

П.А.Воробьев, И.Б.Горбунова, М.В.Авксентьева

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА (ТАВАНИК) У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

МОО "Общество фармакоэкономических исследований", Москва

CLINICAL AND ECONOMICAL ANALYSIS OF EFFICACY OF LEVOFLOXACIN (TAVANIC) IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

P.A.Vorobiev, I.B.Gorbunova, M.V.Avksentieva

Summary

This study was devoted to comparative clinical-and-economical analysis of levofloxacin and ceftriaxone/cefuroxime axetyl for treatment of community-acquired pneumonia. The study was based on results of the opened multi-center comparative randomized clinical trial of *T.M.File, J.Sergeti, R.Player et al.* (1997) which had demonstrated a statistically significant difference in the antibiotic effectiveness at the 5th to 7th days of the therapy. A sensitivity of the model to the cost range and to a potential rate variability of different administering of the drugs was also investigated.

The final analysis of the antibiotics efficacy involved 226 patients treated with levofloxacin and 230 ones received ceftriaxone/cefuroxime axetyl. The therapy was clinically sufficient to the 5th–7th day in 96% of the patients treated with levofloxacin and 90% patients received ceftriaxone/cefuroxime axetyl (the 95% confidence interval was 10.7 to 1.3%). According to our results Tavanic was more benefit compared with the Rocephin/Zinnat mode as it was more effective and less expensive.

The conclusive results regarding the economic benefit of levofloxacin requires further clinical and economical trials to compare levofloxacin with other domestic modes for the therapy of the community-acquired pneumonia.

Резюме

Настоящая работа посвящена сравнительному клинко-экономическому анализу применения левофлоксацина и цефтриаксона/цефуроксим аксетила для лечения внебольничной пневмонии. В основу работы положены данные мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования *T.M.File, J.Sergeti, R.Player и соавт.* (1997), где были продемонстрированы статистически значимые различия в эффективности исследуемых антибиотиков на 5–7-й день от начала лечения. Также изучалась чувствительность модели к колебаниям цен на лекарственные средства и к возможным изменениям частоты разных способов введения антибиотиков.

Окончательный анализ эффективности антибиотиков проводился на 226 пациентах, получавших левофлоксацин, и 230, получавших цефтриаксон/цефуроксим аксетил. Доля больных, лечение которых было признано клинически эффективным на 5–7-е сутки от начала лечения, составила 96% в группе леченных левофлоксацином и 90% — цефтриаксоном/цефуроксимом аксетилом (95% доверительный интервал различий от 10,7 до 1,3%). Согласно полученным результатам, назначение таваника при внебольничной пневмонии является более целесообразным, чем схемы роцефин/зиннат, поскольку он отличается более высокой эффективностью и меньшими затратами на антибиотикотерапию.

Для вынесения окончательного заключения об экономической целесообразности применения левофлоксацина необходимы дальнейшие клинко-экономические исследования, позволяющие сопоставить левофлоксацин с другими схемами, использующимися в отечественных условиях для лечения внебольничной пневмонии.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, внебольничная пневмония по-прежнему остается одной из ведущих причин в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания в развитых странах.

По данным *А.Г.Чучалина* [4], распространенность пневмоний среди взрослого населения России составляет 5–8 на 1000 человек. В США ежегодно регистрируется 2–3 млн случаев внебольничной пневмонии, по поводу которых совершается около 10 млн врачеб-

ных визитов в год [1]. Летальность при внебольничной терапии в среднем не превышает 1–5% [5], однако у пациентов высокой степени риска она может достигать 25%, что отчасти связано с ростом частоты резистентности основных возбудителей внебольничных пневмоний к антибактериальным препаратам [1].

В настоящий момент существует большое количество антибактериальных средств, рекомендуемых для лечения внебольничных пневмоний. Они отличаются по спектру действия, частоте побочных эффектов и стоимости. С целью оптимизации выбора антибактериальной терапии в 90-х годах был разработан ряд национальных и международных руководств по эмпирическому лечению внебольничной пневмонии. Наибольшей известностью пользуются руководства Американского и Британского торакальных обществ, Европейского респираторного общества, Американского общества по инфекционным болезням [6,8,9]. В 1998 г. Комиссией по антибиотической политике при Минздраве России были опубликованы национальные рекомендации по антибактериальной терапии пневмоний у взрослых, издан приказ Минздрава Российской Федерации со стандартами диагностики и лечения пневмоний [3].

В условиях ограниченных финансовых средств государственно регулируемой системы здравоохранения наряду с клинической эффективностью одним из критериев выбора средств диагностики и лечения является экономическая целесообразность. Для сочетанной оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий используется методология клинико-экономического анализа. Настоящая работа была посвящена сравнительному клинико-экономическому анализу применения левофлоксацина и цефтриаксона/цефуросим аксетила для лечения внебольничной пневмонии.

