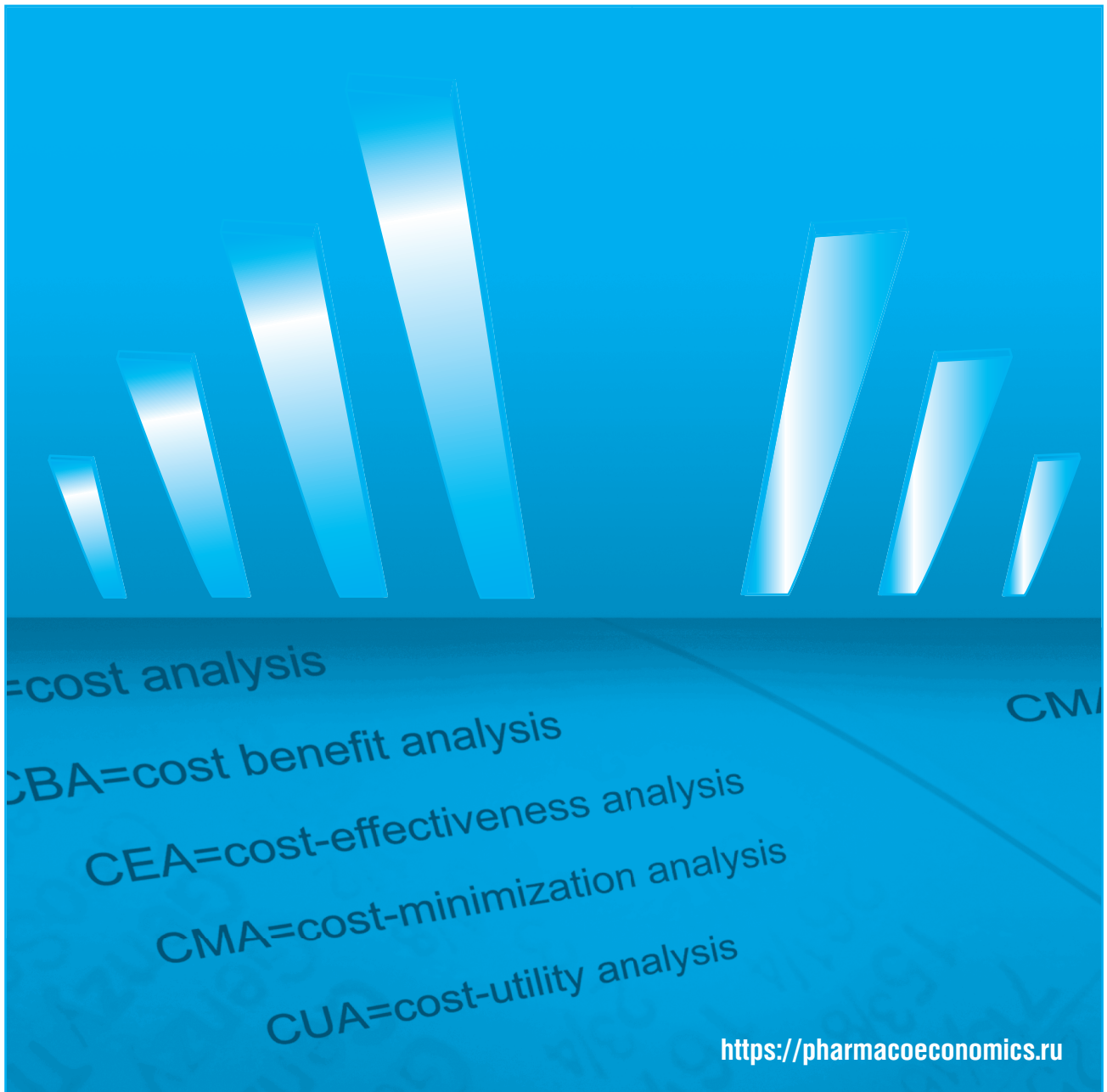


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

**FARMAKO EKONOMIKA**  
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 3

№3

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.190>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии: ретроспективное фармакоэкономическое исследование

А.А. Таубэ<sup>1</sup>, Т.В. Александрова<sup>1</sup>, О.А. Демидова<sup>1</sup>, М.В. Журавлева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Сивцев Вражек, д. 41, Москва 119002, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва 119048, Россия)

Для контактов: Александра Альбертовна Таубэ, e-mail: [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com)

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Общемировые рекомендации для стратегии лечения внебольничной пневмонии (ВП) заключаются в эмпирическом назначении антибактериальной терапии (АБТ) – бета-лактамов, фторхинолонов, макролидов – до тех пор, пока не будут получены результаты лабораторных исследований по идентификации этиологического агента, ответственного за ВП, для определения этиотропной терапии. Согласно национальным российским клиническим рекомендациям эмпирически назначаются макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины и аминопенициллины. Проведенные метаанализы обнаружили лучшие результаты у пациентов, получавших комбинацию макролидов с бета-лактамом, по сравнению с одним бета-лактамом. В то же время клиническая польза от добавления макролидов к бета-лактамам для эмпирического лечения ВП средней тяжести остается спорной, т.к. разница в результатах терапии может зависеть от возраста и коморбидных состояний пациентов.

**Цель:** анализ затрат на лечение ВП при различных стратегиях АБТ для оптимизации структуры расходов медицинской организации и планирования бюджета локальных систем здравоохранения.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ выписок из 157 медицинских карт пациентов среднего возраста в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, проходивших лечение в многопрофильных медицинских организациях. Методы исследования включали: частотный анализ, анализ стоимости болезни, анализ минимизации затрат, анализ «затраты–эффективность». Глубина исследования – 2 года.

**Результаты.** Частотный анализ выявил, что в назначениях преобладала стартовая стратегия терапии комбинацией «цефтриаксон + азитромицин» (n=74; 47%). На втором месте по частоте назначений оказалась монотерапия цефтриаксоном (n=37; 24%). Анализ эффективности выбранных стратегий АБТ показал, что в целом 113 (72%) назначений оказались эффективными. Стандартные стратегии терапии равнозначны в абсолютных значениях стоимости и имеют схожую структуру затрат.

