

## Перспективы включения тедизолида в формуляр российского многопрофильного стационара для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей

Ю.А. Белькова<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>2</sup>, Р.С. Козлов<sup>1</sup>, А.В. Голуб<sup>1</sup>,  
У.С. Портнягина<sup>3</sup>, С.Х. Шамаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Смоленский государственный медицинский университет Минздрава, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup> Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи, Якутск, Россия

Рост доли метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) в структуре возбудителей диктует необходимость применения современных эффективных и безопасных препаратов в терапии *осложненных инфекций кожи и мягких тканей* (оИКМТ) в условиях стационара. Целью нашего исследования являлась оценка влияния на бюджет российского многопрофильного стационара включения нового препарата группы оксазолидинонов — тедизолида в формуляр для лечения взрослых пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA.

Согласно полученным результатам, бюджет на лечение в российском многопрофильном стационаре 100 взрослых пациентов с оИКМТ, пред-

положительно вызванными MRSA, при условии использования текущего набора антибактериальных препаратов составляет 4 865 665 руб. Замещение линезолида тедизолидом на 25% сопровождается экономией бюджета в размере 105 656 руб., на 50% — 212 374 руб., при полном замещении экономия достигает 428 996 руб. При этом происходит оптимизация использования коечного фонда на 1,9, 3,9 и 8,1% соответственно.

**Ключевые слова:** осложненные инфекции кожи и мягких тканей, оИКМТ, тедизолид, метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*, MRSA, влияние на бюджет.

## Potential of the Introduction of Tedizolid for the Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections in a Russian Multi-Field Hospital

Y.A. Belkova<sup>1</sup>, S.A. Rachina<sup>2</sup>, R.S. Kozlov<sup>1</sup>, A.V. Golub<sup>1</sup>, U.S. Portnyagina<sup>3</sup>, S.H. Shamaev<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Republic Hospital #2 — Centre for Emergency Medicine, Yakutsk, Russia

Increase in prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains among the pathogens of complicated skin and soft tissue infections (cSSTIs) in hospitalised patients demands introduction of

new treatment options with improved efficacy and safety into clinical practice such as novel oxazolidinone antibiotic — tedizolid. We aimed to assess impact of introduction of tedizolid for the treatment of hospitalized patients with cSSTIs presumptively caused by MRSA on the budget of a Russian multi-field hospital.

The budget for the treatment of presumptive MRSA cSSTIs in a hypothetical cohort of 100 hospitalised patients with the current mix of treatment options amounts to

Контактный адрес:

Юлия Андреевна Белькова

Эл. почта: yuliya.belkova@antibiotic.ru

4,865,665 RUB. Replacement of 25% of linezolid by tedizolid leads to total budget decrease of 105,656 RUB, 50% — of 212,374 RUB, 100% — of 428,996 RUB and hospital bed usage optimisation by 1.9%, 3.9% and 8.1% respectively.

## Введение

*Инфекции кожи и мягких тканей* (ИКМТ) — актуальная проблема современной медицины. В экономически развитых странах на их долю приходится до 1/3 всех инфекционных заболеваний [1]. В последние годы отмечается заметный рост частоты госпитализаций по поводу указанных инфекций, что обусловлено увеличением доли пациентов с осложненным течением, а также объективными трудностями выбора адекватной эмпирической *антибактериальной терапии* (АБТ) [2].

Основными возбудителями ИКМТ являются грамположительные кокки, в первую очередь *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Streptococcus pyogenes*. У госпитализированных пациентов существенную проблему представляет лечение инфекций, вызванных *метициллинорезистентным золотистым стафилококком* (MRSA) [3]. Доля ИКМТ, вызванных MRSA, у госпитализированных пациентов неизменно растет, а наиболее часто используемые в клинической практике *антибактериальные препараты* (АБП) с анти-MRSA активностью имеют определенные ограничения к применению, обусловленные профилем переносимости, необходимостью проведения терапевтического лекарственного мониторинга или интенсивного лабораторного контроля во время терапии [4, 5].

Новый АБП из группы оксазолидинонов — тедизолид — характеризуется высокой активностью в отношении грамположительных кокков, в том числе MRSA, включая изоляты, устойчивые к линезолиду; его отличают благоприятный профиль безопасности, возможность однократного применения в сутки и наличие пероральной лекарственной формы, обеспечивающей возможность ступенчатой АБТ [6]. В двух многоцентровых двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с *осложненными ИКМТ* (оИКМТ) тедизолид, назначавшийся в дозе 200 мг один раз в день в течение 6 дней, не уступал по клинической эффективности 10-дневному курсу линезолида в дозе 300 мг два раза в день [7, 8].

Целью нашего исследования являлась оценка влияния на бюджет российского многопрофильного стационара включения тедизолида в формуляр для лечения взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, предположи-

**Keywords:** complicated skin and soft tissue infection, cSSTI, tedizolid, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Budget Impact Analysis*.

