

Фармакоэкономические исследования новых антибактериальных препаратов, активных против полирезистентных возбудителей

Д.Д. Савинцева¹, И.Н. Сычев², Н.Б. Лазарева¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет);

Российская Федерация, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савинцева Дария Дмитриевна – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Сеченовского Университета. Тел.: + 7 (915) 021-70-89. E-mail: dariyasavintseva@gmail.com

Сычев Игорь Николаевич – доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующий отделением клинической фармакологии ГКБ им. С.С. Юдина, кандидат медицинских наук. Тел.: + 7 (917) 512-48-08. E-mail: sychevigor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>

Лазарева Наталья Борисовна – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Сеченовского Университета, доктор медицинских наук. Тел.: + 7 (916) 990-58-16. E-mail: natalia.lazareva@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

РЕЗЮМЕ

Патогены группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые виды *Enterobacter*) представляют собой группу наиболее опасных возбудителей инфекционных заболеваний, обладающих множественной антибактериальной резистентностью. Выбор эффективной антибактериальной терапии становится сложной задачей для ограниченных государственных бюджетов, а открытие новых молекул, способных воздействовать на резистентные патогены, крайне затруднено и требует большое количество ресурсов и времени. Поэтому роль фармакоэкономического анализа в области рационального применения антибактериальных препаратов (АБП) в наше время возрастает значительно. Результаты фармакоэкономических исследований инновационных АБП являются важным инструментом для определения целесообразности внедрения этих препаратов в рутинную клиническую практику.

В рамках проведенного анализа релевантных публикаций установлено, что опыт проведения фармакоэкономических исследований в области применения АБП ограничен и необоснованно редко используется для экономической оценки целесообразности применения новых АБП. Данное исследование позволяет оценить опыт проведения фармакоэкономического анализа новых АБП, активных против полирезистентных возбудителей, и определить возможности для дальнейших фармакоэкономических исследований новых АБП.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, ESKAPE, инфекции, фармакоэкономический анализ, клинико-экономический анализ, анализ затрат.

Для цитирования: Савинцева Д.Д., Сычев И.Н., Лазарева Н.Б. Фармакоэкономические исследования новых антибактериальных препаратов, активных против полирезистентных возбудителей. Фармация, 2020; 69 (4): 10–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-04-02>

PHARMACOECONOMIC STUDIES OF NOVEL ANTIBACTERIAL DRUGS ACTIVE AGAINST MULTIDRUG RESISTANT PATHOGENS

D.D. Savintseva¹, I.N. Sychev², N.B. Lazareva¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119992, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Savintseva Dariya Dmitrievna – postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine of Sechenov University. Tel.: + 7 (915) 021-70-89. E-mail: dariyasavintseva@gmail.com

Sychev Igor Nikolaevich – Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Head of the Clinical Pharmacology Department of Clinical Hospital named after S.S. Yudin, PhD of Medical Sciences. Tel.: + 7 (917) 512-48-08. E-mail: sychevigor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>

Lazareva Natalia Borisovna – Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine of the Sechenov University. Doctor of Medical Sciences. Tel.: + 7 (916) 990-58-16. E-mail: natalia.lazareva@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

SUMMARY

The ESKAPE pathogens (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and some *Enterobacter* species) are a group of the most dangerous multiple antibacterial resistant infectious agents. The choice of effective antibiotic therapy becomes a difficult task for limited state budgets, whereas the discovery of new molecules that can act on resistant pathogens is extremely difficult and requires a lot of resources and time. Therefore, the role of pharmacoeconomic analysis in the rational use of antibacterial drugs is growing significantly in our time. The results of pharmacoeconomic studies of innovative antibacterial drugs are an important tool for determining the feasibility of introducing these drugs into routine clinical practice.

The analysis of relevant publications has revealed that the experience of pharmacoeconomic studies of using antibacterial drugs is limited and unreasonably rarely used for economic evaluation of the feasibility for administering novel antibacterial drugs. This study makes it possible to evaluate the experience with pharmacoeconomically analyzing the novel antibacterial drugs that are active against multidrug-resistant pathogens and to identify opportunities for further pharmacoeconomic studies of novel antibacterial drugs.

Key words: antibacterial drugs, ESKAPE, infections, pharmacoeconomic analysis, clinical and economic analysis, cost analysis.