**Заключение.** Обнаружена приверженность врачей национальным клиническим рекомендациям по лечению ВП при назначении стартовой эмпирической АБТ, выделены доминирующие стратегии. Анализ стоимости болезни продемонстрировал, что применяемые стратегии являются оптимальными с точки зрения минимизации затрат, соотношения «затраты–эффективность». Структура затрат при терапии различными стратегиями АБТ не имеет достоверно значимых отличий. В медицинских организациях придерживаются наиболее рациональной и экономически оптимальной стратегии терапии ВП и назначают схемы АБТ в каждом индивидуальном случае, исходя из факторов риска, а также результатов исследований чувствительности возбудителей ВП.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, фармакоэкономический анализ, анализ стоимости болезни, клиническая практика.

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 25.04.2023. В доработанном виде: 10.08.2023. Принята к печати: 07.09.2023. Опубликовано: 30.09.2023.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

**Вклад авторов**

Таубэ А.А. – концепция исследования, разработка модели, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста;  
Александрова Т.В. – ответственность за все аспекты выполнения работы, связанные с достоверностью данных;  
Демидова О.А. – ответственность за все аспекты выполнения работы, связанные с достоверностью данных;  
Журавлева М.В. – редактирование и доработка текста, финальное утверждение рукописи.

**Для цитирования**

Таубэ А.А., Александрова Т.В., Демидова О.А., Журавлева М.В. Антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии: ретроспективное фармакоэкономическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (3): 456–465. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.190>.

**Retrospective pharmacoeconomic study of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia**

A.A. Taube<sup>1</sup>, T.V. Alexandrova<sup>1</sup>, O.A. Demidova<sup>1</sup>, M.V. Zhuravleva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (41 Sivtsev Vrazhek Passage, Moscow 119002, Russia)

<sup>2</sup> Sechenov University (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

**Corresponding author:** Aleksandra A. Taube, e-mail: [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com)

**SUMMARY**

**Background.** The global recommendations for the treatment strategy of community-acquired pneumonia (CAP) include the empirical prescription of antibiotic therapy (ABT) – beta-lactams, fluoroquinolones, macrolides until the results of laboratory tests are obtained to identify the etiological agent responsible for CAP to determine etiotropic therapy. According to the national Russian clinical guidelines, macrolides, fluoroquinolones, cephalosporins and aminopenicillins are recommended for empirical prescription. Meta-analyses found better outcomes in patients treated with a combination of macrolides with beta-lactam compared to beta-lactam alone. At the same time, the clinical benefit of adding macrolides to beta-lactams for the empirical treatment of moderate CAP remains controversial, since the difference in the results of therapy may depend on the age and comorbid conditions of patients.

**Objective:** to analyze the costs of treating CAP with various ABT strategies in order to optimize the cost structure of a medical organization and plan the budget of local healthcare systems.

**Material and methods.** A retrospective epidemiological analysis of extracts from 157 medical records of middle-aged patients in accordance with the World Health Organization classification treated in multidisciplinary medical organizations was carried out. The methods included frequency analysis, cost of illness analysis, cost minimization analysis, and cost-effectiveness analysis. Depth of research was 2 years.

**Results.** Frequency analysis revealed that the initial strategy of ceftriaxone and azithromycin combination (n=74; 47%) prevailed in prescriptions. In terms of the rate of prescriptions, ceftriaxone monotherapy (n=37; 24%) was in the second place. The analysis of the effectiveness of the selected ABT strategies showed that, in general, 113 (72%) of prescriptions were effective. Standard therapy strategies were equivalent in absolute costs and had a similar cost structure.

**Conclusion.** Doctors' adherence to national clinical guidelines for CAP treatment was found when prescribing the initial empirical ABT, the dominant strategies were identified. Cost of illness analysis demonstrated that the applied strategies were optimal in terms of cost minimization, and cost-effectiveness ratio. The costs structure in therapy with various ABT strategies did not have significant differences. In medical organizations, they adhere to the most rational and cost-effective strategy for CAP treatment and prescribe ABT regimens in each individual case based on risk factors, as well as the results of studies of CAP pathogens sensitivity.

**KEYWORDS**

Community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, pharmacoeconomic analysis, cost of illness analysis, clinical practice.

**ARTICLE INFORMATION**

**Received:** 25.04.2023. **Revision received:** 10.08.2023. **Accepted:** 07.09.2023. **Published:** 30.09.2023.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

**Funding**

The study was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Authors' contribution**

Taube A.A. – research concept, model development, data analysis and interpretation, text writing;  
Alexandrova T.V. – responsibility for all aspects related to data reliability;  
Demidova O.A. – responsibility for all aspects related to data reliability;  
Zhuravleva M.V. – text editing and finalizing, final approval of the manuscript.

**For citation**

Taube A.A., Alexandrova T.V., Demidova M.V., Zhuravleva O.A. Retrospective pharmacoeconomic study of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (3): 456–465 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.190>.

### Основные моменты

#### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Неадекватная антибиотикотерапия (АБТ) внебольничной пневмонии (ВП) у госпитализированных пациентов удлиняет время пребывания в стационаре, а также увеличивает стоимость терапии и смертность от ВП
- ▶ Появление полирезистентных к лекарственным препаратам микроорганизмов создает серьезные проблемы при выборе эмпирической и окончательной терапии ВП
- ▶ В последние годы наблюдается устойчивый рост числа госпитализаций по поводу ВП, особенно у пожилых людей. Уровень летальности колеблется от 2% до 20%, достигая 50% у больных, поступивших в отделения интенсивной терапии

#### Что нового дает статья?

- ▶ Обнаружена приверженность врачей национальным клиническим рекомендациям по лечению ВП при назначении стартовой эмпирической АБТ
- ▶ Выделены доминирующие стратегии стартовой эмпирической АБТ: цефоперазон и его комбинация с азитромицином. Анализ стоимости болезни показал, что данные стратегии являются оптимальными с точки зрения минимизации затрат, показателя «затраты–эффективность»
- ▶ Определено, что структура затрат при терапии различными стратегиями АБТ не имеет достоверно значимых отличий

#### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ При назначении АБТ необходимо придерживаться наиболее рациональной и экономически оптимальной стратегии терапии ВП и назначать схемы АБТ в каждом индивидуальном случае, исходя из факторов риска, а также результатов исследований чувствительности возбудителей ВП