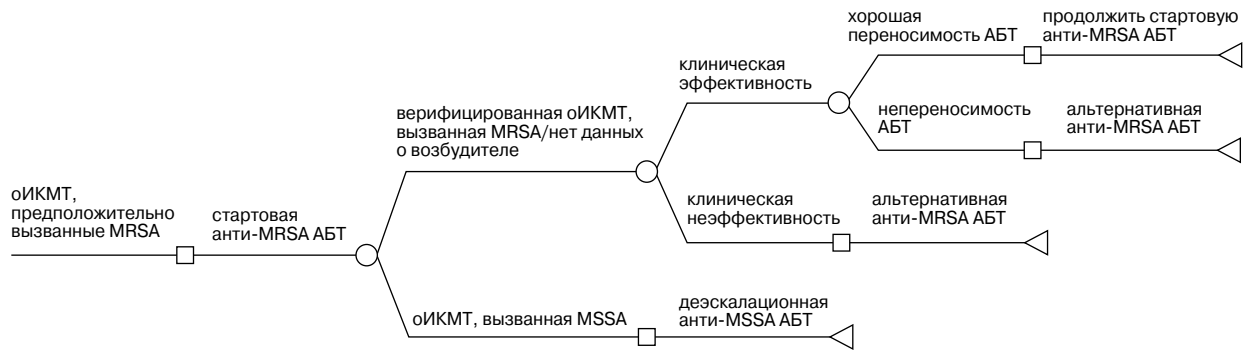
тельно вызванными метициллинорезистентными штаммами *S. aureus*.

## Материал и методы

Для оценки влияния на бюджет российского многопрофильного стационара включения в формуляр тедизолида в терапии взрослых пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA, была построена аналитическая модель, отражающая альтернативные подходы к ведению гипотетической когорты пациентов в условиях 25, 50 и 100% замещения тедизолидом линезолида, используемого в стационаре для лечения больных с указанными инфекциями (рис. 1).

В рамках данной модели взрослые госпитализированные пациенты с диагнозом оИКМТ, предположительно вызванной MRSA, нуждающиеся в парентеральной АБТ, получают стартовую терапию одним из доступных в стационаре анти-MRSA препаратов. После получения информации о возбудителе инфекции и фенотипе его чувствительности (MRSA / метициллиночувствительный *S. aureus* — MSSA), а также оценки клинической эффективности стартовой терапии пациентам с верифицированной MSSA-инфекцией проводится деэскалация АБТ с переходом на одну из опций анти-MSSA терапии; пациенты с верифицированной MRSA-инфекцией, а также с неверифицированным возбудителем, продолжают лечение стартовым препаратом до полного курса при условии его клинической эффективности и хорошей переносимости. При неэффективности стартовой АБТ или развитии *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР), требующих преждевременного прекращения лечения, стартовый АБП заменяется на один из препаратов альтернативной АБТ.

Для получения данных о рутинной практике лечения взрослых госпитализированных пациентов с оИКМТ, а также о клинической эффективности и переносимости АБТ указанных инфекций был выполнен поиск фармакоэпидемиологических и 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 медицинско-



**Рис. 1.** Аналитическая модель, отражающая альтернативные подходы к ведению пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA, в условиях российского многопрофильного стационара

го агентства, материалы российских и зарубежных конгрессов и журналов за период с 01.01.2010 по 31.12.2015. При построении модели использовались данные исследований с качественной методологией, отражающих различные аспекты ведения взрослых госпитализированных пациентов с оИКМТ в условиях российской системы здравоохранения. Отсутствующие данные о практике ведения пациентов были получены путем опроса экспертов, оказывающих медицинскую помощь лицам с оИКМТ в стационаре, либо экстраполированы с зарубежных исследований.

В ходе анализа влияния на бюджет стационара учитывались следующие экономические показатели:

(1) **прямые медицинские затраты**, включавшие:

- затраты на стартовый режим АБТ оИКМТ (анти-MRSA АБТ и, при необходимости, дополнительная АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей);
- затраты на альтернативную АБТ оИКМТ при неэффективности или непереносимости стартового режима;
- затраты на деэскалационную АБТ у пациентов с верифицированной MSSA-инфекцией, получавших стартовую анти-MRSA АБТ;
- затраты на неантибактериальную терапию оИКМТ;
- затраты на контроль безопасности фармакотерапии и терапию НЛР, связанных со стартовой АБТ (при наличии достоверных различий в частоте данных событий между режимами терапии);
- затраты на ведение пациентов с оИКМТ в условиях стационара;

(2) **потенциальные потери и экономия бюджета стационара**, обусловленные особенностями оборота койки в связи с сокращением/продолжением периода госпитализации пациентов с оИКМТ при использовании различных режимов стартовой АБТ.

Информация о стоимости средств стартовой и альтернативной анти-MRSA АБТ оИКМТ основана на данных реальных закупок лекарственных препаратов российскими стационарами, размещённых на Официальном сайте РФ о размещении заказов (<http://zakupki.gov.ru/>) за период с 01.01.2015 г. по 01.03.2016 г., кроме стоимости тедизолида, предоставленной производителем. При расчете затрат, где возможно, использовалась стоимость оригинальных препаратов.

Стоимость препаратов деэскалационной АБТ, дополнительной АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей, а также неантибактериальной терапии рассчитана на основании усреднённых цен, представленных на сайте ФАРМиндекс (<http://www.pharmindex.ru/>) на март 2016 г., за исключением препаратов группы анальгетиков, стоимость которых рассчитывалась с учетом цен, заявленных в Государственном реестре предельных отпускных цен, с оптовой наценкой для г. Москвы [40].

Данные о профиле безопасности различных режимов стартовой терапии, включая частоту ее преждевременного прекращения в связи с непереносимостью, а также частоту развития НЛР, требующих диагностического и/или терапевтического вмешательства, и о мерах лабораторного контроля безопасности АБТ получены из опубликованных клинических и наблюдательных исследований, а также рекомендаций по проведению фармакотерапии ванкомицином [9]. Затраты на ведение пациентов с развившейся НЛР на фоне стартовой АБТ оИКМТ рассчитаны на основании расценок на ведение законченного случая соответствующей нозологии, представленных в Тарифном соглашении на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Москвы на 2016 г. [10].