For reference: Savintseva D.D., Sychev I.N., Lazareva N.B. Pharmacoeconomic studies of novel antibacterial drugs active against multidrug resistant pathogens. *Farmatsiya*, 2020; 69 (4): 10–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-04-02>

Множественная лекарственная устойчивость входит в тройку основных угроз для общественного здравоохранения в мире и обычно вызывается чрезмерным применением или ненадлежащим назначением противомикробных препаратов, а также быстрыми темпами развития механизмов устойчивости патогенов [1]. Быстрые темпы развития антибиотикорезистентности обуславливают необходимость разработки новых антибактериальных препаратов (АБП) для лечения бактериальных инфекций. Учитывая растущее давление на ограниченные бюджеты здравоохранения, при выборе безопасного препарата с доказанной клинической эффективностью важно применять фармакоэкономический анализ (ФЭА) для определения наиболее эффективных и приемлемых альтернатив терапии, а также для улучшения принципов распределения средств государственного бюджета [2]. Американское общество инфекционных заболеваний выделило несколько устойчивых к АБП бактерий и обозначило их как «патогены группы ESKAPE», обладающие особыми свойствами в отношении резистентности к основным классам АБП. В группу патогенов ESKAPE входят несколько возбудителей бактериальных инфекций: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые виды *Enterobacter* [1, 3, 4]. Все эти патогены также были включены в глобальный список приоритетных бактерий ВОЗ, причем большинство являются представителями грамотрицатель-

ных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*).

В рамках данного исследования проведен анализ крупных баз данных медицинских публикаций, а также актуальных инструкций по применению препаратов группы под кодом анатомо-терапевтической-химической классификации ВОЗ – J01 «Антибактериальные препараты для системного назначения» с целью определения объектов исследования. Выделено 10 относительно новых АБП, обладающих клинической эффективностью против полирезистентных возбудителей: пиперациллин + [тазобактам], даптомицин, тигециклин, цефтаролинафосамил, телаванцин, далбаванцин, цефтазидим + [авибактам], цефотаксим + [сульбактам], цефтолозан + [тазобактам], цефепим + [сульбактам]. Перечисленные препараты были выбраны для анализа по обоснованному ряду причин: эти препараты имеют доказанную клиническую эффективность в отношении патогенов группы ESKAPE, и исходя из анализа данных, представленных в открытых репозиториях (ClinicalTrials.gov, Medline, Cochranelibrary, Государственный реестр лекарственных средств, E-LIBRARY и др.) были зарегистрированы и выведены на российский рынок после 2008 г., что предполагает наибольшую чувствительность и низкий уровень антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов [6].

Анализ отечественных фармакоэкономических исследований для оценки экономической целесообразности отобранных для изучения АБП был произведен посредством информационного поис-

ка в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU. Для отбора подходящих для анализа статей были использованы поисковые запросы по МНН изучаемых препаратов: «пиперациллин + тазобактам», «даптомицин», «тигециклин», «цефтаролинафосамил», «телаванцин», «далбаванцин», «цефтазидим + [авибактам]», «цефотаксим + [сульбактам]», «цефтолозан + [тазобактам]» и «цефепим + [сульбактам]». Также в поле расширенного поиска были заданы следующие параметры: «искать с учетом морфологии», «годы публикации – с 2000 года». По результатам поиска из предложенных материалов были отобраны релевантные работы, посвященные фармакоэкономическому анализу применения перечисленных АБП [7].

Информационный поиск зарубежных фармакоэкономических исследований, посвященных использованию новых АБП для лечения инфекций, вызванных патогенами группой ESKAPE, был проведен в одной из крупнейших текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций Medline с помощью специальной системы поиска PubMed. Поиск осуществлялся с помощью определенных медицинских предметных рубрик (MESH), дескрипторов. В проведенном информационном поиске использовались следующие дескрипторы: pharmaco-economic, cost-effectiveness, cost-minimization, cost-utility, budget-impact, economic, cost, а также МНН АБП, входило в поисковой запрос. Логические операторы «OR» и «AND» («ИЛИ» и «И» соответственно) позволили ограничиться одним поисковым запросом для каждого АБП. Помимо основных установок также были использованы указатели на осуществление поиска исключительно среди публикаций на английском языке («English[lang]») и при наличии введенных дескрипторов в абстракте и/или заглавии публикации («[Title/Abstract]»). Например, для препарата пиперациллин/тазобактам поисковой запрос в базе данных был сформулирован следующим образом: (((piperacillin-tazobactam [Title/Abstract]) OR piperacillin/tazobactam [Title/Abstract]) AND English[lang]) AND (((((((pharmaco-economic[Title/Abstract]) OR cost-effectiveness) OR cost-minimization[Title/Abstract]) OR cost-utility[Title/Abstract]) OR budget-impact[Title/Abstract]) OR economic[Title/Abstract]) OR cost[Title/Abstract]) AND English[lang]), и соответственно для остальных изучаемых препаратов поисковой запрос был изменен, в соответствии с МНН. Поисковой запрос также был отфильтрован по следующим параметрам: дата публикации – с 01.01.2000 по 01.08.2019, полнотекстовые публикации на английском языке, с участием человека. Из выборки

поискового запроса были отобраны релевантные работы для анализа [8].