Левофлоксацин — антибиотик из группы фторхинолонов нового поколения, характеризуется широким спектром действия *in vitro* в отношении как типичных, так и атипичных возбудителей внебольничных пневмоний (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*). Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении *S.pneumoniae* и отличается улучшенной фармакокинетикой: терапевтическая концентрация в плазме крови сохраняется в течение 24 ч, благодаря чему он эффективен при назначении 1 раз в сутки. Высокая биодоступность при приеме внутрь позволяет проводить последовательную (ступенчатую) терапию — заменять инъекционный способ применения препарата пероральным, не прибегая к коррекции дозы. Кроме того, на сегодняшний день левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибиотиков фторхинолонового ряда [2].

Цефтриаксон и цефуросим аксетил — цефалоспорины с типичной для этой группы высокой активностью в отношении большинства типичных возбудителей внебольничных пневмоний. Их недостатком

является характерная для всей группы β -лактамных антибиотиков низкая активность в отношении атипичных возбудителей инфекций дыхательных путей.

Материалы и методы

Сравнительный клинико-экономический анализ левофлоксацина и цефтриаксона/цефуросим аксетила проводили путем расчета ожидаемых затрат на лечение внебольничной пневмонии в модели с построением дерева решений (см. рис.).

В связи с тем что экономические расчеты могут проводиться только для конкретных лекарственных препаратов, далее при характеристике экономических аспектов исследования наряду с международными наименованиями используются торговые названия препаратов исследуемых антибиотиков: таваник (левофлоксацин) и роцефин/зиннат (цефтриаксон/цефуросим аксетил).

Клинико-экономический анализ был сведен к сравнительному анализу затрат, поскольку в модели было определено, что ожидаемые затраты на применение таваника в среднем меньше, чем на применение схемы роцефин/зиннат. При этом в мультицентровом открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании *T.M.File, J.Sergeti, R.Player и соавт.* [7] были продемонстрированы статистически значимые различия в эффективности исследуемых антибиотиков на 5–7-й день от начала лечения: частота излечения составила 96% для левофлоксацина и 90% для цефтриаксона/цефуросим аксетила. При большей эффективности и меньшей стоимости левофлоксацина (таваника) исключается необходимость применения метода "затраты/эффективность".

Данные, представленные в публикации [7], послужили основой для построения модели расчета ожидаемых затрат в виде дерева решений (см. рис.).

Модель основывалась на следующих допущениях:

- 1) больной с внебольничной пневмонией получает либо таваник, либо схему роцефин/зиннат;
- 2) в группе получавших таваник 2,2% больных препарат вводили внутривенно в течение всего периода лечения (500 мг в сутки однократно); 61% — перорально (500 мг в сутки) и 36,8% — ступенчатую терапию (500 мг в сутки при внутривенном введении и пероральном приеме);
- 3) в группе получавших роцефин/зиннат 2,2% больных роцефин вводили внутривенно в течение всего периода лечения (2 г в сутки однократно); 50,4% — зиннат перорально (1 г в сутки) и 47,4% — ступенчатую терапию (2 г роцефина в сутки внутривенно с последующим переходом на зиннат 1 г в сутки);
- 4) средняя длительность применения антибактериальной терапии (исключая ступенчатую терапию) составила 11,7 дня;
- 5) средняя длительность ступенчатой терапии таваником: внутривенно 3,4 сут, затем перорально 10,6



Рис. Древо решений: модель для расчета ожидаемых затрат при применении таваника или роцефина/зинната для лечения внебольничной пневмонии.

сут; средняя длительность "ступенчатой" терапии роцефином и зиннатом: 2 г/сут роцефина внутривенно — 3,4 дня, затем зиннат 1 г/сут перорально 10,3 сут;

6) в группе получавших роцефин/зиннат 22% пациентов дополнительно принимали эритромицин 1 г 4 раза в сутки.

Источником информации о вероятности возможных событий (частота различных способов введения исследуемых препаратов и дополнительного применения эритромицина) послужили результаты клинического исследования [7]. Анализ затрат проводили с позиции системы здравоохранения, при этом в расчеты включали только затраты на антибиотикотерапию, рассчитанные на основании розничных цен московских аптек, представленных в Интернет на сайте <http://www.medlux.ru> 15.01.02 г.

Частота парентерального введения исследуемых препаратов в сутки в построенной модели была одинакова, следовательно, затраты на расходные материалы (система для внутривенных инфузий) в двух группах не различались, что позволяет исключить их из сравнительного анализа.