Стоимость оказания медицинской помощи пациенту с оИКМТ рассчитывалась попроцедурно из-за

отсутствия тарифа на ведение законченного случая осложненной инфекции в условиях стационара. Перечень процедур, выполняемых у пациентов в течение всего периода госпитализации, а также доля пациентов, нуждающихся в них, и кратность их выполнения были получены путем опроса экспертов. Расценки на выполнение соответствующих процедур взяты из вышеупомянутого Тарифного соглашения [10]. Потенциальные потери и экономия бюджета стационара вследствие сокращения/продлонгации госпитализации пациентов с оИКМТ при использовании различных режимов стартовой АБТ рассчитаны на основании тарифа на ведение законченного случая ИКМТ в условиях стационара.

Расчеты выполнялись в программе MS Office Excel 2007 для Windows 7. Полученные в результате расчета показатели бюджета стационара на лечение госпитализированных пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA, в условиях 25, 50 и 100% замены линезолида тедизолидом оценивались в сравнении с таковыми для текущей практики и структуры средств АБТ оИКМТ. С целью проверки стабильности полученных результатов для стратегии с 50% замещением линезолида тедизолидом проводилась серия односторонних анализов чувствительности с вариацией значимых показателей в пределах допустимой степени неопределённости.

### Результаты исследований

Для выполнения анализа влияния на бюджет российского многопрофильного стационара включения в формуляр тедизолида для лечения взрослых пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA, была сформирована гипотетическая когорта из 100 пациентов, проходящих лечение в стационаре в течение одного календарного года по поводу указанных инфекций и нуждающихся в стартовой парентеральной АБТ анти-MRSA препаратами. Исходя из данных эпидемиологических исследований [11, 12] и экспертных опросов, в описанной популяции 46 пациентов (45,7%) нуждаются в проведении оперативного вмешательства, 20 пациентам (20%) необходимо обеспечить перекрытие потенциальных грамотрицательных возбудителей оИКМТ при полимикробной этиологии процесса, 26 (25,5%) по результатам бактериологического исследования потребуются деэскалация АБТ с переходом на анти-MSSA препарат.

Из выявленных, по результатам литературного поиска, метаанализов сравнительных рандомизированных клинических исследований различных АБП в терапии госпитализированных пациентов с ИКМТ, предположительно или достоверно

вызванных MRSA [13–21], был выбран наиболее актуальный, выполненный R. McCool с соавт. в 2015 г. [13]. Перечень режимов парентеральной АБТ оИКМТ, сформированный на основании данных метаанализа, с учетом доступности препаратов на территории РФ, был дополнен экспертами котримоксазолом, отсутствующим в данной работе, но остающимся актуальным в условиях отечественной клинической практики. В рамках анализа влияния на бюджет были использованы стандартные режимы назначения АБП, зарегистрированные к применению по данному показанию: ванкомицин 1 г каждые 12 ч, даптомицин 4 мг/кг каждые 24 ч, котримоксазол 960 мг каждые 12 ч, линезолид 600 мг каждые 12 ч, тедизолид 200 мг каждые 24 ч, телаванцин 10 мг/кг каждые 24 ч, тигециклин 50 мг каждые 12 ч, цефтаролин 600 мг каждые 12 ч.

Основные показатели, характеризующие подходы к фармакотерапии оИКМТ, предположительно вызванных MRSA, у госпитализированных пациентов, представлены в табл. 1. Режимы АБТ в клинических исследованиях, включенных в метаанализ [13], соответствовали рекомендованным к применению по данному показанию, что позволило опираться на его результаты при оценке эффективности терапии. Клиническая эффективность в рамках метаанализа была признана сопоставимой для всех препаратов, кроме ванкомицина, который уступал остальным по данному показателю [13]. В связи с этим в нашей работе эффективность всех вариантов терапии была приравнена к таковой для тедизолида по результатам регистрационного исследования III фазы [7], кроме ванкомицина, показатель эффективности которого был взят из метаанализа, выполненного J.F. Logman и соавт. [18], и котримоксазола, значение эффективности которого основывалось на результатах клинического исследования применения данного препарата с соответствующим режимом дозирования в лечении пациентов с ИКМТ, вызванными MRSA [22]. Поскольку в ходе метаанализа клиническая эффективность терапии тедизолидом учитывалась для курса длительностью 6 суток в сравнении с 10 сутками для альтернативных АБП, в рамках модели длительность эффективной стартовой терапии тедизолидом составила 6 суток, другими анти-MRSA препаратами — 10 суток.

Вероятность назначения препаратов стартовой и альтернативной АБТ оИКМТ в отсутствие тедизолида в арсенале врачей стационара, а также в условиях 25, 50 и 100% замещения линезолида тедизолидом, определенные путем опроса экспертов, представлены в табл. 2, стоимость различных режимов АБТ — в табл. 3.