Анализ актуальных инструкций по применению показал, что наиболее часто встречающиеся, одобренные показание к применению среди отобранных для анализа АБП – это (осложненные) инфекции кожи и мягких тканей ((o)ИМКТ), интраабдоминальные инфекции (ИАИ), нозокомиальная пневмония. Стоит отметить, что активность в отношении патогенов группы ESKAPE не всегда указана в инструкциях исчерпывающе, по причине неконтролируемости развития антибиотикорезистентности среди патогенов, а также различной ее степени в зависимости от региона или даже отдельно взятых ЛПУ [6]. В результате поиска данных отечественного опыта проведения ФЭА было найдено лишь несколько публикаций, с учетом выбранных поисковых параметров [7].

В ФЭА Серпика В.Г., Ягудиной Р.И. (2017) оценивалась экономическая составляющая применения препарата далбаванцин в лечении ИКМТ в условиях стационара в РФ. Сравнение проводилось с новыми АБП, активными против патогенов группы ESKAPE: тигециклином и телаванцином. Из методов ФЭА были проведены анализы «влияние на бюджет» (BIA) и «минимизация затрат» (CMA). Анализ CMA был проведен с допущением о равной клинической эффективности сравниваемых препаратов в лечении ИКМТ и включал в себя только прямые затраты (ПЗ). По итогам анализа был сделан вывод об экономии денежных средств при использовании далбаванцина при расчете на одного пациента. Результат анализа BIA в проведенном исследовании также говорит об экономической выгоде, при использовании далбаванцина в лечении ИКМТ, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MRSA), в условиях стационара. Для далбаванцина исследователями также была проведена оценка клинико-экономической эффективности в соответствии с критериями Постановления Правительства РФ 871 от 28.08.2014. Далбаванцин набрал +8 баллов с учетом того, что требуемый минимум равен +4 балла по фармакоэкономическому критерию [9].

Сравнительный ФЭА применения цефтаролинафосамил при лечении oИМКТ в работе Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю., Афанасьевой Е.В., 2015 включал в себя несколько типов ФЭА: анализ затрат, «анализ влияния на бюджет» (BIA), «анализ затраты-эффективность» (CEA), а также анализ фармакоэкономической целесообразности. Модель исследования была представлена схематически в виде «дерева принятия решений», основанная на круп-

ном метаанализе Medic G. и соавт., 2012 г., с дополнениями, взятыми из других рандомизированных клинических исследований (РКИ). Анализ показал, что в сравнении с другими АБП можно добиться как существенной экономии бюджетных средств (от 74 008 до 144 056 руб. на 1 пациента), так и значительного улучшения клинических исходов. В результате проведенного фармакоэкономического анализа были сделаны выводы о том, что цефтаролинфосамил может служить оптимальной альтернативой ванкомицину, даптомицину, линезолиду и тигециклину и будет являться экономически более выгодным препаратом в терапии оИКМТ [10].

Также в ходе информационного поиска обнаружено две публикации фармакоэкономических исследований, главной целью которых было определение целесообразности применения препарата телаванцин. Оба исследования были проведены одной группой исследователей. В исследованиях применяли математическое моделирование, критерии эффективности в исследованиях были проанализированы и отобраны на основании данных РКИ, метаанализов, анализировали как прямые, так и непрямые затраты (НЗ). В обоих исследованиях были построены модели принятия решений [11, 12].

В исследовании применения телаванцина в качестве терапии оИКМТ в работе А.С. Колбина и соавт., 2016 сравнивали шесть различных терапевтических стратегий – применение ванкомицина, цефтаролина фосамила, тигециклина, даптомицина, линезолида и телаванцина. В начале модели предполагался выбор терапевтической стратегии, далее при неэффективности первоначальной терапии, решался вопрос о смене АБП. Считалось, что при фиксации неэффективности антибактериальной терапии у пациента развивается септическое состояние, требующее лечения в ОРИТ, выполнения оперативного вмешательства. В анализе использовали оптимальный период для длительности моделирования – 1 месяц. Выбор периода длительности обусловлен прежде всего спецификой применения АБП, а также течения соответствующих заболеваний. В результате проведенного исследования были сделаны выводы о том, что телаванцин является доминантной стратегией лечения оИКМТ по итогам проведения СЕА по сравнению с линезолидом, тигециклином и даптомицином, более того, по итогам анализа VIA, при применении стратегии лечения телаванцином, можно будет пролечить дополнительно 126 пациентов и сохранить при этом значительную сумму бюджетных средств [11].

