 435 руб. (с колебаниями в пределах 150–1000 рублей).

Сравнительный клинико-экономический анализ исследуемых режимов АБТ

При расчете затрат на лечение взрослого госпитализированного пациента с пневмококковой ВП ЦФ в сравнении ЦС с позиции общества суммарные затраты при стартовой терапии ЦС в дозе 1 г / 2 г в сутки превышали таковые для ЦФ (572 719,08 руб. / 575 361,86 руб. vs. 560 998,95 руб. соответственно), что, с учетом превосходящей эффективности ЦФ, позволяет считать данную стратегию абсолютно доминирующей. Потери ранней эффективности при использовании ЦС в качестве стартовой терапии пневмококковой ВП составили 17%, экономические потери общества — 11 720,13 руб. / 14 362,91 руб., что эквивалентно 689,41 руб. / 844,88 руб. соответственно на каждый 1% ранней эффективности.

Исходя из рассчитанной суточной стоимости ЦС в дозе 1 г / 2 г каждые 24 ч (514,75 руб. / 999,13 руб.), затраты на стратегию стартовой тера-

пии ЦФ превысят таковые для ЦС при стоимости суточной дозы препарата более 7751,90 руб. / 8194,50 руб. соответственно, что, с учетом порога готовности общества платить 435 руб., превращает ЦФ в менее привлекательную стратегию по сравнению с альтернативной при стоимости суточной дозы препарата более 8990,39 руб. / 9432,99 руб. соответственно. В то же время при рассчитанной стоимости суточной дозы ЦФ (5789,06 руб.) стратегия стартовой терапии ЦС остается менее привлекательной при любых вариациях стоимости суточной дозы препарата.

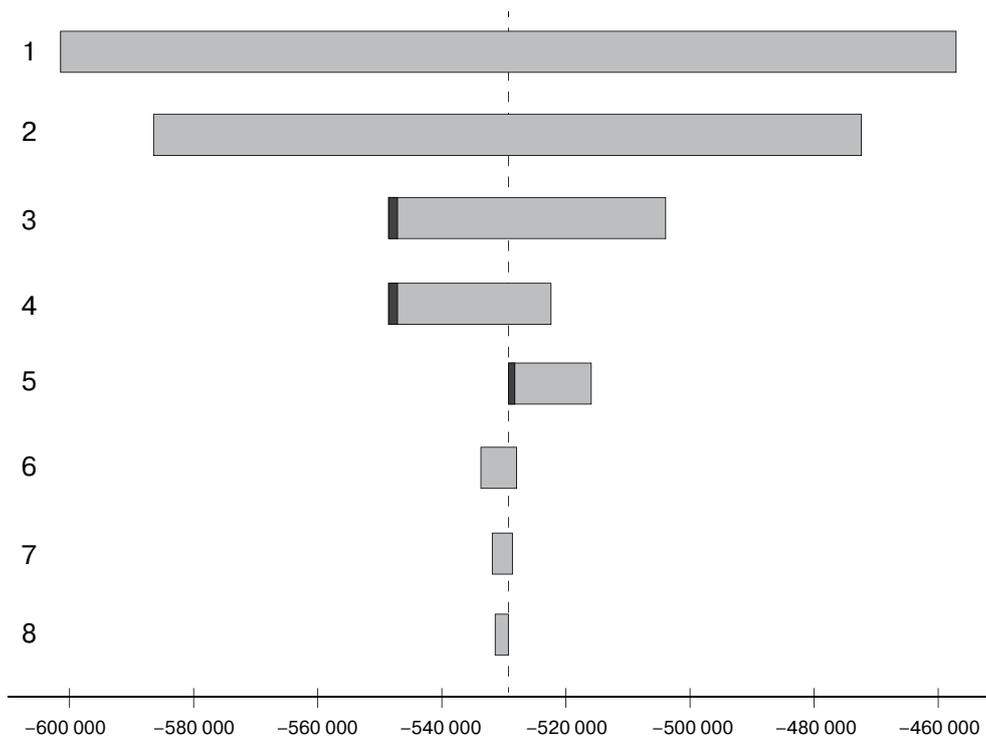
Анализ чувствительности

Выполненная серия односторонних, а также ряд двусторонних анализов чувствительности продемонстрировали влияние на результаты расчетов и конечные выводы (выбор доминирующей стратегии) таких показателей, как ранняя эффективность препаратов сравнения (ЦФ и ЦС) и длительность стартовой терапии ЦФ (рис. 2). В частности, затраты, ассоциированные с лечением пневмококковой ВП ЦФ в сравнении с ЦС в дозе 1 г / 2 г в сутки, становились сопоставимыми при одностороннем снижении ранней эффективности стартовой терапии ЦФ до 68% / 67% или при повышении ранней эффективности терапии ЦС до 61% / 62% соответственно. С учетом порога готовности общества платить 435 руб., потеря стратегией стартовой терапии ЦФ рентабельности наступала при снижении ранней эффективности препарата до 66% / 65% или при повышении эффективности альтернативного режима до 62% / 63% соответственно.