**Таблица 1. Показатели и источники данных для анализа влияния на бюджет российского многопрофильного стационара включения в формуляр тедизолида для лечения взрослых пациентов с оИКМТ, вызванными грамположительными кокками, предположительно MRSA**

Показатель	Значение	Источник
<b>Клиническая эффективность АБТ, %</b>		
Стартовая АБТ:		
тедизолид	85	[7]
ванкомицин	74,7	[18]
даптомицин	85	[13]
ко-тримоксазол	75	[22]
линезолид	85	[13]
телаванцин	85	[13]
тигециклин	85	[13]
цефтаролин	85	[13]
Альтернативная анти-MRSA АБТ	100	Допущение
Деэскалационная анти-MSSA АБТ	100	Допущение
Дополнительная АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей	100	Допущение
<b>Вероятность отмены стартовой АБТ из-за непереносимости, %</b>		
тедизолид	0,6	[7]
ванкомицин	6 <sup>1</sup>	[23–31]
даптомицин	2,6 <sup>1</sup>	[31, 32]
ко-тримоксазол	8,8	[33]
линезолид	5,4 <sup>1</sup>	[7, 24–28]
телаванцин	8	[29]
тигециклин	6,8	[30]
цефтаролин	3	[23]
<b>Риски развития НЛР, требующих диагностического и/или терапевтического вмешательства, %</b>		
нефротоксичность <sup>2</sup> на фоне терапии ванкомицином	5	[15, 34]
нефротоксичность <sup>2</sup> на фоне терапии ванкомицином в комбинации с аминогликозидом	22	[34]
нефротоксичность <sup>2</sup> на фоне терапии телаванцином	10	[15]
острая почечная недостаточность, требующая лечения (диализ), на фоне терапии ванкомицином	3 <sup>3</sup>	[35]
острая почечная недостаточность, требующая лечения (диализ), на фоне терапии телаванцином	0,4	[36, 37]
синдром Стивенса–Джонсона на фоне терапии ко-тримоксазолом	0,0002	[38]
синдром Лайелла на фоне терапии ко-тримоксазолом	0,00009	[38]
<b>Структура препаратов деэскалационной анти-MSSA АБТ, %</b>		
цефазолин	50	Опрос экспертов
амоксциллин/клавуланат	50	Опрос экспертов
<b>Структура препаратов дополнительной АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей, %</b>		
амикацин	28,6	Опрос экспертов
меропенем	36,9	Опрос экспертов
ципрофлоксацин	34,5	Опрос экспертов
<b>Вероятность назначения неантибактериальной терапии пациенту с оИКМТ, %</b>		
инфузионная поддержка на курс	50	Опрос экспертов
обезболивающие на курс	50	Опрос экспертов
жаропонижающие на курс	25	Опрос экспертов
местная терапия оИКМТ	100	Опрос экспертов

<b>Временные параметры, дни</b>		
длительность эффективной стартовой АБТ:		
— тедизолидом	6	[7]
— другими анти-MRSA препаратами	10	[7, 13]
длительность альтернативной анти-MRSA АБТ при неэффективности стартовой	10 <sup>4</sup>	Опрос экспертов
длительность АБТ при деэскалации или смене по причине непереносимости	7 <sup>4</sup>	Опрос экспертов
длительность дополнительной АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей	10	Опрос экспертов
длительность госпитализации при эффективности стартовой АБТ	Равна длительности стартовой АБТ	Опрос экспертов
длительность госпитализации при неэффективности стартовой АБТ	15	Опрос экспертов
сроки оценки клинической эффективности стартовой АБТ	3	Опрос экспертов
сроки верификации возбудителя оИКМТ	3	Опрос экспертов
<b>Затраты на ведение пациентов в условиях стационара, руб.</b>		
законченный случай ведения пациента с ИКМТ	62014,17	[10]
законченный случай ведения пациента с острой почечной недостаточностью	60 173,36	[10]
законченный случай ведения пациента с синдромом Стивенса–Джонсона	54 089,93	[10]
законченный случай ведения пациента с синдромом Лайелла	39 588,68	[10]
<b>Затраты на неантибактериальную терапию, руб.</b>		
инфузионная поддержка на курс	225,30	[39]
обезболивающие на курс	106,30	[39, 40]
жаропонижающие на курс	3,70	[39]
местная терапия на 1 перевязку	68,56	[39]

**Примечание.**

<sup>1</sup> медиана частот, приведённых в сравнительных клинических исследованиях;

<sup>2</sup> увеличение концентрации креатинина более, чем на ≥50% от начального уровня;

<sup>3</sup> от количества пациентов с нефротоксичностью;

<sup>4</sup> в дополнение к стартовой АБТ

Средневзвешенная стоимость ведения одного пациента с оИКМТ без учета фармакотерапии, а также стоимость антибактериальной и неантибактериальной терапии на курс представлены в табл. 4. Необходимо отметить, что наиболее значимыми являлись расходы на альтернативную анти-MRSA АБТ (от 35 923,83 до 43 927,94 руб. и от 25 316,17 до 30 919,05 руб. на курс при неэффективности и непереносимости стартовой АБТ соответственно), пребывание пациента с оИКМТ в стационаре без учёта фармакотерапии (от 14 381,82 до 27 989,10 руб. в зависимости от спектра средств стартовой АБТ и ее эффективности), дополнительную АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей (16 503,49 руб. на курс) и стартовую анти-MRSA АБТ (от 15 593,58 до 16 467,56 руб. на курс в зависимости от спектра АБП). Выраженными являлись также потенциальные потери стационара при пролонгации госпитализации, составившие 6201,42 руб. в сутки.

Бюджет стационара на лечение целевой популяции из 100 взрослых пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA, в отсутствие тедизолида в арсенале врачей (текущая практика) составил 4 865 664,91 руб., 25% замещение линезолида тедизолидом в терапии указанных инфекций сопровождалось экономией в 105 656,15 руб., 50% замещение — в 212 374,14 руб. и полное замещение — в 428 995,60 руб. Необходимо также отметить, что включение тедизолида в формуляр стационара для лечения пациентов с оИКМТ сопровождалось оптимизацией использования коечного фонда на 1,9, 3,9 и 8,1% соответственно.