Исследование Колбина А.С. и соавт., 2016 о применении телаванцина в терапии пациентов с нозокомиальной пневмонией очень схоже по методологии с ранее описанным. Стоит отметить различие в выборе терапевтических стратегий – в данном исследовании сравнивали экономическую эффективность препаратов ванкомицина, линезолида и телаванцина. По итогам СЕА стратегия применения телаванцина в качестве терапии тяжелых форм нозокомиальной пневмонии оказалась самой дорогостоящей, по сравнению со стратегиями с применением ванкомицина и линезолида, но при этом обладающей самой высокой эффективностью в 86% (в то время как эффективность стратегии применения линезолида составила около 80%, а ванкомицина – 75%). Более того, стратегия применения телаванцина показала результат относительно количества случаев продления госпитализаций среди пациентов, в сравнении с другими стратегиями число продлений оказалось наименьшим. VIA также показал, что стратегия применения телаванцина остается самой дорогостоящей стратегией, при условии включения в анализ только ПЗ [12].

Отечественный опыт проведения фармакоэкономических исследований АБП показал, что в условиях системы здравоохранения РФ данный опыт крайне ограничен. Сделаны выводы о возможности экстраполировать данные зарубежных крупных исследований для определения экономической приемлемости терапевтической стратегии. С учетом малого количества данных относительно клинической эффективности и локальной практики применения АБП, фармакоэкономическое моделирование может вносить значительный вклад в процесс принятия решений лицами, ответственными за включение препаратов в списки льготного лекарственного обеспечения, больничные формуляры, внедрения в локальные протоколы ведения больных, клинические рекомендации.

В итоговом варианте проведенного информационного поиска зарубежных фармакоэкономических исследований по интересующим нас АБП было отобрано 25 полнотекстовых зарубежных публикаций [8, 13–37]. Наибольшее количество публикаций по оценке экономической эффективности было найдено и отобрано для анализа для препаратов даптомицин и пиперациллин + [тазобактам]. Также были проанализированы три публикации по оценке экономической эффективности тигециклина, в трех публикациях, в качестве терапии сравнения экономической эффективности пиперациллина + [тазобактам] изучали цеф-

толозан + [тазобактам]. Две публикации, по экономической оценке цефтаролинафосамил и по одной публикации для препаратов далбаванцин и телаванцин также были проанализированы. Зарубежного опыта использования ФЭА в рамках оценки целесообразности применения цефтазида + [авибактама], цефотаксима + [сульбактама] и цефепима + [сульбактама] в базе данных Medline обнаружено не было [8].

Как и предполагалось, наиболее популярным методом экономической оценки эффективности препаратов оказался метод СЕА, он использовался в 12 зарубежных исследованиях. Анализ «затраты-выгода» (CUA) встретился в четырех публикациях, причем в исследовании Grau S. и соавт. (2015) был проведен анализ «затраты-последствия», как частный случай CUA [33]. Анализ ВИА был проведен в двух исследованиях: в одном исследовании Xingyue Huang et al. (2013) для оценки экономической эффективности применения цефтаролинафосамила, во втором Athanasakis K. и соавт. (2014) для экономической оценки применения даптомицина и тигециклина, при условии равной эффективности анализируемых стратегий антибактериальной терапии [20, 21]. Анализ СМА Neil J. Turco et al. (2018) был проведен для АБП далбаванцин и даптомицин ретроспективно, с помощью создания модели микросимуляции Монте-Карло, по результатам их применения в качестве терапии оИКМТ [26]. Анализ затрат, являясь неотъемлемой частью любого клинико-экономического исследования, был проведен в каждой отобранной для анализа публикации, кроме того, в 8 публикациях анализ затрат встретился в качестве самостоятельного вида фармакоэкономического исследования – анализа «стоимости болезни» COI [14, 16, 19, 22, 28, 30, 32, 37].