Затраты, ассоциированные в рамках модели с лечением пневмококковой ВП, также становились сопоставимыми при одностороннем увеличении длительности стартовой терапии ЦФ до 9,5 / 10,1 сут, что, с учетом установленного порога готовности общества платить, означало потерю стратегией рентабельности при длительности терапии более 11,2 / 11,8 сут. Поскольку длительность терапии ЦС при этом не должна превышать 6,6 сут, реализация подобного сценария в клинической практике представляется маловероятной.

Хотя модель была в некоторой степени чувствительна к изменению таких показателей, как длительность стартовой терапии ЦС, длительность альтернативной АБТ и размер потерь производительности труда, ассоциированных с летальностью в период госпитализации, их вариации в допустимых пределах не сопровождались изменением результатов и выводов основного сценария.

Для оценки влияния неточности параметров, использованных при моделировании, был



№	Оцениваемые показатели	Пределы вариаций	Оценка влияния на результат
1	Потери производительности труда, связанные с 1 летальным исходом от ВП в течение последующего года, руб.	3291750,1–5486250,18	ЦФ остается предпочтительной стратегией
2	Потери производительности труда, связанные с 1 летальным исходом от ВП в период госпитализации, руб.	3619571,72–6032619,54	ЦФ остается предпочтительной стратегией
3	Вероятность ранней эффективности стартовой терапии ЦФ, %	62–82	ЦС становится предпочтительной стратегией при значении показателя $\leq 68\%$ / $67\%^*$
4	Длительность стартовой терапии ЦФ при ее эффективности, сут	5–14	ЦС становится предпочтительной стратегией при значении показателя $\geq 9,5$ / $10,1$ сут [*]
5	Вероятность ранней эффективности стартовой терапии ЦС, %	45–67	ЦС становится предпочтительной стратегией при значении показателя $\geq 61\%$ / $62\%^*$
6	Длительность альтернативной АБТ при неэффективности стартовой, сут	5–14	ЦФ остается предпочтительной стратегией
7	Стоимость 1 суток альтернативной терапии при неэффективности стартовой терапии ЦФ, руб.	2125,74–4033,06	ЦФ остается предпочтительной стратегией
8	Тариф стоимости лечения 1 законченного случая ВП в условиях стационара, руб.	15000–78000	ЦФ остается предпочтительной стратегией

Примечание. * для ЦС в дозе 1 г / 2 г каждые 24 ч.

Рис. 2. Диапазон прогнозируемой чистой денежной выгоды при последовательной вариации значений переменных модели в допустимых пределах в рамках одностороннего анализа чувствительности (диаграмма торнадо, данные приведены для наиболее значимых показателей).