Анализ структуры бюджета стационара на лечение пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA, показал, что преобладающими являлись расходы на пребывание пациентов в стационаре (от 43% при текущей практике до 40% при полном замещении линезолида тедизолидом), а также на стартовую (от 25%) и альтернативную

**Таблица 2. Средневзвешенная частота (в %) назначения анти-MRSA препаратов для стартовой и альтернативной АБТ госпитализированных пациентов с оИКМТ до включения тедизолида в формуляр ЛПУ (текущая практика), а также в условиях 25, 50 и 100% замещения линезолида тедизолидом в терапии пациентов с указанными инфекциями**

МНН препаратов	Текущая практика	Новая практика		
		25% замещение линезолида тедизолидом	50% замещение линезолида тедизолидом	100% замещение линезолида тедизолидом
<b>Стартовая анти-MRSA АБТ</b>				
тедизолид	0	6,1	12,2	24,3
ванкомицин	54,4	54,4	54,4	54,4
даптомицин	4,6	4,6	4,6	4,6
ко-тримоксазол	9,3	9,3	9,3	9,3
линезолид	24,3	18,2	12,2	0
телаванцин	0,1	0,1	0,1	0,1
тигециклин	4,3	4,3	4,3	4,3
цефтаролин	3	3	3	3
Всего	100	100	100	100
<b>Альтернативная анти-MRSA АБТ</b>				
тедизолид	0	18,1	36,2	72,4
ванкомицин	0	0	0	0
даптомицин	7,1	7,1	7,1	7,1
ко-тримоксазол	0	0	0	0
линезолид	72,4	54,3	36,2	0
телаванцин	4,1	4,1	4,1	4,1
тигециклин	11,9	11,9	11,9	11,9
цефтаролин	4,5	4,5	4,5	4,5
Всего	100	100	100	100

анти-MRSA терапию (от 22 до 26% соответственно). Весомый вклад в бюджет вносили также потенциальные потери и экономия, обусловленные особенностями оборота койки в связи с пролонгацией/сокращением периода госпитализации пациентов с оИКМТ при использовании различных режимов стартовой АБТ. Так, потенциальные потери при более длительном периоде госпитализации достигали 14% от текущего бюджета стационара на лечение указанных пациентов, тогда как использование тедизолида потенциально позволяло экономить до 11% от текущей суммы бюджета.

Влияние на бюджет вариацией значений показателей модели в пределах допустимой степени неопределённости для 50% замещения линезолида тедизолидом было проверено в рамках одностороннего анализа чувствительности. Согласно полученным результатам наиболее выраженное влияние на бюджет оказывало изменение длительности госпитализации при неэффективности стартовой АБТ,

длительности стартовой и альтернативной анти-MRSA терапии, стоимости одних суток терапии тедизолидом и стоимости ведения законченного случая ИКМТ в условиях стационара (рис. 2).

Для описанной популяции пациентов 50% замещение линезолида тедизолидом становилось экономически нецелесообразным при одностороннем снижении длительности эффективной стартовой АБТ другими анти-MRSA препаратами до  $\leq 8$  дней или возрастании длительности эффективной стартовой АБТ тедизолидом до  $\geq 9$  дней, а также при увеличении длительности альтернативной анти-MRSA терапии при неэффективности стартовой до  $\geq 14$  дней или длительности госпитализации до  $\geq 20$  дней.

В остальных случаях модель демонстрировала устойчивую экономическую целесообразность замещения линезолида тедизолидом в формуляре стационара для лечения взрослых пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA.

Таблица 3. Стоимость различных режимов АБТ оИКМТ

МНН препаратов	Торговое наименование	Форма выпуска	Средняя стоимость упаковки, руб	Средняя стоимость единицы дозирования, руб	Режим дозирования	Средняя стоимость суточной дозы, руб
<b>Стартовая и альтернативная анги-MRSA АБТ</b>						
Тедизолид	Сивекстро®	Лиофилизат для инфузий, 200 мг, № 1	3663,00	3663,00	200 мг каждые 24 ч	3663,00
Ванкомицин	Банкоминцин-тева®	Лиофилизат для инфузий, 1 г, № 1	312,50	312,50	1 г каждые 12 ч	625,00
Даптомицин	Кубицин®	Лиофилизат для инфузий, 500 мг, № 1	5923,92	5923,92	4 мг/кг каждые 24 ч <sup>1</sup>	5923,92
Ко-тримоксазол	ко-тримоксазол	Раствор для инфузий 96 мг/мл, 5 мл, № 10	403,23	40,32	960 мг каждые 12 ч	161,29
Линезолид	Зивокс®	Раствор для инфузий 2мг/мл, 300 мл, № 10	12 787,32	1278,73	600 мг каждые 12 ч	2557,46
Телаванцин	Вибатив®	Лиофилизат для инфузий, 750 мг, № 1	11 110,84	11110,84	10 мг/кг каждые 24 ч <sup>1</sup>	11 110,84
Тигециклин	Тигацил®	Лиофилизат для инфузий, 50 мг, № 10	23 737,85	2373,79	50 мг каждые 12 ч <sup>2</sup>	4747,57
Цефтаролин	Зинforo®	Лиофилизат для инфузий, 600 мг, № 10	27 020,32	2702,03	600 мг каждые 12 ч	5404,06
<b>Деэскалационная анги-MSSA АБТ<sup>3</sup></b>						
Цефазолин	Цефазолин	Лиофилизат для инфузий, 1 г, № 1	26,93	26,93	2 г каждые 8 ч	161,58
Амоксициллин/клавуланат	Амоксиклав® Амоксициллин/клавуланат	Лиофилизат для инфузий, 1,2 г, № 5 Лиофилизат для инфузий, 1,2 г, № 1	868,55 91,89	132,80	1,2 г каждые 8 ч	398,40
<b>Дополнительная АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей<sup>3</sup></b>						
Амикацин	Амикацин	Лиофилизат для инфузий, 1 г, № 50	2638,85	52,78	1 г каждые 24 ч	176,03
Меропенем	Меропенем Квинтор®	Лиофилизат для инфузий, 500 мг, № 50 Лиофилизат для инфузий, 500 мг, № 1	1365,25 271,98	149,64	1 г каждые 8 ч	3759,54
Ципрофлоксацин	Ципринол® Ципролет®	Лиофилизат для инфузий, 1 г, № 10 Раствор для инфузий 2 мг/мл, 100 мл, № 1	16 206,30 885,73 220,95 91,02 72,07	1620,63 885,73 220,95 91,02 72,07	600 мг каждые 12 ч	616,62
	Ципрофлоксацин	Лиофилизат для инфузий, 1 г, № 1	27,04	27,04		