Примечательно, что зарубежные исследователи использовали в своих анализах лишь ПЗ для проведения фармакоэкономических исследований, в то время, как в работах, выполненных отечественными учеными, анализировались как прямые, так и НЗ. Анализ затрат, как правило, был представлен расчетом стоимости антибактериальной терапии, включая смену терапии, в случае неэффективности эмпирической, первой линии терапии, подсчетом затрат во время госпитализации, последующего амбулаторного лечения (если применимо), а также в ряде случаев включали в анализ затраты на диагностические, лабораторные исследования, хирургические процедуры, затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ). Стоит отметить, что чаще всего данные для анализа затрат были взяты из специальных баз данных, открытых источ-

ников со стоимостью препаратов и медицинских процедур, вмешательств. Продолжительность терапии и госпитализации для анализов были взяты усредненные, так как в большинстве публикаций было отмечено экстраполирование данных из проведенных ранее клинических исследований, крупных, национальных баз данных.

Особенности конкретных нозологий определяют многие целевые критерии, используемые в ФЭА. АБП, активные против полирезистентных возбудителей, применяются главным образом при таких инфекционных заболеваниях как ИКМТ, бактериемия, ИАИ, инфекции мочевыводящих путей и дыхательной системы, именно эти нозологии были выбраны для фармакоэкономических исследований применения АБП зарубежными учеными. В некоторых исследованиях встретились нозологии, обозначенные как ИКМТ, вызванные метициллин-резистентным золотистым стафилококком и метициллин-чувствительным золотистым стафилококком (MRSA/MSSA-индуцированные ИКМТ, соответственно), бактериемия, инфекционный эндокардит. Акцент на именно на золотистый стафилококк абсолютно оправдан, ведь данный патоген отличается особенно широким распространением, а также внесен в список глобальных, опасных бактерий и относится ко второй категории с высоким уровнем приоритетности.

Критерии эффективности в проведенных ФЭА были достаточно различны. Так, в некоторых анализах COI, они совсем не были обозначены в исследованиях, так как главной целью данного вида ФЭА являлась оценка затрат при развитии определенного состояния, заболевания. Из-за множества различий в протоколах лечения заболеваний разных стран, а также специфики терапии, зачастую подобранной индивидуально, с учетом антибиотикорезистентности и состояния пациента, из-за достаточного выбора альтернативных стратегий были определены критерии эффективности. Конечно, чаще всего критерии эффективности были представлены суррогатными точками (мерами исходов, используемых для оценки эффективности терапевтической стратегии), т.е. клиническое излечение на основании определенных показателей. В качестве более совершенных критериев эффективности, с самой высокой степенью убедительности в ФЭА, в нескольких публикациях использовали такие конечные точки как год качественной жизни или год жизни с поправкой на качество (QALY) [18, 24, 25, 27, 34–36]. Именно этот показатель способен дать характеристику выживаемости и оценку качества жизни пациента с опре-

деленным заболеванием. Также, в исследовании L. Brunetti и соавт. (2015) использовали конечную точку – 14-дневная внутрибольничная смертность, которая также позволяет оценить выживаемость больной популяции в период госпитализации [28].

Указание перспективы анализа представляется важным моментом при планировании фармакоэкономического исследования. В 6 зарубежных публикациях не удалось обнаружить данных о перспективе проведенных ФЭА. Во всех остальных проанализированных публикациях данные о перспективе анализов присутствовали: перспектива ЛПУ/позиция экономических интересов медицинской организации, перспектива национальной системы здравоохранения, перспектива государства, а также перспектива сторонних плательщиков (по всей видимости, имелась в виду перспектива поставщиков лекарственных препаратов), общественная перспектива. Неудивительно, что в большем числе исследований перспектива была представлена позицией экономических интересов ЛПУ и государственной системы здравоохранения разных стран, ведь фармакоэкономика прежде всего помогает оценить стоимость именно результатов терапии, позволяет сделать выбор наиболее экономически приемлемой и эффективной фармакотерапии, как на уровне медицинской организации, так и на уровне страны [13–37].

Несмотря на тот факт, что большинство ФЭА было посвящено двум препаратам: даптомицину и пиперациллину + тазобактам, выводы в исследованиях были сделаны достаточно противоречивые. В публикациях, где проводили фармакоэкономическую оценку применения даптомицина, чаще всего использовали ванкомицин и линезолид в качестве препаратов сравнения. В исследованиях C. Browne и соавт. (2016), B.M. Wright, E.H. Eiland 3rd. (2011), S.M. Bhavnani и соавт. (2009), T.L. Kauf и соавт. (2015), M. Bounthavong, A. Zargarzadeh, D.I. Hsu, D.J. Vanness (2011) и в работах K. Athanasakis и соавт. (2014), J.M. Stephens и соавт. (2013) были получены результаты ФЭА в пользу экономической целесообразности использования в качестве терапии инфекционных заболеваний линезолид и/или ванкомицин вместо даптомицина [13–17, 21, 22]. При этом в исследовании N. Muszbek и соавт. (2013) при сравнении ванкомицина и даптомицина в качестве терапии оИКМТ, индуцированных MRSA или MSSA, даптомицин оказался доминантной стратегией, с точки зрения перспективы системы здравоохранения [30]. В данном случае стоит отметить, что при выборе препаратов сравнения в ФЭА нужно учитывать их сопоставимость во времени, ведь