### Highlights

#### What is already known about the subject?

- ▶ Inappropriate antibiotic therapy for community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalized patients prolongs hospital stay and increases the cost of treatment and mortality
- ▶ The emergence of drug-resistant microorganisms creates serious problems when choosing empirical and final CAP therapy
- ▶ In recent years, there has been a steady increase in the number of hospitalizations for CAP, especially in the elderly population. Mortality rate is 2% to 20%, reaching 50% in patients admitted to intensive care units

#### What are the new findings?

- ▶ Physicians' adherence to national clinical guidelines for CAP treatment was found when prescribing initial empiric antibiotic therapy
- ▶ The dominant strategies for starting empiric antibiotic therapy were identified: cefoperazone and its combination with azithromycin. The cost analysis showed that these strategies are optimal in terms of cost minimization and cost-effectiveness
- ▶ It was determined that the cost structure for therapy with diverse antibiotic therapy strategies did not have significant differences

#### How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ When prescribing antibiotic therapy, it is necessary to adhere to the rational and economically optimal strategy for CAP treatment and appoint schemes based on risk factors as well as the results of studies of CAP pathogens sensitivity

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Инфекции нижних дыхательных путей являются третьей ведущей причиной смерти во всем мире и первой ведущей причиной смерти в странах с низким уровнем дохода [1]. Внебольничная пневмония (ВП) – распространенное заболевание, которое создает значительное бремя болезни для общества, особенно у детей в возрасте до 5 лет, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом [2, 3].

Для лечения ВП стандартно используются антибиотики [1]. Неадекватная терапия ВП у госпитализированных пациентов удлиняет время пребывания в стационаре, а также увеличивает стоимость терапии и смертность от ВП. Кроме того, появление полирезистентных к лекарственным препаратам (ЛП) микроорганизмов создает серьезные проблемы при выборе эмпирической и окончательной терапии [4]. В последние годы наблюдается устойчивый рост числа госпитализаций, в т.ч. в отделениях интенсивной терапии по поводу ВП, особенно у пожилых людей [5]. Уровень летальности колеблется от 2% до 20%, достигая 50% у больных, поступивших в отделения интенсивной терапии, и варьирует в зависимости от медицинских учреждений, географического региона, категорий пациентов и возраста [4, 5].

Общепринятые рекомендации по стратегии терапии ВП заключаются в эмпирическом назначении антибактериальных ЛП – бета-лактамов, фторхинолонов, макролидов [6, 7] – до тех пор, пока не будут получены результаты лабораторных исследований по идентификации этиологического агента, ответственного за ВП, для определения этиотропной терапии. Согласно национальным российским клиническим рекомендациям [8, 9] эмпирически назначаются макролиды, фторхинолоны, це-

фалоспорины и аминопенициллины. При этом отмечается, что у амбулаторных пациентов не выявлено существенных различий между этими группами антибактериальных ЛП по эффективности и безопасности.

В других странах стратегии эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) первого выбора различаются. Так, в Швейцарии и Нидерландах для пациентов, госпитализированных с ВП в отделения вне интенсивной терапии, в качестве эталона рекомендуется монотерапия бета-лактамами [10, 11], в странах Персидского залива ЛП выбора для стартовой АБТ считаются респираторные фторхинолоны [6]. Выбор ЛП в большей степени зависит от национальных эпидемиологических данных по антибиотикорезистентности ключевых возбудителей ВП.

Проведенные метаанализы [12, 13] обнаружили лучшие результаты у пациентов, получавших комбинацию макролидов с бета-лактамом, по сравнению с одним бета-лактамом. В то же время клиническая польза от добавления макролидов к бета-лактамам для эмпирического лечения ВП средней тяжести остается спорной [11, 14], т.к. разница в результатах терапии может зависеть от возраста и коморбидных состояний пациентов [10].

Также не было выявлено существенных различий в экономической эффективности стратегий предпочтительной АБТ при ВП в палатах вне интенсивной терапии при монотерапии бета-лактамами, комбинированной терапии бета-лактамами/макролидами или монотерапии фторхинолонами [7].

Таким образом, все стратегии терапии имеют приблизительно равную эффективность, зависят от региональной карты антибиотикорезистентности и должны назначаться врачом персонально для каждого пациента, исходя из факторов риска и его коморбидных состояний [15].



**Цель** – анализ затрат на лечение ВП при различных стратегиях АБТ для оптимизации структуры расходов медицинской организации и планирования бюджета локальных систем здравоохранения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ выписок из медицинских карт пациентов среднего возраста в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, проходивших лечение в многопрофильных медицинских организациях. В исследование вошли 157 медицинских карт. Критерии включения: диагноз «внебольничная пневмония», назначение терапии бета-лактамами антибиотиками. Критерии исключения – другие диагнозы или назначение другой терапии. Глубина исследования – 2 года. За эффективность эмпирической стартовой стратегии АБТ принимали отсутствие ее замены. Информацию из медицинских карт пациентов заносили в специально разработанные регистрационные карты.

### Анализ стоимости болезни / Cost of illness analysis

Анализ стоимости болезни проводили с учетом прямых медицинских затрат (англ. direct costs, DC) по ОСТ 91500.14.0001-2002, ГОСТ Р 56044-2014<sup>1</sup>.

Первичные прямые медицинские затраты рассчитывали в соответствии с Приложениями 12 и 13 Генерального тарифного соглашения на 2023 г. [16]. В них включали затраты на:

- прием врача – 540 руб.;
- рентгенологическое исследование – 343,10 руб.;
- общий анализ крови – 117,81 руб.

Далее к ним добавили затраты на ЛП (АБТ) и содержание пациента в медицинском учреждении (койко-место).

Величину затрат на АБТ рассчитывали по стоимости суточной дозы антибактериального ЛП. Для этого вычисляли среднее арифметическое стоимости 1 мг ЛП по трем заключенным государственным контрактам, размещенным на официальном сайте государственных закупок [17]. Далее определяли суточную дозу в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению. Стоимость АБТ в сутки рассчитывали как произведение стоимости 1 мг действующего вещества на среднюю суточную дозу.

Полученную среднюю стоимость ЛП в сутки использовали для индивидуального расчета стоимости по каждому пациенту, получавшему соответствующую АБТ, т.к. продолжительность терапии назначается индивидуально. Затраты на содержание пациента с диагнозом ВП в стационаре (койко-день) в соответствии с Приложением 4 Генерального тарифного соглашения [16] – 1645,60 руб. за 1 день пребывания.