**Примечание.**

<sup>1</sup> из расчёта на взрослого пациента массой тела 70 кг с округлением до минимальной достаточной единицы дозирования;

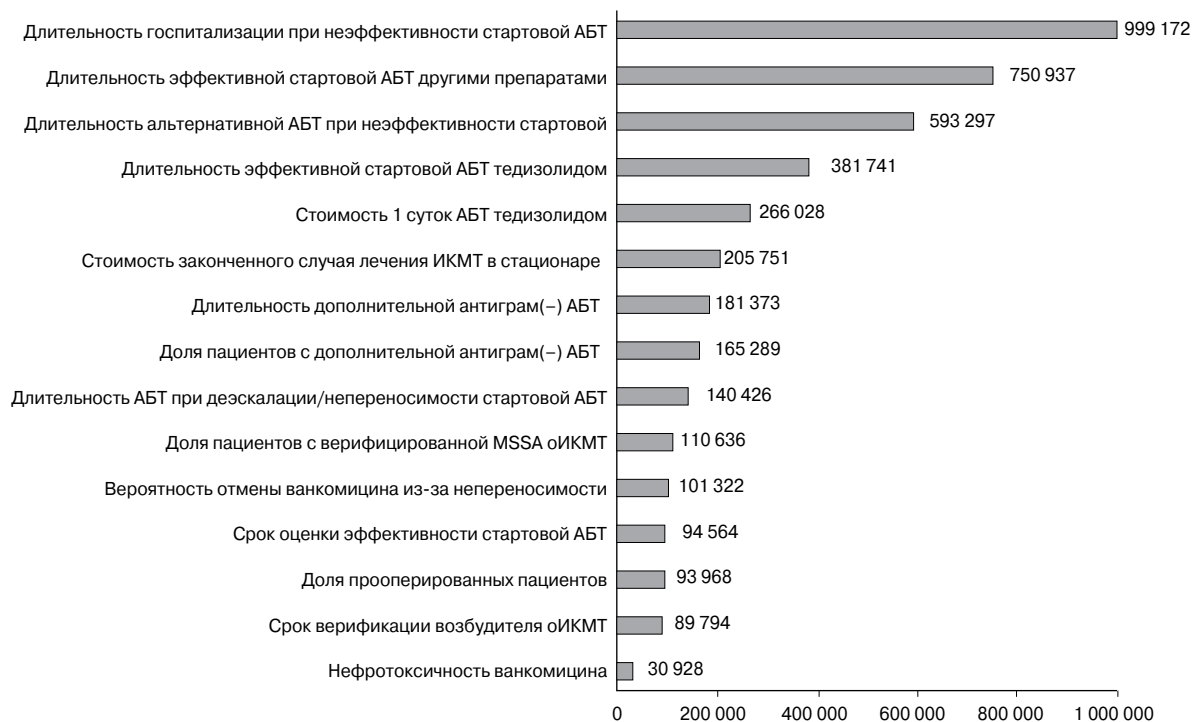
<sup>2</sup> при расчёте стоимости курса терапии учитывалась нагрузочная доза 100 мг;

<sup>3</sup> усредненные цены, представленные на сайте ФАРМ-индекс [39]



**Таблица 4. Затраты и бюджет стационара на лечение пациентов с оИКМТ, предположительно вызванных MRSA, до включения в формуляр тедизолида (текущая практика), а также при 25, 50 и 100% замещении линезолида тедизолидом в терапии пациентов с указанными инфекциями**