Анализ чувствительности построенной модели проводился по отношению к вариациям затрат на антибиотикотерапию и частоте разных способов введения антибиотиков.

Окончательный анализ эффективности антибиотиков проводился на 226 пациентах, получавших лево-

флоксацин, и 230, получавших цефтриаксон/цефуроксим аксетил [7].

Критериями включения пациентов в исследование служили наличие впервые выявленного на рентгенограмме инфильтрата в легком, типичного для пневмонии, в сочетании с двумя или более признаками инфекционного процесса в дыхательных путях (лихорадка, кашель, мокрота, хрипы, боль в грудной клетке или одышка). Из исследования исключались пациенты с пневмонией, вызванной резистентными к исследуемым антибиотикам микроорганизмами (если резистентность была выявлена до начала исследования); больные муковисцидозом, грибковой инфекцией, ВИЧ-инфекцией или внутрибольничной инфекцией; пациенты с нейтропенией, эмпиемой, тяжелым поражением почек; больные, получавшие один из исследуемых антибиотиков в течение последнего месяца, имеющие в анамнезе судороги, психическое заболевание, аллергические реакции на бета-лактамы, антибиотики или фторхинолоны; беременные и кормящие женщины.

По данным авторов, пациенты случайным образом были распределены на 2 группы: получавшие левофлоксацин или цефтриаксон/цефуроксим аксетил. Лечащие врачи определяли оптимальный способ введения антибиотиков (внутривенно или перорально), могли использовать ступенчатую терапию, если считали возможным, и назначить дополнительно эритромицин в группе больных, получавших цефтриаксон/цефуроксим аксетил.

Возбудителями пневмонии в исследуемых группах были *S.pneumoniae*, *H.influenza*, *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *Legionella spp.*

Значимых различий в распределении по возрасту, полу, расовой принадлежности, тяжести заболевания, необходимости госпитализации между группами не было.

Эффективность лечения определялась на основании разрешения клинических симптомов и, при возможности, динамики рентгенографического исследования грудной клетки на 5–7-й и 21–28-й дни от начала лечения. Дополнительным критерием эффективности служила эрадикация возбудителя. Параллельно изучали безопасность исследуемых схем (частота и тяжесть побочных эффектов).

Доля больных, лечение которых было признано клинически эффективным на 5–7-е сутки от начала лечения, составила 96% в группе леченных левофлоксацином и 90% — цефтриаксоном/цефуроксимом аксетилом (95% доверительный интервал различий от 10,7 до 1,3%, что свидетельствует о наличии статистически значимых различий).

Результаты и обсуждение

При первичном анализе расходов на антибактериальную терапию на основании средних розничных цен московских аптек было определено, что затраты на рекомендуемую суточную дозу таваника (500 мг)

составляют 1305 руб. при внутривенном введении и 187 руб. при пероральном приеме. Применение роцефина (цефтриаксона) внутривенно требует от 715 до 2860 руб. в сутки в зависимости от дозы (1–4 г/сут). При переходе на пероральный прием зинната (цефуроксима аксетила; 500 мг 2 раза в день) затраты на антибиотикотерапию в день в среднем составляют 180 руб.; добавление эритромицина (1 г 4 раза в день) увеличивает стоимость суток лечения на 42 руб. в среднем (см. таблицу).

Судя по данным клинического исследования, положенного в основу модели, две группы больных были аналогичны по условиям применения антибиотиков (соотношению амбулаторных и госпитализированных больных) и средней длительности лечения, но различались по способам введения препаратов. Согласно протоколу клинического исследования, оптимальный способ введения антибиотиков (внутривенно, перорально или с использованием схемы ступенчатой терапии) и необходимость назначения дополнительно эритромицина в группе леченных цефтриаксоном/цефуроксимом аксетилом, определялись лечащими врачами исходя из конкретной клинической ситуации.

Частота внутривенного введения в обеих группах была одинакова, но при применении таваника большему числу больных врачи назначали препарат перорально на протяжении всего периода лечения (см. рис.). Поскольку затраты на сутки лечения исследуемыми антибиотиками при разных способах введения существенно различались, различная частота назначения исследуемых схем (внутривенно, перо-

рально или методом ступенчатой терапии) в двух исследуемых группах пациентов могла повлиять на общие ожидаемые затраты на ведение больных с внебольничной пневмонией.

В результате ожидаемые прямые затраты на лечение больного с внебольничной пневмонией с применением таваника составили 4032,79 руб., а схема роцефин/зиннат + эритромицин — 4721 руб. Таким образом, применение таваника требовало в среднем на 688,21 руб. меньше, чем роцефина.

В связи с тем что ожидаемые затраты при применении таваника оказались меньше, чем схема роцефин/зиннат, отпала необходимость проведения клинико-экономического анализа затраты — эффективность.