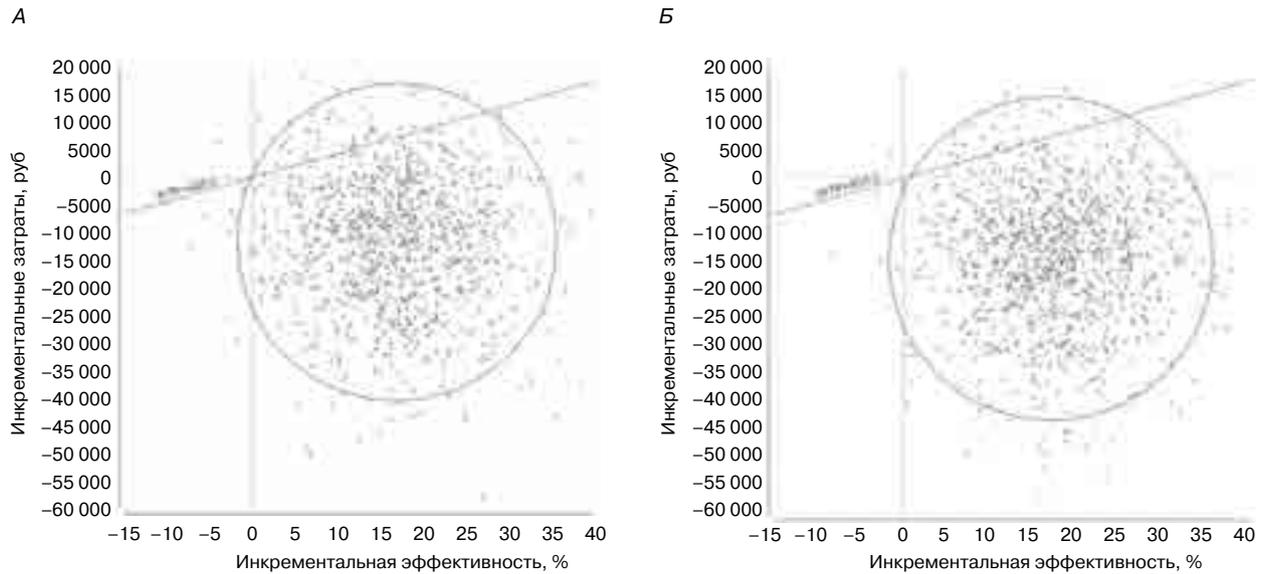


Рис. 3. Распределение точек «затраты-эффективность» (1000 случайным образом отобранных симуляций) относительно порога готовности общества платить по результатам вероятностного анализа чувствительности Монте-Карло при терапии ВП пневмококковой этиологии в условиях стационара ЦФ в дозе 600 мг каждые 12 ч в сравнении с ЦС в дозе 1 г каждые 24 ч (А) или 2 г каждые 24 ч (Б).

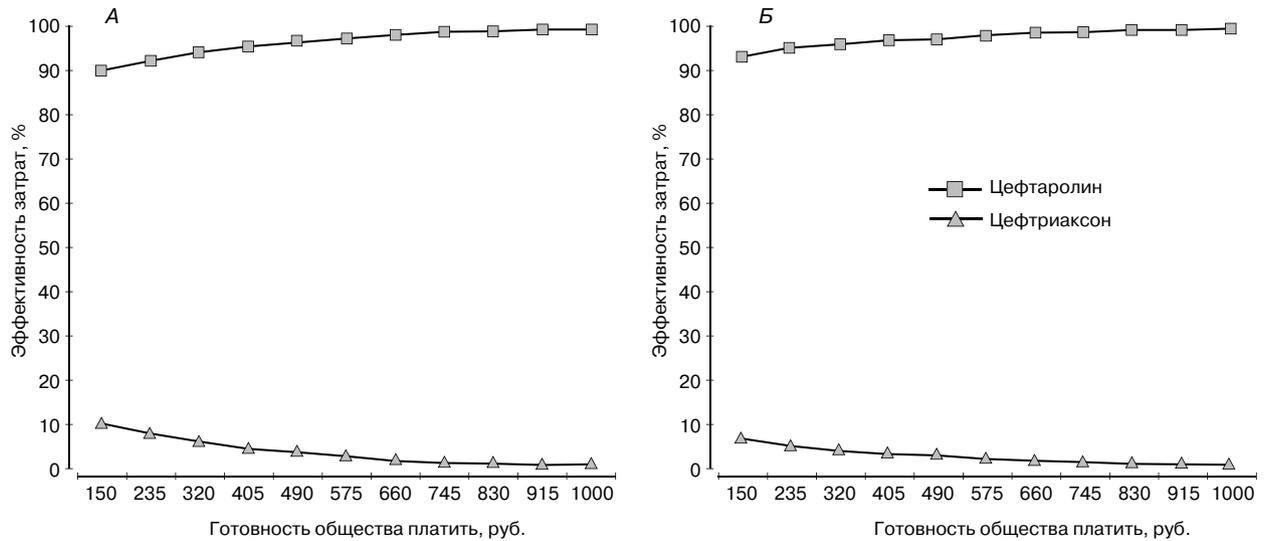


Рис. 4. Кривые приемлемости эффективности затрат при терапии ВП пневмококковой этиологии в условиях стационара ЦФ в дозе 600 мг каждые 12 ч в сравнении с ЦС в дозе 1 г каждые 24 ч (А) или 2 г каждые 24 ч (Б).

выполнен вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло, результаты которого в целом подтвердили выводы основного анализа. С учетом порога готовности общества платить 435 руб., ЦФ являлся предпочтительной стратегией стартовой терапии ВП взрослых госпитализированных пациентов с пневмококковой ВП в сравнении с ЦС в дозе 1 г / 2 г в сутки в 95,1% / 97,3% (рис. 3). Необходимо отметить, что стратегия стартовой терапии ЦФ оставалась экономически более целе-

сообразной в пределах всего диапазона порога готовности общества платить, определенного опросом экспертов (150–1000 руб.), причем с возрастанием указанного порога привлекательность данной стратегии увеличивалась, а стратегии стартовой терапии ЦС уменьшалась (рис. 4).