Параметр	Текущая практика	Новая практика		
		25% замещение линезолида тедизолидом	50% замещение линезолида тедизолидом	100% замещение линезолида тедизолидом
<b>Затраты на лечение 1 пациента с оИКМТ, предположительно вызванной MRSA, руб.</b>				
<b>Стоимость ведения 1 пациента с оИКМТ в условиях стационара без учёта фармакотерапии, руб.</b>				
средневзвешенная стоимость при эффективности стартовой АБТ	15 575,10	15 276,78	14 978,46	14 381,82
средневзвешенная стоимость при неэффективности стартовой АБТ	27 989,10	27 989,10	27 989,10	27 989,10
<b>Курсовая стоимость АБТ 1 пациента с оИКМТ, руб.</b>				
средневзвешенная стоимость стартовой анти-MRSA АБТ	16 467,56	16 249,06	16 030,57	15 593,58
средневзвешенная стоимость альтернативной анти-MRSA АБТ (неэффективность)	35 923,83	37 924,86	39 925,89	43 927,94
средневзвешенная стоимость альтернативной анти-MRSA АБТ (непереносимость)	25 316,17	26 716,89	28 117,61	30 919,05
средневзвешенная стоимость деэскалационной анти-MSSA АБТ	1959,93	1959,93	1959,93	1959,93
средневзвешенная стоимость дополнительной АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей	16 503,49	16 503,49	16 503,49	16 503,49
<b>Курсовая стоимость неантибактериальной терапии, руб.</b>				
средневзвешенная стоимость при эффективности стартовой АБТ	852,33	835,66	819,00	785,68
средневзвешенная стоимость при неэффективности стартовой АБТ	1195,13	1195,13	1195,13	1195,13
Потенциальные потери стационара при пролонгации госпитализации на 1 сутки, руб	6201,42	6201,42	6201,42	6201,42
<b>Затраты стационара на лечение пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA, в год, руб.</b>				
стоимость ведения пациентов без учёта фармакотерапии	1 824 823,55	1 801 415,18	1 778 006,81	1 731 190,06
стоимость стартовой анти-MRSA АБТ	1 044 091,29	1 047 671,88	1 051 007,55	1 056 944,08
стоимость альтернативной анти-MRSA АБТ	923 036,98	966 605,54	1 009 357,20	1 092 409,84
стоимость деэскалационной анти-MSSA АБТ	49 978,22	49 978,22	49 978,22	49 978,22
стоимость дополнительной АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей	259 104,75	259 104,75	259 104,75	259 104,75
стоимость неантибактериальной терапии	92 614,08	91 306,82	89 999,55	87 385,03
терапия НЛР, ассоциированных со стартовой анти-MRSA терапией	4334,29	4334,88	4335,47	4336,65
Потенциальные потери стационара в связи с пролонгацией госпитализации при неэффективности стартовой АБТ, руб.	667 681,76	667 681,76	667 681,76	667 681,76
Потенциальная экономия стационара вследствие сокращения длительности госпитализации пациентов с оИКМТ при использовании тедизолида в качестве стартовой АБТ, руб	0,00	128 090,27	256 180,54	512 361,07
<b>Бюджет стационара на ведение пациентов с оИКМТ в год, руб.</b>				
снижение затрат по сравнению с текущей практикой	4 865 664,91	4 760 008,76	4 653 290,77	4 436 669,31
<b>Оборот койки</b>				
суммарные койко-дни на лечение пациентов с оИКМТ в год	1107,67	1087,01	1066,36	1025,05
оптимизация использования койки по сравнению с текущей практикой,%		1,9	3,9	8,1



**Рис. 2.** Диапазон прогнозируемых вариаций бюджета (в руб.) многопрофильного стационара в условиях 50% замещения линезолида тедизолидом в терапии пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными MRSA, при последовательном изменении значений показателей модели в пределах допустимой степени неопределённости

### Обсуждение результатов

Проведённое исследование является первой опубликованной работой, в которой оценивается потенциальное влияние на бюджет российского многопрофильного стационара включения в формуляр нового АБП из группы оксазолидинонов — тедизолида — для лечения госпитализированных пациентов с оИКМТ.

В исследовании использован метод моделирования, что позволяет рассчитывать необходимые параметры при изменяющихся условиях. Достоинствами построенной модели являются комплексный учёт прямых медицинских затрат, включающих затраты на стартовую АБТ, альтернативную АБТ при неэффективности или непереносимости стартовой, а также затраты на НЛР и пребывание пациентов в стационаре. Дополнительно учитываются потенциальные потери или экономия бюджета стационара, обусловленные особенностями оборота койки в связи с сокращением/продлонгацией периода госпитализации пациентов с оИКМТ при использовании различных режимов стартовой АБТ.

Несмотря на подробный учёт издержек, построенная модель характеризуется рядом допущений, в частности длительность пребывания пациентов в стационаре в случае клинической эффективности

стартового режима АБТ была приравнена к длительности курса АБТ. Еще одним допущением является принятая в модели 100% клиническая эффективность и переносимость альтернативной, деэскалационной и дополнительной АБТ для перекрытия грамотрицательных возбудителей.

Использованный в модели попроцедурный учёт затрат на ведение пациентов с оИКМТ в стационаре может считаться дискуссионным. Альтернативой является учёт издержек по законченному случаю для соответствующей клинко-статистической или клинко-профильной группы, поскольку именно такой подход к финансированию медицинской помощи в условиях стационара осуществляется системой ОМС в нашей стране. В описанных условиях работы наибольший экономический интерес для стационара представляет оказание медицинской помощи в возможно более короткие сроки в пределах законченного случая при одновременном соблюдении качественных показателей, без ограничения доступности медицинской помощи и без осуществления преждевременной выписки пациентов.

С целью максимально полного отражения как расходов, так и доходов стационара при внедрении тедизолида в формуляр для лечения пациентов с оИКМТ нами был использован комбинированный

подход, позволивший учесть как динамику расходов стационара путем попроцедурных расчетов, так и динамику доходов в связи с сокращением сроков госпитализации при оплате по законченному случаю.

Выполненное исследование продемонстрировало устойчивое к вариации переменных модели экономическое преимущество включения тедизолида с формуляр стационара как альтернативы линезолиду в терапии пациентов с оИКМТ, усиливавшееся по мере увеличения доли тедизолида. Так, при лечении 100 пациентов экономия бюджета составляла от 106 тыс. рублей при 25% замене линезолида тедизолидом до 429 тыс. рублей при полной замене на тедизолид при одинаковой эффективности лечения.