линезолид и ванкомицин были открыты и выведены на рынки задолго до того момента, когда появился на рынке уже более современный препарат даптомицин. Важным аспектом проведения ФЭА является подбор корректной технологии сравнения, ведь выбранные параметры сравнения во многом определяют результаты исследований. В области изучения экономической составляющей применения инновационных АБП можно обнаружить проблему сопоставимости препаратов во времени: инновационные препараты обуславливают большие затраты на их разработку, исследования, внедрения на рынки, вследствие чего их стоимость для конечного потребителя оказывается очень высокой, в то время как АБП, длительно применяющиеся в клинической практике и доказавшие свою эффективность, будут стоить значительно дешевле. Однако вопросы экономической эффективности и эффективности АБП против полирезистентных возбудителей, обуславливают необходимость проведения ФЭА с корректными параметрами технологии сравнения [38].

При сравнении экономической эффективности препаратов пиперациллина + тазобактам и цефтолозана + тазобактам в исследованиях V. Prabhu и соавт. (2017) и T.L. Kauf и соавт. (2017), при условии проведения одного вида ФЭА, с одинаковыми конечными точками в виде показателя QALY, но при этом с отличающимися перспективами анализа и при различных заболеваниях, результаты оказались противоречивыми: в одном исследовании доминирует в качестве экономически выгодной стратегии пиперациллин + тазобактам, в другом – цефтолозан + тазобактам [24, 25]. Также если сравнить результаты исследования под номером G.J. Chen и соавт. (2019) с исследованием T.L. Kauf и соавт. (2017), при условии, что эти препараты применялись в качестве терапии инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, вызванных грамотрицательными бактериями, также можно увидеть противоречия в выводах [25, 27]. Однако, подобные выводы не показательны, ведь слишком много критериев используется для проведения ФЭА, и только лишь при соблюдении всех критериев сопоставимости данных двух разных исследований, можно ожидать получение равнозначных результатов. Таким образом, проведение ФЭА в каждом конкретном случае, с определенными исходными данными, несет в себе важную составляющую для определения эффективности затрат, вариантов снижения государственных расходов в рамках оценки применения АБП в лечении различных инфекционных заболеваний.