Стоимость содержания (госпитализации) пациента в медицинской организации рассчитывали как произведение времени содержания (в сутках) на стоимость пребывания в стационаре в сутки.

В стоимость неэффективной терапии входила стоимость терапии другими антибактериальными ЛП. Стоимость АБТ в случае развития нежелательных явлений не учитывалась вследствие недостаточности достоверных данных.

Непрямые медицинские затраты (англ. indirect costs, IC) в данном исследовании не учитывались.

### Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

При анализе экономической эффективности (англ. cost-effectiveness analysis, CEA), в частном случае – анализе минимизации затрат (англ. cost minimization analysis, CMA), рассчитывали разницу в затратах на 1 пациента при вариантах терапии  $x$  и  $y$  по формуле [18, 19]:

$$CMA = DC_x - DC_y,$$

где  $DC_x$  – прямые затраты при АБТ $_x$ ;  $DC_y$  – прямые затраты при АБТ $_y$ .

### Анализ «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Анализ «затраты–эффективность» проводили для оценки стартовых эмпирических АБТ как отношение стоимости болезни к достижению показателя эффективности. Показателем эффективности (англ. cost-effectiveness ratio, CER) считали значение, обратно пропорциональное количеству дней госпитализации до выписки из стационара. Расчет проводили по формуле [18, 19]:

$$CER = (DC + IC) / Ef,$$

где DC – прямые медицинские затраты; IC – непрямые медицинские затраты (в данном исследовании – 0); Ef – эффективность лечения (дни госпитализации).

### Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). Информированное согласие не получали в связи с ретроспективным характером исследования.

### Статистический анализ / Statistical analysis

Полученные данные подвергали статистической обработке в программах MS Excel (Microsoft, США) и Statistica (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в абсолютных и относительных значениях. Варианты терапии, которые были назначены менее чем 3 пациентам в нашей выборке, были объединены в категорию «Прочие» и в дальнейшем статистическом анализе не использовались.

## РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

### Анализ частоты назначений / Rate of prescription analysis

Ретроспективный частотный анализ (табл. 1) выявил, что в назначениях преобладала стартовая стратегия лечения комбинацией «цефтриаксон + азитромицин» ( $n=74$ ; 47%). На втором месте по частоте назначений оказалась монотерапия цефтриаксоном ( $n=37$ ; 24%), к которой в единичных случаях на следующий день или через 2 дня добавлялся азитромицин.

Угруппированная структура назначений представлена на рисунке 1, в соответствии с которым более 70% стратегий включали антибактериальный ЛП цефтриаксон.

### Анализ эффективности и безопасности / Effectiveness and safety analysis

Анализ эффективности выбранных стратегий АБТ показал, что в целом 113 (72%) назначений оказались эффективными

<sup>1</sup> ОСТ 91500.14.0001-2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения»; ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения».

Таблица 1. Частота и эффективность стартовых стратегий антибактериальной терапии

Table 1. Frequency and efficacy of initial antibiotic therapy strategies

Стратегия / Strategy	Частота назначений, n (%) / Rate of prescription, n (%)	Эффективность, n (%) / Effectiveness, n (%)
Цефтриаксон + азитромицин / Ceftriaxone + azithromycin	74 (47,00)	52 (70)
Цефтриаксон / Ceftriaxone	37 (24,00)	33 (89)
Цефотаксим + азитромицин / Cefotaxime + azithromycin	9 (5,70)	7 (78)
Цефотаксим + эритромицин / Cefotaxime + erythromycin	4 (2,55)	2 (50)
Цефоперазон / Cefoperazone	3 (1,90)	2 (67)
Цефтриаксон + метронидазол / Ceftriaxone + metronidazole	1 (0,64)	0 (0)
Левифлоксацин / Levofloxacin	2 (1,27)	0 (0)
Цефепим / Cefepime	2 (1,27)	2 (100)
Цефепим + азитромицин / Cefepime + azithromycin	2 (1,27)	2 (100)
Цефоперазон + амикацин / Cefoperazone + amikacin	2 (1,27)	2 (100)
Цефотаксим / Cefotaxime	2 (1,27)	0 (0)
Цефтриаксон + амикацин / Ceftriaxone + amikacin	2 (1,27)	2 (100)
Цефтриаксон + эритромицин / Ceftriaxone + erythromycin	2 (1,27)	1 (50)
Ципрофлоксацин + рифампицин / Ciprofloxacin + rifampicin	2 (1,27)	1 (50)
Цефотаксим + эритромицин / Cefotaxime + erythromycin	2 (1,27)	2 (100)
Левифлоксацин + цефтриаксон / Levofloxacin + ceftriaxone	1 (0,64)	1 (50)
Сулцеф / Sulcef	1 (0,64)	1 (50)
Цефтриаксон + левофлоксацин / Ceftriaxone + levofloxacin	1 (0,64)	1 (50)
(Цефоперазон + сульбактам) + азитромицин / (Cefoperazone + sulbactam) + azithromycin	1 (0,64)	1 (50)
(Цефоперазон + сульбактам) + рифампицин / (Cefoperazone + sulbactam) + rifampicin	1 (0,64)	1 (50)
Рифампицин + левофлоксацин / Rifampicin + levofloxacin	1 (0,64)	0 (0)
(Цефоперазон + сульбактам) + амикацин / (Cefoperazone + sulbactam) + amikacin	1 (0,64)	0 (0)
Цефтриаксон + рифампицин / Ceftriaxone + rifampicin	1 (0,64)	0 (0)
Амписид (ампициллин + сульбактам) + азитромицин / Ampisid (ampicillin + sulbactam) + azithromycin	1 (0,64)	0 (0)
(Цефоперазон + сульбактам) + азитромицин / (Cefoperazone + sulbactam) + azithromycin	1 (0,64)	0 (0)
Гатифлоксацин (гатифлоксацин + тигециклин) / Gatifloxacin (gatifloxacin + tigecycline)	1 (0,64)	0 (0)