Анализ эффективности использования коечного фонда в рамках уже построенной модели показал сокращение совокупной длительности госпитализации 100 пациентов с оИКМТ при замещении линезолида тедизолидом на 83 койко-дня (8,1%). Повышение эффективности использова-

ния коечного фонда позволяет стационару увеличить оборачиваемость больничных коек, либо, при необходимости, осуществить сокращение коечного фонда.

### Заключение

Применение тедизолида вместо линезолида в качестве антибактериальной терапии осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными возбудителями, при расчёте на 100 пациентов приводит к экономии бюджета стационара в размере до 429 тыс. рублей при равной эффективности лечения. Благодаря более короткому курсу лечения использование тедизолида сопровождается повышением эффективности использования коечного фонда до 8,1%. Таким образом, использование тедизолида вместо линезолида для лечения пациентов с оИКМТ, вызванными грамположительными возбудителями, является предпочтительной альтернативой с фармакоэкономической точки зрения.

### Литература

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева. Москва, 2009 г.
2. Zervos M.J., Freeman K., Vo L., et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 238-45.
3. Labreche M.J., Lee G.C., Attridge R.T., et al. Treatment failure and costs in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin and soft tissue infections: a South Texas Ambulatory Research Network (STARNet) study. *J Am Board Fam Med* 2013; 26: 508-17.
4. Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. и соавт. Антибиотико-резистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2014; 16(4):280-6.
5. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1373-406.
6. Zhanel G.G., Love R., Adam H., et al. Tedizolid: A Novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs* 2015; 75(3): 253-70.
7. Moran G.J., Fang E., Corey G.R., et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial *Lancet Infect Dis*. 2014;14:696-705.
8. Prokocimer P., De Anda C., Fang E., et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013; 309: 559-69.
9. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J.C., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
10. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 год от 25.12.2015. <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi>
11. Отчет о работе отделения гнойной хирургии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» за 2015 г.
12. Kuo D.C., Chasm R.M., Witting M.D. Emergency physician ability to predict methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *J Emerg Med* 2010;39(1):17-20.
13. McCool R., Eales J., Barata T., et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Tedizolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin And Skin Structure Infections (ABSSSI) due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 20th ISPOR 2015, PIN 17.
14. Yue J., Dong B.R., Yang M., Chen X., Wu T., Liu G.J. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD008056.
15. Polyzos K.A., Mavros M.N., Vardakas K.Z., et al. Efficacy and safety of telavancin in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(8): e41870.

16. Bally M., Dendukuri N., Sinclair A., Ahern S.P., Poisson M., Brophy J. A network meta-analysis of antibiotics for treatment of hospitalised patients with suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(6):479-95.
17. Medic G., Karabis A., Borrill J., Worrall J., Bergman G. Efficacy of ceftaroline fosamil and other intravenous antibiotics in the treatment of complicated skin and soft tissue infections (CSSTI): a network meta-analysis (NMA). ISPOR 15th Annual European Congress, Berlin, 2012. PIN7.
18. Logman J.F., Stephens J., Heeg B., et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections. *Curr Med Res Opin* 2010;26(7):1565-78.
19. Bounthavong M., Hsu D.I. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26(2):407-21.
20. Bliziotis I.A., Plessa E., Peppas G., Falagas M.E. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44(1):97-106.
21. Beibei L., Yun C., Mengli C., Nan B., Xuhong Y., Rui W. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(1):3-12.
22. Cadena J., Nair S., Heno-Martinez A.F., et al. Dose of trimethoprim-sulfamethoxazole to treat skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(12):5430-2.
23. Talbot G.H., Thye D., Das A., et al. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3612-6.
24. Lin D.F., Zhang Y.Y., Wu J.F., et al. Linezolid for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens in China. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(3):241-9.
25. Stevens D.L., Herr D., Lampiris H., et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002;34(11):1481-90.
26. Kohno S., Yamaguchi K., Aikawa N., et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(6):1361-9.
27. Weigelt J., Itani K., Stevens D., et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(6):2260-6.
28. Wilcox M.H., Tack K.J., Bouza E., et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009;48(2):203-12.
29. Stryjewski M.E., Graham D.R., Wilson S.E., et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008;46(11):1683-93.
30. Florescu I., Beuran M., Dimov R., et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008;62 Suppl 1:i17-28.
31. China Registration Study in Patients With Skin Infections. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00772447?term=daptomycin&rank=59>
32. Arbeit R.D., Maki D., Tally F.P., et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1673-81.
33. Miller L.G., Daum R.S., Creech C.B., et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med* 2015;372(12):1093-103.
34. Rybak M.J., Albrecht L.M., Boike S.C., et al. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(4):679-87.
35. van Hal S.J., Paterson D.L., Lodise T.P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(2):734-44.
36. Comparison of telavancin and vancomycin for complicated skin and skin structure infections with a focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ATLAS1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0091819?term=ATLAS+telavancin&rank=1>
37. Comparison of telavancin and vancomycin for complicated skin and skin structure infections with a focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ATLAS2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00107978?term=ATLAS+telavancin&rank=2>
38. Schöpf E. Skin reactions to co-trimoxazole. *Infection* 1987;15 Suppl 5: S254-8.
39. Поргал ФАРМ-индекс. <http://www.pharmindex.ru>
40. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.asp>