Заключение

В рамках проведенного исследования было установлено, что за выбранный промежуток времени для поиска релевантных публикаций в крупнейших медицинских базах данных (с 2000 г. по настоящее время) представлено ограниченное количество публикаций использования возможностей фармакоэкономической оценки рациональности применения АБП для системного назначения. Данные проведенного анализа показывают, что результаты ФЭА могут сильно отличаться в зависимости от выбранных исходных параметров и локальных особенностей, поэтому при планировании будущих подобных исследований необходимо уделять пристальное внимание исходным параметрам и выбирать корректную технологию сравнения. Несмотря на некоторую сложность проведения фармакоэкономических исследований в области новых АБП, а также ограниченность клинических данных, подобные исследования крайне важны в определении целесообразности применения антибиотиков и их внедрения в рутинную клиническую практику как на уровне отдельно взятого ЛПУ, так и на уровне страны.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed. Res. Int.* 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>
2. Verhoef T.I., Morris S. Cost-effectiveness and pricing of antibacterial drugs. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2014; 85 (1): 4–13. DOI: 10.1111/cbdd.12417
3. Jack N. Pendleton, Sean P. Gorman & Brendan F. Gilmore. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2013; 11 (3): 297–308. DOI: 10.1586/eri.13.12.
4. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.
5. The Pew Charitable Trusts. Antibiotics Currently in Global Clinical Development. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.pewtrusts.org/en> (circulation date 25 April, 2019).
6. Государственный Реестр лекарственных средств. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения 23 марта 2019 г.) [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. [Electronic resource]. Access mode: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (circulation date 23 March, 2019). (in Russian).]
7. Научная электронная библиотека e-LIBRARY.RU. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/querybox.asp?scope=newquery> (дата обращения 10 августа 2019 г.) [Nauchnaya elektronnoy biblioteka e-LIBRARY.RU. [Electronic resource]. Access mode: <https://elibrary.ru/querybox.asp?scope=newquery> (circulation date 10 August, 2019) (in Russian).]
8. PubMed. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (circulation date 26 June, 2019).
9. Серпик В.Г., Ягудина Р. И. Фармакоэкономическая оценка применения препарата «Далбаванцин (ксидалба)» в лечении инфекций кожи и мягких тканей в условиях стационара в Российской Федерации. *Фармакоэкономика: Теория и практика.* 2017; 5 (2). [Serpik V.G., Yagudina R.I. Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug «Dalbavancin (Xydalba)» in the treatment of infections of the skin and soft tissues in a hospital in the Russian Federation. *Farmakoeconomika: Teoriya i praktika.* 2017; 5 (2) (in Russian)].
10. Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Сравнительный фармакоэкономический анализ цефтаролина-фосамил при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей. *Качественная клиническая практика.* 2015; 3: 43–59. [Zyryanov S.K., Belousov D.Yu., Afanas'eva E.V. Comparative pharmacoeconomic analysis of ceftarolinaphosamil in the treatment of complicated infections of the skin and soft tissues. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2015; 3: 43–59 (in Russian)].
11. Колбин А.С., Вилюм И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения телаванцина в терапии пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей в условиях здравоохранения РФ. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2016; 4 (2): 75–81. [Kolbin A.S., Vilyum I.A., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Pharmacoeconomic analysis of the use of telavancin in the treatment of patients with complicated infections of the skin and soft tissues in the health care system of the Russian Federation. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika.* 2016; 4 (2): 75–81 (In Russian)].
12. Колбин А.С., Вилюм И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения телаванцина в терапии пациентов с нозокомиальной пневмонией в условиях здравоохранения РФ. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2016; 4 (2): 88–92. [Kolbin A.S., Vilyum I.A., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Pharmacoeconomic analysis of the use of telavancin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia in the healthcare sector of the Russian Federation. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika.* 2016; 4 (2): 88–92 (in Russian)].
13. Browne C., Muszbek N., Chapman R., Marsh K., Gould I.M., Seaton R.A., Allen M. Comparative healthcare-associated costs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia-infective endocarditis treated with either daptomycin or vancomycin. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2016; 47 (5): 357–61. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.006
14. Wright B.M., Eiland E.H. 3rd. Retrospective analysis of clinical and cost outcomes associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and skin structure infections treated with daptomycin, vancomycin, or linezolid. *J. Pathog.* 2011; 2011: 347969. DOI: 10.4061/2011/347969.
15. Bhavnani S.M., Prakhya A., Hammel J.P. & Ambrose P.G. Cost-effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 691–8. DOI: 10.1086/604710.
16. Kauf T.L., McKinnon P., Corey G.R. et al. An open-label, pragmatic, randomized controlled clinical trial to evaluate the

comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 503. DOI: 10.1186/s12879-015-1261-9.

17. Bounthavong M., Zargarzadeh A., Hsu D.I., Vanness D.J. Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis. *Value Health.* 2011; 14: 631–9. DOI: 10.1016/j.jval.2010.12.006.

18. McComb M.N., Collins C.D. Comparative cost-effectiveness of alternative empiric antimicrobial treatment options for suspected enterococcal bacteremia. *Pharmacotherapy.* 2014; 34: 537–44. DOI: 10.1002/phar.1393

19. Huang X.Y., Lodise T., Friedland D., Beresford E.J. The economic impact of adding ceftarolinefosamil to hospital formulary for community acquired bacterial pneumonia: a hospital budget impact analysis in the United States. *Value in Health.* 2012; 15: a238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.03.1284>

20. Xingyue Huang, Eric Beresford, Thomas Lodise, H. David Friedland. Ceftarolinefosamil use in hospitalized patients with acute bacterial skin and skin structure infections: Budget impact analysis from a hospital perspective. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2013; 70 (12): 1057–64. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp120438>

21. Athanasakis K., Petrakis I., Ollandezos M. et al. Antibacterial treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections: a cost and budget impact analysis in Greek hospitals. *Infect. Dis. Ther. Epub.* 2014. DOI: 10.1007/s40121-014-0044-8.