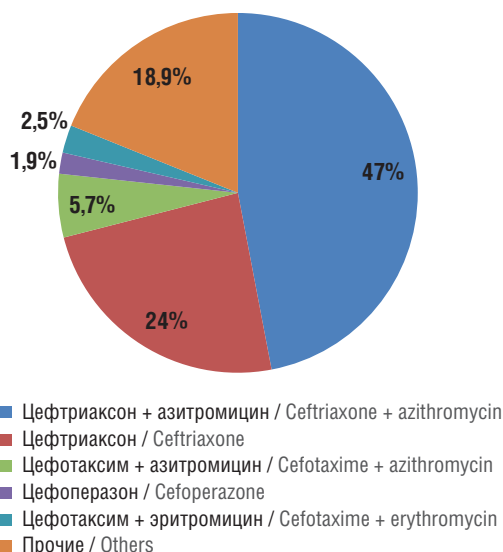


Рисунок 1. Частотный анализ назначений стартовой эмпирической антибиотикотерапии

Figure 1. Frequency analysis of prescriptions of initial empirical antibiotic therapy

(см. табл. 1). Анализ безопасности АБТ выявил в качестве нежелательных реакций 7 (4,5%) случаев антибиотико-ассоциированных диарей. Других побочных реакций на применение антибактериальных ЛП зафиксировано не было. Это говорит о слабой выявляемости нежелательных реакций.

#### Анализ стоимости болезни / Cost of illness analysis

На первом этапе анализа стоимости болезни при стартовой стратегии эмпирической АБТ провели расчет режима дозирования, далее определили стоимость АБТ в сутки (табл. 2).

Затем была определена стоимость лечения для каждого пациента. Средние ее значения при применении различных стратегий стартовой эмпирической АБТ представлены в таблице 3.

#### Анализ структуры затрат / Cost structure analysis

Анализ структуры затрат на лечение ВП (рис. 2) показал, что затраты на госпитализацию составляют большую часть: при терапии цефтриаксоном – 87%, цефтриаксоном и азитромицином – 80%, гатифлоксацином – 58%. Доля стоимости ЛП – около 5,2% при

Таблица 2. Расчет стоимости антибактериальной терапии в сутки

Table 2. Calculation of the cost of antibiotic therapy per day

Лекарственный препарат / Drug	Лекарственная форма / Pharmaceutical form	Средняя стоимость единицы измерения, руб. / Average unit cost, rub.	Стоимость терапии в сутки, руб. / Cost of therapy per day, rub.
Цефтриаксон / Ceftriaxone	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения / Powder for preparation of solution for intravenous injection	0,028	31,10
Азитромицин / Azithromycin	Таблетки, покрытые оболочкой / Coated tablets	32,640	32,64
Рифампицин / Rifampicin	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора / Lyophilisate for preparation of concentrate for solution preparation	0,451	343,70
Ципринол / Cypriinol	Таблетки, покрытые оболочкой / Coated tablets	14,260	28,52
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	Таблетки, покрытые оболочкой / Coated tablets	4,190	4,19
Цефоперазон / Cefoperazone	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения / Powder for preparation of solution for intravenous and intramuscular injection	165,930	165,93
Сульцеф / Sulcef	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г + 1 г, № 1 / Powder for preparation of solution for intravenous and intramuscular injection 1 g + 1 g, N1	337,380	680,96
Метронидазол / Metronidazole	Раствор для инфузий / Solution for infusion	0,297	89,10
Ванкомицин / Vancomycin	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь / Lyophilisate for preparation of solution for infusion and oral administration	0,314	752,00
Максипим / Maxipim	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 г флакон № 1, картонная пачка / Powder for preparation of solution for intravenous and intramuscular injection 1 g vial N1, carton pack	330,740	667,68
Амикацин / Amikacin	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения / Powder for preparation of solution for intravenous and intramuscular injection	0,077	105,00
Левифлоксацин / Levofloxacin	Раствор для инфузий, 5 мг/мл, 100 мл // Solution for infusion, 5 mg/ml, 100 ml	3,800	380,00
Гатифлоксацин / Gatifloxacin	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой / Film-coated tablets	292,280	146,14

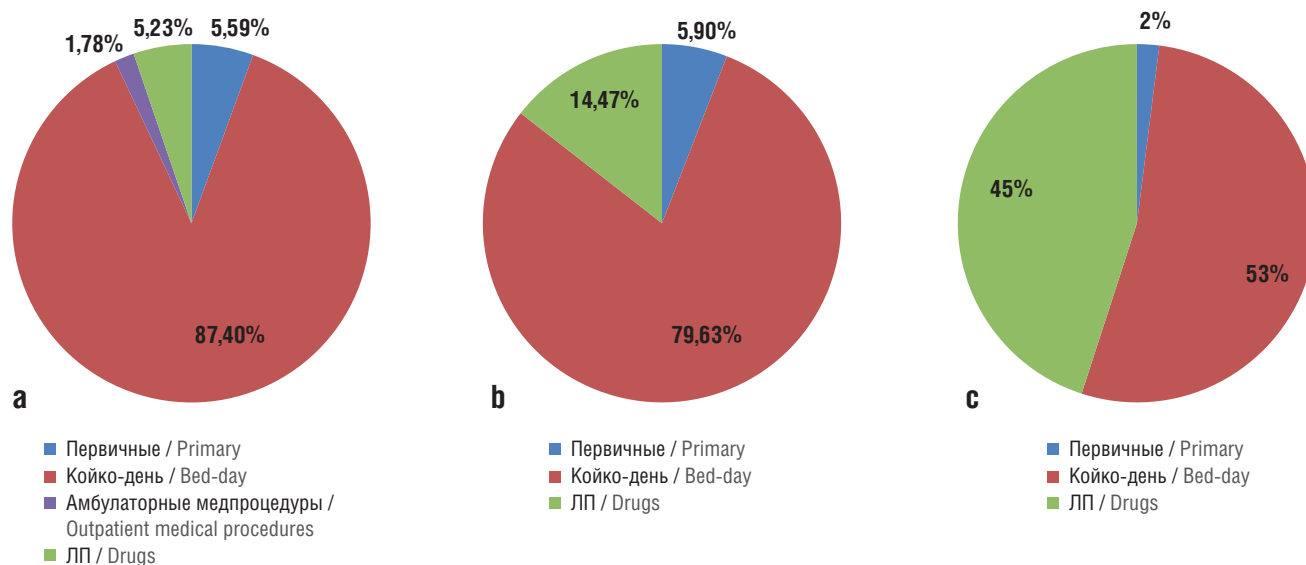
Таблица 3. Стоимость болезни при применении различных стратегий стартовой эмпирической антибактериальной терапии