Обсуждение результатов

ВП является актуальной медицинской и социально-экономической проблемой во всем мире

в связи с высокой заболеваемостью и существенными затратами на оказание медицинской помощи, особенно у пациентов, нуждающихся в госпитализации [4, 6, 15]. При этом адекватная стартовая АБТ ВП способствует минимизации потерь, как на уровне системы здравоохранения, так и общества в целом [6, 27].

При выборе АБП для эмпирической терапии ВП ключевая роль отводится спектру потенциальных возбудителей и их чувствительности к АБП, которые зарегистрированы по данному показанию [17, 51]. Неблагоприятное влияние антибиотикорезистентности на прогноз убедительно продемонстрировано в ходе метаанализа данных 3430 пациентов с пневмококковой ВП, выявившего возрастание риска летального исхода при нечувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину (относительный риск – 1,29, 95% доверительный интервал 1,04–1,59) [52].

Тенденции текущего роста резистентности *S. pneumoniae* к группам АБП, традиционно используемым при ВП, диктуют необходимость поиска и оценки перспектив применения новых терапевтических альтернатив. К их числу относится ЦФ, высокая активность которого в отношении штаммов *S. pneumoniae*, в том числе устойчивых к аминопенициллинам, цефалоспорином III поколения, макролидам и фторхинолонам [28, 29], является ключевым преимуществом препарата в лечении пациентов с пневмококковой ВП, нуждающихся в парентеральной АБТ.

На основании продемонстрированных в клинических исследованиях высокой эффективности и благоприятного профиля переносимости ЦФ в 2012 г. зарегистрирован для применения на территории РФ в лечении ВП у взрослых пациентов в режиме 600 мг каждые 12 ч внутривенно, а также включен в национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой ВП [51]. Необходимо отметить, что в настоящее время накоплено достаточно информации об использовании препарата в реальной клинической практике, в том числе при указанной нозологии. В ходе проекта CAPTURE (Clinical Assessment Program and Teflaro Utilization Registry) была показана высокая клиническая эффективность ЦФ в лечении ВП как в отделениях общего профиля (87%), так и в ОРИТ (72%). При этом в 84% случаев препарат назначался в качестве второй линии терапии при неэффективности других цефалоспоринов (43%), фторхинолонов (38%) и гликопептидов (37%) [53, 54].

Представленные данные убедительно демонстрируют возможность использования ЦФ у пациентов с ВП в реальной клинической практике,

в том числе в случае неэффективности АБП других групп. При этом, выявленная в сравнительных клинических исследованиях высокая ранняя эффективность ЦФ у пациентов с культурально подтвержденной пневмококковой ВП [39] позволяет рассчитывать на более быстрое достижение клинической стабильности и, следовательно, сокращение периода пребывания пациентов в стационаре, улучшение отдаленного прогноза, а также уменьшение сопутствующих затрат. Последнее является немаловажным, поскольку стоимость фармакотерапии ЦФ превышает таковую для альтернативных АБП, в том числе ЦС (по нашим расчетам, 5789,06 руб. за сутки фармакотерапии ЦФ vs. 514,75–999,13 руб. за сутки терапии ЦС с учетом допустимых вариаций дозирования).

В то же время очевидно, что положительное влияние на исход терапии способствует повышению ее экономической эффективности, поэтому при тяжелых и жизнеугрожающих инфекциях, а также в условиях роста микробной резистентности, использование заведомо более эффективных, хотя и более затратных стратегий может оказаться, в конечном итоге, рентабельным.

Так, несмотря на более высокую стоимость фармакотерапии, использование моксифлоксацина в качестве стартового режима у госпитализированных пациентов с ВП во Франции оказалось экономически оправданным в сравнении с комбинацией амоксицилина/клавуланата с кларитромицином в силу меньших суммарных затрат на оказание медицинской помощи, преимущественно за счет сокращения длительности госпитализации [55]. В ряде публикаций была продемонстрирована более высокая затратная эффективность линезолида в сравнении с ванкомицином и тейкопланином в лечении пациентов с инфекциями различной локализации, вызванными метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), несмотря на более высокую стоимость препарата [56–58].

Еще одним потенциальным фактором сокращения затрат могут являться отсроченные результаты терапии. В частности, в ходе проекта, выполненного американскими исследователями на основе анализа 11018 эпизодов MRSA-инфекции, использование линезолида сопровождалось значимым снижением затрат за счет более редких повторных госпитализаций по сравнению с ванкомицином (26,1% vs. 33,4%) [59].