Анализ чувствительности при проведении клинико-экономического анализа позволяет определить, сохраняется ли обнаруженная закономерность при изменении исходных параметров модели. В настоящем исследовании изучалась чувствительность модели к колебаниям цен на лекарственные средства и к возможным изменениям частоты разных способов введения антибиотиков.

Анализ чувствительности к изменению частоты назначения таваника внутривенно, перорально или методом ступенчатой терапии показал, что таваник сохраняет экономическое преимущество перед применением роцефин/зиннат, если частота перорального приема составляет не менее 47,5%.

Анализ чувствительности модели к затратам на роцефин показал, что при сохранении всех остальных допущений неизменными таваник остается эконо-

Таблица

Ценовые характеристики исследуемых антибактериальных средств для лечения внебольничной пневмонии

Препарат (МНН)	Упаковка	Цена упаковки, руб.			Суточная доза	Стоимость суточной дозы, руб.
		$M \pm \sigma$	Min	Max		
Таваник (левофлоксацин)	500 мг/100 мл флакон №1	1305±77	1250	1360	В/в 500 мг 1 раз в день	1305
Таваник (левофлоксацин)	Таблетки 500 мг № 5	937±106	800	1100	Внутрь 500 мг 1 раз в день	187
Роцефин (цефтриаксон)	Порошок для инъекций в/в раствора 1 г флакон	715±130	517	831	В/в 1 г 1 раз в день	715
Роцефин (цефтриаксон)	Порошок для инъекций в/в раствора 1 г флакон	715±130	517	831	В/в 2 г 1 раз в день	1430
Роцефин (цефтриаксон)	Порошок для инъекций в/в раствора 1 г флакон	715±130	517	831	В/в 2 г 2 раза в день	2860
Зиннат (цефуроксим аксетил)	Таблетки 250 мг № 10	451±43	356	512	Внутрь 500 мг 2 раза в день	180
Эритромицин	Таблетки 500 мг №10	51,91±5,03	42	59,6	Внутрь 1 г 4 раза в день	42

Примечание. В/в — внутривенно.

номически выгодным при условии, что суточная доза роцефина требует расходов более 1061,8 руб. в сутки, что соответствует цене на роцефин в большей части московских аптек (если учитывать дозу 2 г/сут).

Таким образом, согласно условиям построенной модели, таваник является более целесообразным, чем схема роцефин/зиннат, поскольку отличается более высокой эффективностью и меньшими затратами на антибиотикотерапию.

Для вынесения окончательного заключения об экономической целесообразности применения левофлоксацина необходимы дальнейшие клинико-экономические исследования, позволяющие сопоставить левофлоксацин с другими схемами, используемыми в отечественных условиях для лечения внебольничной пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: Учеб.-метод. пособие для врачей / Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. М.; 1998.
2. Синопальников А.И., Дуганов В.К. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых. Рус. мед. журн. 2001; 15: 3–10.

3. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (Приложение к приказу № 300 Минздрава России). М.; Универсум Паблишинг; 1999.
4. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания. Мед. газета 2000; 43: 8–9.
5. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 811–838.
6. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Ibid. 2000; 31: 347–382.
7. File T.M., Sergeti J., Player R. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1965–1972.
8. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 383–421.
9. Niederman M.S., Bass J.B., Campbell A.M. et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy: American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1418–1426.

Поступила 27.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–036.12

С.А.Павлищук¹, Т.В.Лукошников¹, Е.Н.Туник^{2,3}, С.В.Плотников³

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА КУБАНИ

¹ Кубанская государственная медицинская академия,

² Центральная районная больница Усть-Лабинского района Краснодарского края,

³ Центральная районная больница скорой медицинской помощи

MEDICAL AND SOCIAL BURDEN OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT KUBAN

S.A.Pavlishchuk, T.V.Lukoshnikova, E.N.Tunik, S.V.Plotnikov

Summary

Screening COPD at Kuban was performed twice in 15 yrs at the same area of active husbandry — Ust-Labinsk agriculture complex. The number of the persons examined was 1727 in 1986 and 1442 in 2002. A standard design of a screening search was used including a questionnaire, therapist's examination, a large picture frame photoroentgenography, lung function test. A differentiated diagnosis was made in bronchial obstruction cases.

The screening showed that the CORD rate at Kuban increased by 4.2% in 15 yrs. The mortality structure in COPD patients demonstrated a death prevalence of chronic respiratory failure and acute impairment of cerebral circulation compared with the equal population parameters.

Резюме

Скрининг ХОБЛ на Кубани проведен дважды с интервалом около 15 лет в одной и той же территории интенсивного земледелия — Усть-Лабинском агропромышленном комплексе. Число обследованных в 1986 г.