Table 3. Cost of illness for different strategies of initial empirical antibiotic therapy

Стратегия / Strategy	Стоимость ± 95% ДИ, руб. / Cost ± 95% CI, rub.	Медиана, руб. / Median, rub.	Длительность госпитализации, сут / Hospitalization duration, days
Цефтриаксон + азитромицин / Ceftriaxone + azithromycin	18 456,50±1296	16 319,40	7,86
Цефтриаксон / Ceftriaxone	19 833,30±2315	16 985,60	8,51
Цефотаксим + азитромицин / Cefotaxime + azithromycin	23 397,10±7526	18 342,60	8,33
Цефотаксим + эритромицин / Cefotaxime + erythromycin	19 396,00±9464	20 423,10	5,00
Цефоперазон / Cefoperazone	25 598,00±8566	29 111,90	9,33
Гатифлоксацин + тигециклин / Gatifloxacin + tigecycline	46 492,19	–	15,00

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.



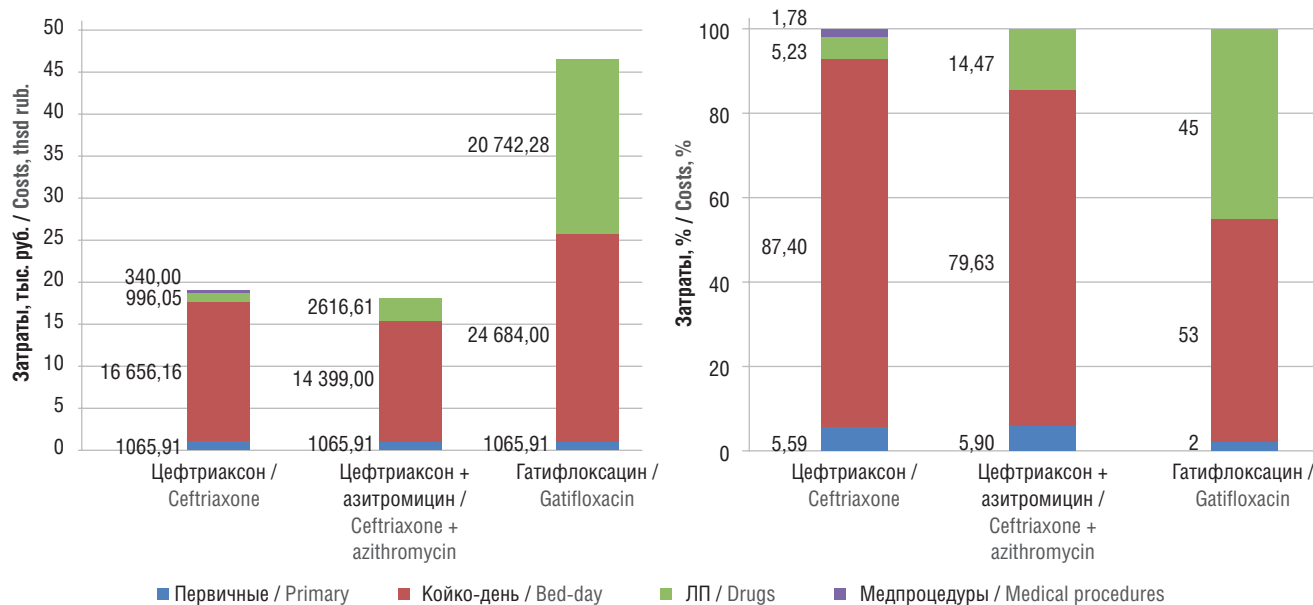
**Рисунок 2.** Структура затрат на различные стратегии антибактериальной терапии: а – цефтриаксон; б – цефтриаксон + азитромицин; в – гатифлоксацин + тигециклин. ЛП – лекарственные препараты

**Figure 2.** Cost structure of different antibiotic therapy strategies: а – ceftriaxone; б – ceftriaxone + azithromycin; в – gatifloxacin + tigecycline

терапии цефтриаксоном, 14% – цефтриаксоном и азитромицином. Стоимость ЛП при стартовой эмпирической АБТ гатифлоксацином составила 2% от общей стоимости лечения, несмотря на большее абсолютное значение.

Результаты сравнительного анализа структуры затрат на лечение ВП при наиболее часто назначаемых стратегиях (цефтриаксон, комбинация «цефтриаксон + азитромицин», гатифлоксацин) в абсолютных и относительных величинах представлены на **рисунке 3**. Стандартные стратегии терапии, предлагаемые к применению утвержденными клиническими рекомендациями, равнозначны

в абсолютных значениях стоимости и имеют похожую структуру затрат. Терапия фторхиноловым антибактериальным ЛП гатифлоксацин более затратна, что обусловлено тяжестью клинического случая, сменой терапии и длительностью госпитализации. Согласно утвержденным клиническим рекомендациям [11] фторхиноловые антибактериальные ЛП назначаются пациентам с диагнозом ВП, имеющим значимые сопутствующие заболевания, в качестве альтернативных антибактериальных ЛП. Применение данного ЛП, вероятно, было связано с индивидуальными особенностями пациента или чувствительностью выделенных возбудителей.



**Рисунок 3.** Структура прямых медицинских затрат на лечение внебольничной пневмонии: а – в абсолютных значениях; б – в относительных значениях. ЛП – лекарственные препараты

**Figure 3.** Structure of direct medical costs for treatment of community-acquired pneumonia: а – in absolute values; б – in relative values.



**Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis**

Как видно из **таблицы 4**, при сравнении монотерапии цефтриаксоном и комбинированной терапии комбинацией «цефтриаксон + азитромицин» стоимость последней была ниже, но эффективность также ниже. Таким образом, с точки зрения минимизации затрат на терапию ВП следует считать предпочтительнее комбинированную терапию. Однако необходимо отметить, что в данном исследовании не учитывались непрямые затраты, а именно затраты на оплату листка нетрудоспособности. С учетом более длительной госпитализации при монотерапии цефоперазоном стоимость болезни увеличится за счет таких выплат. По данным сравнительного анализа минимизации затрат при комбинированных стратегиях, более экономичной оказалась комбинация «цефтриаксон + азитромицин».