Российских исследований по оценке затратной эффективности ЦФ в терапии ВП не выполнялось, однако американскими коллегами было продемонстрировано отсутствие негативного влияния на

бюджет включения ЦФ в формуляр лечебно-профилактического учреждения в США для использования при указанной нозологии, поскольку расчетная стоимость лечения пациента с ВП при применении ЦФ оказалась на 1102 доллара ниже по сравнению с таковой при использовании ЦС [60].

Однако результаты зарубежных клинико-экономических исследований не представляется возможным экстраполировать на российское здравоохранение в связи с различными подходами к оказанию медицинской помощи и возмещению расходов на нее, что определяет потребность в проведении российских исследований с учетом национальных социально-экономических особенностей.

Нам представлялось актуальным оценить рентабельность применения ЦФ в сравнении с ЦС в терапии пациентов с ВП пневмококковой этиологии у госпитализированных пациентов и обоснованность более высоких затрат на фармакотерапию у данной категории пациентов с учетом более высокой эффективности препарата. При этом в связи с высоким социальным бременем ВП мы сочли целесообразным проводить оценку с позиции общества, чтобы максимально полно оценить все экономические аспекты, связанные с применением ЦФ в терапии указанного заболевания.

Таким образом, в данной публикации представлены результаты первого российского проекта по оценке клинико-экономической эффективности ЦФ в терапии взрослых госпитализированных пациентов с ВП пневмококковой этиологии с учетом позиции общества. В основу исследования была положена модель, отражающая стандартную тактику ведения пациентов с указанной нозологией в условиях российского многопрофильного стационара, а также их дальнейшую судьбу в течение года с момента возникновения эпизода инфекции с учетом известных вероятностей рецидива заболевания, а также непосредственной и отсроченной атрибутивной летальности. С целью максимального приближения модели к объективной ситуации предпочтение в ходе анализа отдавалось российским эпидемиологическим, демографическим и макроэкономическим данным, которые дополнялись сведениями из международных источников при отсутствии отечественных и только для показателей, отличия которых от российских не носят фундаментального характера. В последнем случае, для получения информации, проводился опрос экспертов.

Еще одним шагом, приближающим результаты модели к реальной клинической практике, стал выбор раннего клинического ответа на терапию в качестве показателя эффективности режимов

сравнения. В рамках клинических исследований III фазы, результаты которых были положены в основу модели, оценка финальной эффективности проводилась на 8–15-е сутки с момента начала терапии, причем отсутствие положительного клинического ответа на 4-е сутки не являлось основанием для смены режима [33–35]. В то же время в медицинской практике отсутствие клинической эффективности через 48–72 ч с момента начала лечения у госпитализированных пациентов с ВП в абсолютном большинстве случаев ведет к замене АБП. Таким образом, ранний ответ на терапию является фактором, оказывающим существенное влияние на тактику ведения пациента. Кроме того, достоверно показано, что смена режима стартовой АБТ по причине неэффективности ассоциирована с ухудшением прогноза и ростом потребляемых ресурсов, в том числе за счет увеличения сроков госпитализации (в среднем на 5 суток), включая удлинение пребывания в ОРИТ (в среднем на 2,7 суток) [41]. Более того, независимо от дальнейшей тактики ведения пациента с ВП, отсутствие положительного клинического ответа через 72 ч с момента начала стартовой АБТ сопровождается значимым возрастанием риска наступления летального исхода (8,5% vs. 3,3%) [22], рецидива инфекции (5,9% vs. 3,3%) и удлинением периода госпитализации (в среднем на 6,2 сут), в том числе за счет пребывания в ОРИТ (в среднем на 4,2 сут) [42].

В ходе выполненного нами исследования при оценке потенциальных преимуществ и затрат, с учетом позиции общества, стратегия стартовой терапии ЦФ продемонстрировала более высокую клинико-экономическую целесообразность по сравнению с альтернативной, несмотря на значимо более высокую стоимость стартового режима АБТ. Причиной тому, в наибольшей степени, является негативное экономическое влияние на общество преждевременной летальности его трудоспособных членов. Поскольку, в силу более высокой эффективности, стратегия ЦФ позволяла улучшить прогноз у пациентов и таким образом снизить летальность, суммарные экономические затраты, сопряженные с использованием данной стратегии, оказались менее выраженными. Необходимо подчеркнуть, что упомянутые затраты (неполученный ВВП) не носят характера объективных выплат и, по сути, являются упущенными возможностями по получению потенциальной выгоды.