22. Stephens JM, Gao X, Patel DA, Verheggen BG, Shelbaya A, Haider S. Economic burden of inpatient and outpatient antibiotic treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft-tissue infections: a comparison of linezolid, vancomycin, and daptomycin. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013; 5: 447–57. DOI: 10.2147/CEOR.S46991

23. Laohavaleeson S., Barriere S.L., Nicolau D.P. et al. Cost effectiveness of telavancin vs. vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 1471–82. DOI: 10.1592/phco.28.12.1471

24. Prabhu V., Foo J., Ahir H. et al. Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the UK. *J. Med. Econ.* 2017; 20: 840–9. DOI: 10.1080/13696998.2017.1333960

25. Kauf T.L., Prabhu V.S., Medic G. et al. Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the United States for the treatment of complicated urinary tract infections. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17: 314. DOI: 10.1186/s12879-017-2408-7

26. Neil J. Turco, Sandra L. Kane-Gill, Inmaculada Hernandez, Louise-Marie Oleksiuk, Frank D'Amico & Aaron J. Pickering. A cost-minimization analysis of dalbavancin compared to conventional therapy for the outpatient treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2018; 19 (4): 319–25. DOI:10.1080/14656566.2018.1442439

27. Chen G.J., Pan S.C., Foo J., Morel C., Chen W.T., Wang J.T. Comparing ceftolozane/tazobactam versus piperacillin/tazobactam as empiric therapy for complicated urinary tract infection in Taiwan: a cost-utility model focusing on gram-negative bacteria. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019; 52: 807–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.04.003>

28. Brunetti L., Poustchi S., Cunningham D., Toscani M., Nguyen J., Lim J. et al. Clinical and economic impact of empirical extended-infusion piperacillin–tazobactam in a community medical center. *Ann. Pharmacother.* 2015; 49: 754–60. DOI: 10.1177/1060028015579427

29. Paladino J.A., Gilliland-Johnson K.K., Adelman M.H., Cohn S.M. Pharmacoeconomics of ciprofloxacin plus metronidazole vs. piperacillin-tazobactam for complicated intra-abdominal infections. *Surg. Infect. (Larchmt.).* 2008; 9: 325. DOI: 10.1089/sur.2007.010

30. Muszbek N., Chapman R., Browne C., Marsh K., Gould I.M., et al. Using daptomycin in hospitalised patients with cSSTI caused by *Staphylococcus aureus* has an impact on costs. *Chemotherapy.* 2013; 59: 427–34. DOI: 10.1159/000363280

31. Grant E.M., Kuti J.L., Nicolau D.P., Nightingale C., Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2002; 22: 471–83. DOI: 10.1592/phco.22.7.471.33665

32. Barron J., Turner R., Jaeger M., Adamson W., Singer J. Comparing the use of intravenous antibiotics under the medical benefit with the use of oral antibiotics under the pharmacy benefit in treating skin and soft tissue infections. *Manag Care.* 2012; 21 (9): 44–52.

33. Grau S., Lozano V., Valladares A., Cavanillas R., Xie Y., Nocea G. Impact of a Dynamic Microbiological Environment on the Clinical Efficacy of Ertapenem and Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Community-Acquired Intra-Abdominal Infection in Spain: A Cost-Consequence Analysis. *Applied Health Economics and Health Policy.* 2015; 13: 369–79. PMID:25761545. DOI: 10.1007/s40258-015-0162-9

34. Jansen J.P., Kumar R., Carmeli Y. Cost-effectiveness evaluation of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections accounting for antibiotic resistance. *Value Health.* 2009; 12 (2): 234–44. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00439.x

35. Jansen J.P., Kumar R., Carmeli Y. Accounting for the development of antibacterial resistance in the cost effectiveness of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of diabetic foot infections in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2009; 27 (12): 1045–56. DOI: 10.2165/11310080-000000000-00000

36. Edwards S.J., Wordsworth S., Clarke M.J. Treating pneumonia in critical care in the United Kingdom following failure of initial antibiotic: a cost-utility analysis comparing meropenem with piperacillin/tazobactam. *Eur. J. Health. Econ.* 2012; 13: 181–92. DOI: 10.1007/s10198-011-0296-0

37. Carson J.G., Turpin R.S., Hu H. et al. Cost analysis of five antimicrobial regimens for the treatment of intra-abdominal infection. *Surg. Infect.* 2008; 9 (1): 15–21. DOI: 10.1089/sur.2006.081

38. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Крылов А.Б., Скулкова Р.С. Выбор технологии сравнения при проведении фармакоэкономического анализа инновационных лекарственных препаратов. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2017; 5 (4): 5–11. [Yagudina R.I., Serpik V.G., Krylov A.B., Skulkova R.S. The choice of comparison technology during the pharmacoeconomic analysis of innovative drugs. *Farmakoeconomika: teoriyaipraktika.* 2017; 5 (4): 5–11 (in Russian)].

Поступила 20 января 2020 г.

Received 20 January 2020

Принята к публикации 1 апреля 2020 г.

Accepted 1 April 2020