**Анализ «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness analysis**

Результаты анализа «затраты–эффективность» представлены на **рисунке 4**. На первом месте по соотношению затрат и эффективности оказалась стратегия АБТ комбинацией «цефотаксим + эритромицин», на втором – комбинацией «цефтриаксон + азитромицин», далее – монотерапия цефтриаксоном.

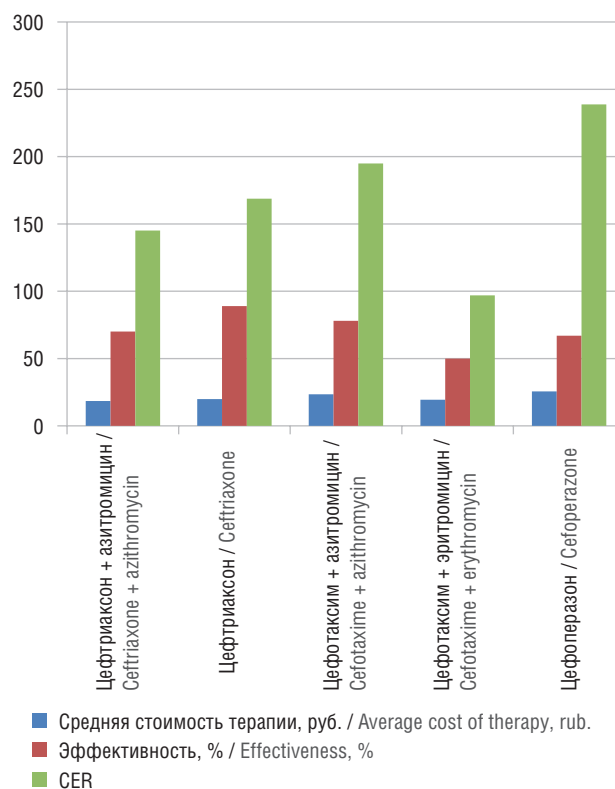
**ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION**

Клинические рекомендации [8] предусматривают эмпирическое назначение АБТ при ВП с учетом ее тяжести, факторов, определяющих спектр возбудителя, и других факторов риска. Различные антибактериальные ЛП применяются в зависимости от стратификации пациента, учитывается также затратная эффективность терапии.

Рекомендуется применение широкого круга антибактериальных ЛП – ампициллин, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины с высокой антипневмококковой активностью (цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролин), эртапенем, респираторные хинолоны [8]. В нашем исследовании преобладающим назначением оказался цефалоспориновый антибиотик, а также его комбинации с азитромицином. Можно сделать вывод, что ранее именно эти стартовые стратегии оказались наиболее оптималь-

ными в рутинных назначениях с точки зрения как эффективности, так и затрат на терапию.

Выявленные в ходе исследования сроки госпитализации, повышающие стоимость терапии и являющиеся одним из индикаторов эффективности терапии, выше, чем в зарубежных работах. Например, в исследовании В. Mahboub et al. [6] средняя продол-



**Рисунок 4.** Анализ «затраты–эффективность». CER (англ. cost-effectiveness ratio) – показатель «затраты–эффективность»  
**Figure 4.** Cost-effectiveness analysis. CER – cost-effectiveness ratio

**Таблица 4.** Анализ минимизации затрат на различные стратегии антибактериальной терапии

**Table 4.** Cost minimization analysis for different antibiotic therapy strategies

Стратегия / Strategy	Стоимость, руб. / Cost, rub.	Прирост, руб. / Increase rub.	Эффективность, % / Effectiveness, %	Прирост эффективности, % / Increase in effectiveness, %	CER
<i>Вариант 1 / Option 1</i>					
Цефтриаксон + азитромицин / Ceftriaxone + azithromycin	18 456,50 ± 1296	-1377,00	70	-19	-72,47
Цефтриаксон / Ceftriaxone	19 833,30 ± 2315		89		
<i>Вариант 2 / Option 2</i>					
Цефтриаксон + азитромицин / Ceftriaxone + azithromycin	18 456,50 ± 1296	+4941,00	70	-8	-617,60
Цефотаксим + азитромицин / Cefotaxime + azithromycin	23 397,10		78		
<i>Вариант 3 / Option 3</i>					
Цефтриаксон + азитромицин / Ceftriaxone + azithromycin	18 456,50 ± 1296	-940,00	70	20	-47,00
Цефотаксим + эритромицин / Cefotaxime + erythromycin	19 396,10		50		

**Примечание.** CER (англ. cost-effectiveness ratio) – показатель «затраты–эффективность».

**Note.** CER – cost-effectiveness ratio.

жительность пребывания в стационаре для лечения ВП составила  $3,9 \pm 4,4$  сут.

По данным, полученным в нашей работе, наиболее часто назначаемые стартовые АБТ имеют наибольшую клиническую и экономическую эффективность. Более дорогостоящее лечение, как показано на примере гатифлоксацина, назначалось исходя из анамнеза пациента и терапевтической целесообразности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Обнаружена приверженность врачей национальным клиническим рекомендациям по лечению ВП при назначении стартовой

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Pakhale S., Mulpuru S., Verheij T.J., et al. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014 (10): CD002109. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002109.pub4>.
2. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (11): 1191–210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4).
3. Murdoch D.R., Howie S.R.C. The global burden of lower respiratory infections: making progress, but we need to do better. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (11): 1162–3. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30407-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30407-9).
4. Eshwara V.K., Mukhopadhyay C., Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: an update. *Indian J Med Res*. 2020; 151 (4): 287–302. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_1678\\_19](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1678_19).
5. Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P., et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (11): 1806–12. <https://doi.org/10.1093/cid/cix647>.
6. Mahboub B., Al Zaabi A., Al Ali O.M., et al. Real life management of community-acquired Pneumonia in adults in the Gulf region and comparison with practice guidelines: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 112. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0108-x>.
7. van Werkhoven C.H., Postma D.F., Manges M.J., et al. Cost-effectiveness of antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: results from a cluster randomized cross-over trial. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 52. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2179-6>.
8. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1) (дата обращения 27.08.2023).
9. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 295–355. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>.
10. Garin N., Genné D., Carballo S., et al.  $\beta$ -Lactam monotherapy vs  $\beta$ -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe

## REFERENCES:

1. Pakhale S., Mulpuru S., Verheij T.J., et al. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014 (10): CD002109. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002109.pub4>.
2. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (11): 1191–210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4).
3. Murdoch D.R., Howie S.R.C. The global burden of lower respiratory

эмпирической АБТ, выделены ее доминирующие стратегии: цефоперазон и его комбинация с азитромицином.