С целью учета объективных вариаций, а также неопределенности значений ряда показателей, использованных при моделировании, нами был

предпринят детерминистический одно- и двусторонний анализ чувствительности с последовательной и попарной вариацией значений переменных, а также вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло, в ходе которого проводилось одновременное изменение всех показателей модели в пределах потенциальной неопределенности.

В ходе детерминистического анализа чувствительности было выявлено изменение предпочтительной стратегии лечения при вариации ранней эффективности препаратов сравнения (снижение до 65–66% для ЦФ или повышение до 62–63% для ЦС), а также длительности стартовой терапии ЦФ (возрастание до 11,2–11,8 сут). Необходимо отметить, что при сохранении текущей тенденции развития ситуации с устойчивостью *S. pneumoniae* к ЦС, ожидать столь выраженного прироста клинической эффективности данного препарата не приходится. Снижение эффективности ЦФ потенциально возможно при значимом росте устойчивости к препарату, однако предпосылок к такому развитию ситуации пока нет. Кроме того, повышение устойчивости *S. pneumoniae* к ЦФ будет происходить на фоне роста устойчивости микроорганизма к другим цефалоспорином, в том числе ЦС, что изменит соотношение показателей эффективности, при котором для указанных терапевтических опций достигается паритет рентабельности.

В ходе вероятностного анализа чувствительности на симулированной когорте из 100 000 пациентов была показана высокая устойчивость модели к потенциальной неопределенности значений ее переменных. Доминирующий характер стратегии использования ЦФ в качестве стартовой терапии пациентов с пневмококковой ВП нашел подтверждение в 95–97% симуляций. При этом, в 83–88,6% доминирование являлось абсолютным, то есть при более высокой эффективности совокупные затраты в случае применения ЦФ в качестве стартовой терапии оказывались меньше, чем таковые для альтернативной стратегии.

Немаловажным представляется тот факт, что помимо экономических последствий для общества, которые мы старались максимально полно учесть при проведении анализа, заболеваемость и летальность при ВП сопровождается выраженными нематериальными потерями (страдания пациентов и членов их семей), оценить которые в экономическом эквиваленте не представляется возможным. В связи с этим, более высокая эффективность ЦФ, обуславливающая более благоприятный прогноз при его использовании, является неучтенным, но потенциально существенным преимуществом препарата, так как позволяет минимизировать немате-

риальный ущерб для общества в лице его отдельных членов.

Необходимо отметить, что расчет прямых и косвенных затрат на лечение ВП в рамках подобных клинико-экономических исследований имеет определенные ограничения, к числу которых следует отнести особенности методологии оценки затрат, в том числе невозможность в полной мере оценить все последствия для общества, ассоциированные с заболеваемостью и летальностью. В частности, учет затрат на медицинскую помощь в рамках нашей работы, в связи с отсутствием альтернативной информации, проводился на основе размера возмещения системой ОМС без учета реального объема потраченных ресурсов. Подобный подход может приводить к погрешностям в оценке реальных затрат, но в то же время более точно отражает расходы общества на лечение пациентов с указанной нозологией. Кроме того, наличие региональных различий в подходах к компенсации системой ОМС оказанных медицинских услуг (разделение заболеваний по клинико-статистическим / клинико-профильным группам, вариации в подходах к оплате при отклонении от рекомендованного койко-дня) не позволяет найти единую сумму, отражающую затраты на лечение пациентов с ВП в стационарах нашей страны. Метод человеческого капитала, использованный для оценки потенциальных экономических потерь общества, также является обобщенным подходом и базируется на допущении о стабильном состоянии экономики страны и уровня занятости населения, а также о востребованности каждого лица трудоспособного возраста на рынке труда.

Другой значимой проблемой является ограниченный характер отечественных данных об эпидемиологии, этиологии, непосредственных и отсроченных исходах ВП, что потребовало использования при моделировании информации зарубежных источников, а в ряде случаев экспертной оценки. Все вышеуказанное вносит в расчеты некоторую степень неопределенности, выраженность и значимость которой была оценена нами в рамках анализа чувствительности. Тот факт, что в абсолютном большинстве случаев вариация ключевых переменных не сопровождалась изменением результатов, подтверждает стабильность и достоверность использованной модели. Однако необходимо отметить, что данный анализ был выполнен в определенный промежуток времени для фиксированных демографических, статистических и экономических показателей и его результаты являются достоверными в той степени, в которой заложенные в модель показатели отвечают реальной ситуации.

