

# Клинико-экономический анализ оригинального левофлоксацина при туберкулезе

Белоусов Д. Ю.<sup>1</sup>, Гучев И. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Центр фармакоэкономических исследований, Москва

<sup>2</sup> — Терапевтическое отделение ФГУ «421 Военный госпиталь МВО» МО РФ, Смоленск

Туберкулез представляет сегодня одну из самых серьезных мировых проблем вследствие высокой распространенности, несмотря на интенсивные меры профилактики и лечения. Во многом очередную волну заболевания поднимает распространяющаяся ВИЧ-инфекция, при которой туберкулез является практически 100 %-ной оппортунистической инфекцией. По оценкам ВОЗ ежегодно заболевает туберкулезом не менее 8 млн человек, а 2 млн человек умирает от этой болезни, он лидирует среди всех инфекционных заболеваний по параметру смертности [1]. Российская Федерация включена в число 22 стран, несущих наибольшее бремя заболевания, поскольку при относительно невысоком показателе заболеваемости (77,4 чел. на 100 тыс. населения) абсолютное число больных велико и по оценкам 2010 г. составляет 109 904 чел., а всего на диспансерном учете стоят более четверти миллиона человек (табл. 1) [2]. Наиболее тяжелая ситуация в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Именно поэтому предпринимаются неординарные меры для уменьшения прессинга заболевания, в том числе, финансовые, направленные на повышение его выявления, качества лечения и реабилитации больных туберкулезом. В федеральном бюджете на 2012 год и плановый период 2013 и 2014 годов на мероприятия по борьбе с туберкулезом определено 2,822 млрд руб., в том числе 2,22 млрд руб на лекарственные препараты [3].

Особую проблему представляет лекарственно-устойчивый туберкулез, обусловленный резистентностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Из-за отсутствия эффекта у таких больных фаза бактериовыделения затягивается, а окружающие подвергаются высокому риску заражения, даже в случае напряженного противотуберкулезного иммунитета. По данным

Центрального НИИ туберкулеза РАМН, у каждого второго пациента с впервые выявленным туберкулезом легких из мокроты выделяли резистентные микобактерии, при этом в одной трети случаев неэффективными были сразу 3 противотуберкулезных препарата [4]. При хроническом течении заболевания резистентность микобактерий определяется у 90 % больных.

По классификации ВОЗ выделяют следующие виды резистентности возбудителя туберкулеза [5]:

- монорезистентные штаммы (к одному ПТП);
- полирезистентные штаммы (к 2 и более ПТП, за исключением сочетания изониазид — рифампицин);
- множественно лекарственно-резистентные (как минимум, к сочетанию изониазид — рифампицин).

Формирование приобретенной резистентности к ПТП — главная причина неэффективной химиотерапии, что существенным образом сказывается на выборе режимов фармакотерапии и отражает их многообразие. Рецидивы туберкулеза легких в подавляющем большинстве случаев обусловлены резистентностью микобактерий к ПТП, нередко формирование хронических и неизлечимых форм и летальных исходов [6]. Кроме того, у таких больных имеет место более частое присоединение неспецифической патогенной бронхолегочной инфекции, что значительно утяжеляет клиническую картину, требует дополнительного назначения антибиотиков, ухудшает переносимость лечения и не гарантирует благоприятного прогноза на выздоровление, особенно у молодых и пожилых больных [7]. Поэтому рационально применять антибиотики, обладающие одновременно активностью в отношении возбудителя туберкулеза, в том числе и резистентных, и наиболее часто присоединяющихся к процессу неспецифи-