Анализ стоимости болезни показал, что данные стратегии являются оптимальными с точки зрения минимизации затрат, соотношения затрат и эффективности. Структура затрат при терапии с использованием различных стратегий АБТ не имеет достоверно значимых отличий.

Таким образом, в медицинских организациях придерживаются наиболее рациональной и экономически оптимальной стратегии терапии ВП и назначают схемы АБТ в каждом индивидуальном случае, исходя из факторов риска, а также результатов исследований чувствительности возбудителей ВП.

community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014; 174 (12): 1894–901. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4887>.

11. Wiersinga W.J., Bonten M.J., Boersma W.G., et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med*. 2012; 70 (2): 90–101.
12. Kolditz M., Halank M., Höffken G. Monotherapy versus combination therapy in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med*. 2006; 5 (6): 371–83. <https://doi.org/10.2165/00151829-200605060-00002>.
13. Nie W., Li B., Xiu Q.  $\beta$ -Lactam/macrolide dual therapy versus  $\beta$ -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (6): 1441–6. <https://doi.org/10.1093/jac/dku033>.
14. Rodrigo C., McKeever T.M., Woodhead M., Lim W.S. Single versus combination antibiotic therapy in adults hospitalised with community acquired pneumonia. *Thorax*. 2012; 68 (5): 493–5. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202296>.
15. Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В. и др. Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022; 24 (4): 388–94. <https://doi.org/10.36488/cmhc.2022.4.388-394>.
16. Генеральное тарифное соглашение на 2023 г. URL: <http://zdrav.spb.ru/for-people/omc/docs001/> (дата обращения 27.08.2023).
17. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок. URL: <https://zakupki.gov.ru> (дата обращения 27.08.2023).
18. Ягудина П.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты–эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012; 5 (4): 3–8.
19. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов. *Качественная клиническая практика*. 2019; 2: 35–44. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10071>.

infections: making progress, but we need to do better. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (11): 1162–3. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30407-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30407-9).

4. Eshwara V.K., Mukhopadhyay C., Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: an update. *Indian J Med Res*. 2020; 151 (4): 287–302. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_1678\\_19](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1678_19).
5. Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P., et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (11): 1806–12. <https://doi.org/10.1093/cid/cix647>.

6. Mahboub B., Al Zaabi A., Al Ali O.M., et al. Real life management of community-acquired Pneumonia in adults in the Gulf region and comparison with practice guidelines: a prospective study. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 112. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0108-x>.
7. van Werkhoven C.H., Postma D.F., Mangen M.J., et al. Cost-effectiveness of antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: results from a cluster randomized cross-over trial. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 52. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2179-6>.
8. Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1) (in Russ.) (accessed 27.08.2023).
9. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaytsev A.A., et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya.* 2022; 32 (3): 295–355 (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>.
10. Garin N., Genné D., Carballo S., et al.  $\beta$ -Lactam monotherapy vs  $\beta$ -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med.* 2014; 174 (12): 1894–901. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4887>.
11. Wiersinga W.J., Bonten M.J., Boersma W.G., et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med.* 2012; 70 (2): 90–101.
12. Kolditz M., Halank M., Höffken G. Monotherapy versus combination therapy in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med.* 2006; 5 (6): 371–83. <https://doi.org/10.2165/00151829-200605060-00002>.
13. Nie W., Li B., Xiu Q.  $\beta$ -Lactam/macrolide dual therapy versus  $\beta$ -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (6): 1441–6. <https://doi.org/10.1093/jac/dku033>.
14. Rodrigo C., McKeever T.M., Woodhead M., Lim W.S. Single versus combination antibiotic therapy in adults hospitalised with community acquired pneumonia. *Thorax.* 2012; 68 (5): 493–5. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202296>.
15. Taube A.A., Demidova O.A., Alexandrova T.V., et al. Analysis of antibiotic prescriptions in patients with community-acquired pneumonia in clinical practice. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2022; 24 (4): 388–94 (in Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmacc.2022.4.388-394>.
16. General Tariff Agreement for 2023. Available at: <http://zdrav.spb.ru/for-people/omc/docs001/> (in Russ.) (accessed 27.08.2023).
17. Official website of the Unified Information System in the field of procurement. Available at: <https://zakupki.gov.ru> (in Russ.) (accessed 27.08.2023).
18. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Methodology of cost-effectiveness analysis in pharmacoconomics. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology.* 2012; 5 (4): 3–8 (in Russ.).
19. Gomon Y.M., Kolbin A.S., Mazurenko S.O., Ivanov I.G. Principles of clinical and economic analysis of antimicrobial drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika / Good Clinical Practice.* 2019; 2: 35–44 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10071>.

#### Сведения об авторах

Таубэ Александра Альбертовна – к.фарм.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>; Scopus Author ID: 57471630100; РИНЦ SPIN-код: 7634-4399. E-mail: [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com).

Александрова Татьяна Владимировна – аналитик ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>; РИНЦ SPIN-код: 1591-8154.

Демидова Ольга Александровна – ведущий аналитик ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>; WoS ResearcherID: D-3666-2018; РИНЦ SPIN-код: 3065-3567.

Журавлева Марина Владимировна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), заместитель начальника научного отдела клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; Scopus Author ID: 55878917900; РИНЦ SPIN-код: 6267-9901.

#### About the authors

Aleksandra A. Taube – PhD (Pharm.), Leading Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>; Scopus Author ID: 57471630100; RSCI SPIN-code: 7634-4399. E-mail: [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com).

Tatiana V. Alexandrova – Analyst, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>; RSCI SPIN-code: 1591-8154.

Olga A. Demidova – Leading Analyst, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>; WoS ResearcherID: D-3666-2018; RSCI SPIN-code: 3065-3567.

Marina V. Zhuravleva – Dr. Med. Sci., Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University; Deputy Head of Scientific Department for Clinical Pharmacology, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; Scopus Author ID: 55878917900; RSCI SPIN-code: 6267-9901.