Заключение

Выполненный нами сравнительный клинико-экономический анализ у взрослых госпитализированных пациентов с пневмококковой ВП показал, что использование стратегии стартовой терапии ЦФ в дозе 600 мг каждые 24 ч является более

целесообразным с позиции общества в сравнении с использованием стратегии стартовой терапии ЦС в дозе 1 г / 2 г каждые 24 ч в связи с меньшими суммарными затратами (на 11720,13 руб. / 14362,91 руб. соответственно) при превосходящей клинической эффективности.

Литература

1. Fauci A.S., Morens D.M. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med* 2012; 366:454-61.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-128.
3. Гучев И.А., Синопальников А.И. Современные руководства по ведению внебольничной пневмонии у взрослых: путь к единому стандарту. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(4):305-21.
4. Статистические материалы «Заболееваемость взрослого населения России в 2012 году». М.: 2013. Available from: www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012.
5. Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M. Jr., Hackman B.A., Salstrom S.J., Lipman H.B., et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. *The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. Arch Intern Med* 1997; 157(15):1709-18.
6. Синопальников А.И. Бактериальная пневмония. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. Том 1. с. 474-509.
7. Adamuz J., Viasus D., Jiménez-Martínez E., Isla P., Garcia-Vidal C., Dorca J., et al. Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *J Infect* 2014; 68(6):534-41.
8. Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W., Shay D.K., Yu O., Hanson C.A., et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1642-50.
9. Agency for Healthcare Research and Quality. Pneumonia is the most common reason for hospitalization. *Research archives*. 2008; 337:25.
10. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., Hill A.T., Jamieson C., Le Jeune I., et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64: iii1-iii55.
11. 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.
12. Baltolome M., Almirall J., Morera J., Pera G., Ortún V., Bassa J., et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 23:610-6.
13. Reyes S., Martinez R., Valles J.M., Cases E., Menendez R. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31:1061-7.
14. Colice G., Morley M., Asche C., Birnbaum H.G. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest* 2004; 125:2140-5.
15. 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.
16. Рачина С.А. Фармакоэпидемиологические, фармако-экономические и фармакотерапевтические подходы к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в стационаре. Дисс. докт. мед. наук. Смоленск; 2010.
17. 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. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести»; 2010.
18. Sanz H.F., Blanquer O.J. Microbiology and risk factors for community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33:220-31.
19. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ; 2010.
20. Jones R.N., Jacobs M.R., Sader H.S. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:197-204.
21. Ferech M., Coenen S., Malhotra-Kumar S., Dvorakova K., Hendrickx E., Suetens C., et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(2):401-7.
22. Jenkins S.G., Brown S.D., Farrell D.J. Trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 11:7-11.
23. Perez-Trallero E., Martin-Yerrero J.E., Mazon A., Garcia-Delafuente C., Robles P., Iriarte V., et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 54:2953-9.
24. Inoue M., Farrell D.J., Kaneko K., Akizawa K., Fujita S., Kaku M., et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-5 (1999-2004). *Microb Drug Resist* 2008; 14:109-17.

25. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В., группа исследователей проекта «ПеГАС». Динамика резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 г. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12:329-41.
26. Отчет по проекту ЦЕРБЕРУС. Смоленск: НИИАХ; 2014.
27. Lode H.M. Managing community-acquired pneumonia: a European perspective. Respir Med 2007; 101(9):1864-73.
28. Fenoil A., Aguilar L., Robiedo O., Gimenez M.J., Granizo J.J., Biek D., et al. *In vitro* activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:4209-10.
29. McGee L., Biek D., Ge Y., Klugman M., du Plessis M., Smith A.M., et al. *In vitro* evaluation of antimicrobial activity of ceftaroline against cephalosporin resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:552-6.
30. Biek D., Critchley I.A., Riccobene T.A., Thye D.A. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. J Antimicrob Chemother 2010; 65(Suppl 4): iv9-16.
31. Pfaller M.A., Farrell D.J., Sader H.S., Jones RN. AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2008-2010): trends in resistance patterns among *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States. Clin Infect Dis 2012; 55: S187-93.
32. Farrell D.J., Castanheira M., Mendes R.E., Sader H.S., Jones R.N. *In vitro* activity of ceftaroline against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: a review of published studies and the AWARE Surveillance Program (2008-2010). Clin Infect Dis. 2012; 55: S206-14.
33. File T.M. Jr., Low D.E., Eckburg P.B., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66(Suppl 3): iii19-32.
34. Low D.E., File T.M. Jr., Eckburg P.B., Talbot G.H., David Friedland H., Lee J., et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66(Suppl 3): iii33-44.
35. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51:1395-405.
36. Eckburg P.B., Friedland H.D., Llorens L., Smith A., Witherell G.W., Laudano J.B., et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. Infect Dis Clin Pract 2012; 20(4):254-60.
37. Rank D.R., Friedland H.D., Laudano J.B. Integrated safety summary of focus 1 and focus 2 trials: phase iii randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66(Suppl 3): iii53-9.
38. Zhong N., Sun T., D'Souza G., Lee S.H., Nguyen H.L., Chiang C. — H., et al. Ceftaroline fosamil 600 mg every 12 hours is superior to ceftriaxone 2g every 24 hours for Asian patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP): a randomised trial. Proceedings of 24th ECCMID; 2014 May 10-13; Barcelona, Spain; O155.
39. Shorr A.F., Kollef M., Eckburg P.B., Llorens L., Friedland H.D. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: insights from two randomized trials. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease; 2013:75; 298-303.
40. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J., Gavaghan D.J., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17:1-12.
41. Ostermann H., Garau J., Medina J., Pascual E., McBride K., Blasi F., REACH study group. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study. BMC Pulm Med 2014; 14:36.
42. Blasi F., Ostermann H., Racketa J., Medina J., McBride K., Garau J., et al. Early versus later response to treatment in patients with community-acquired pneumonia: analysis of the REACH study. Respir Res 2014; 15:6.
43. Oster G., Berger A., Edelsberg J., Weber D.J. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. J Med Econ 2013; 16(6):809-19.
44. Расходы на выплату пособий и социальную помощь. Федеральная служба государственной статистики РФ. Available from: www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/IssWWW.exe/Stg/d1/06-16.htm
45. Число дней временной нетрудоспособности. Единая межведомственная информационно-статистическая система. Available from: www.fedstat.ru/indicator/data.do?id=41691&referrerType=0&referrerId=946901
46. Федеральная служба государственной статистики РФ. Available from: www.gks.ru
47. Пенсионный фонд РФ. Available from: www.pfrf.ru/labor_old_age_pension
48. Бюллетень «Численность населения РФ по полу и возрасту на 1 января 2012 г», Федеральная служба государственной статистики РФ. Available from: www.gks.ru/bgd/regl/B12_111/Main.htm
49. Сборник «Труд и занятость в России, 2013 г». Федеральная служба государственной статистики РФ. Available from: www.gks.ru/bgd/regl/b13_36/Main.htm
50. Gutiérrez F., Masiá M., Mirete C., Soldán B., Rodríguez J.C., Padilla S., et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-

- acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 2006; 53(3):166-74.
51. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести»; 2014.
 52. Tleyjeh I. M., Tlaygeh H. M., Hejal R., Montori V. M., Baddour L. M. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42(6):788-97.
 53. Guervil D., Kaye K., Hassoun A., Cole P., Huang X., Friedland H. D. Ceftaroline fosamil for treatment of community-acquired pneumonia as first versus second-line therapy: capture study experience. Proceedings of 24th ECCMID; 2014 May 10-13; Barcelona, Spain; eP426.
 54. Maggiore C., Vazquez J., Guervil D., Kaye K., Cannon C., Jandourek A., et al. Ceftaroline fosamil for treatment of community-acquired pneumonia in the intensive care unit: capture study experience. Proceedings of 24th ECCMID; 2014 May 10-13; Barcelona, Spain; eP427.
 55. Drummond M. F., Becker D. L., Hux M., Chancellor J. V., Duprat-Lomon I., Kubin R., et al. An economic evaluation of sequential i.v./p.o. moxifloxacin therapy compared to i.v./p.o. co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124(2):526-35.
 56. Grau S., Rubio-Terrés C. Pharmacoeconomics of linezolid. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(6):987-1000.
 57. Shorr A. F., Susla G. M., Kollef M. H. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. *Crit Care Med* 2004; 32(1):137-43.
 58. Schürmann D., Sorensen S. V., De Cock E., Duttagupta S., Resch A. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalised patients with complicated skin and soft-tissue infections in Germany. *Eur J Health Econ* 2009; 10(1):65-79.
 59. Mullins C. D., Hsu V. D., Shorr A., Cooke C. E., Shalbaya A., Perencevich E. N. Linezolid versus vancomycin health and economic outcomes: a retrospective database study of 11,018 infection-related hospitalisation treatment episodes. Proceedings of 19th ECCMID; 2009 May 16-19; Helsinki, Finland; P-778.
 60. Huang X. Y., Lodise T., Friedland D., Beresford E. J. The economic impact of adding ceftaroline fosamil to hospital formulary for community acquired bacterial pneumonia: a hospital budget impact analysis in the United States. *Value in Health* 2012; 15:a238.