**Заболееваемость и контингенты больных активным туберкулезом с впервые установленным диагнозом в Российской Федерации**

| Субъекты Федерации                  | Число больных    |        |                      |       |  |        |                      |       |
|-------------------------------------|------------------|--------|----------------------|-------|--|--------|----------------------|-------|
|                                     | всего            |        |                      |       | в том числе дети (0—17 лет) включительно |        |                      |       |
|                                     | абсолютные числа |        | на 100 000 населения |       | абсолютные числа                         |        | на 100 000 населения |       |
|                                     | 2009             | 2010   | 2009                 | 2010  | 2009                                     | 2010   | 2009                 | 2010  |
| Российская Федерация                | 117227           | 109904 | 82.6                 | 77.4  | 262718                                   | 253555 | 185.1                | 178.7 |
| Центральный федеральный округ       | 22456            | 20576  | 60.5                 | 55.4  | 43503                                    | 41030  | 117.2                | 110.5 |
| Северо-Западный федеральный округ   | 8500             | 7750   | 63.2                 | 57.7  | 17185                                    | 16031  | 127.9                | 119.3 |
| Южный федеральный округ             | 10771            | 10607  | 78.5                 | 77.3  | 29912                                    | 28644  | 218.1                | 208.9 |
| Северо-Кавказский федеральный округ | 5659             | 5198   | 61.4                 | 56.2  | 19123                                    | 18047  | 206.6                | 195.0 |
| Приволжский федеральный округ       | 22946            | 21146  | 76.1                 | 70.2  | 49599                                    | 47829  | 164.7                | 158.9 |
| Уральский федеральный округ         | 12068            | 11894  | 98.4                 | 96.9  | 27485                                    | 27305  | 223.8                | 222.4 |
| Сибирский федеральный округ         | 25247            | 23738  | 129.1                | 121.4 | 56197                                    | 55033  | 287.3                | 281.3 |
| Дальневосточный федеральный округ   | 9568             | 8979   | 148.3                | 139.4 | 19668                                    | 19588  | 305.4                | 304.1 |

ческих возбудителей. К таким препаратам относятся фторхинолоны последнего поколения, эффективно дополняющие комбинации ПТП узконаправленного действия [8].

Основным достоинством фторхинолонов является иной механизм воздействия на микобактерии, чем у традиционных ПТП, что обеспечивает бактерицидный эффект, в том числе и на резистентные штаммы. Фторхинолоны ингибируют хромосомную и плазмидную ДНК-гиразу, фермента, ответственного за стабильность пространственной структуры микробной ДНК, что вызывает деспирализацию ДНК микробной клетки и ведет к гибели бактерии. Эффект распространяется как на вне-, так и внутриклеточно локализованные формы возбудителя.

Среди фторхинолонов особое место занимает левофлоксацин — левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин позиционируется как препарат выбора для второй группы препаратов, в которой и представлены фторхинолоны [9]. Важным свойством левофлоксацина является в два раза большая активность в отношении микобактерий и лучшая переносимость в сравнении с офлоксацином [10]. Кроме

того, большой объем распределения в организме, высокий уровень пенетрации в различные ткани (легочную, мышечную, печеночную и др.) делает его одним из препаратов эффективного выбора при туберкулезе, в том числе и при параканкротической пневмонии. Особое внимание в связи с длительным лечением мультирезистентного туберкулеза уделяется вопросам переносимости лекарственной терапии. В сравнении с офлоксацином, левофлоксацин значительно реже оказывает негативное действие на систему органов пищеварения, мышцы и ЦНС, в сравнении с моксифлоксацином — на ЦНС и кожу [11]. Эффективность левофлоксацина при мультирезистентном туберкулезе, оцененная более чем за 6 летний период постоянного наблюдения у больных с тяжелым распадом легочной ткани, составляет не менее 78 % [12].

В отечественной практике левофлоксацин при множественно устойчивом туберкулезе в сравнении с другими режимами химиотерапии был изучен в Центральном НИИ туберкулеза РАМН [13]. В одной из групп больных (группа 1, n = 40 чел.) активным легочным туберкулезом с бактериовыделением в качестве средств для лечения лекар-

ственно-устойчивого варианта болезни применялись левофлоксацин (Таваник, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в дозе 500 мг в сутки, амикацин из расчета 16 мг/кг/сутки, пипразинамид 25 мг/кг/сутки, этамбутол — 20 мг/кг/сутки, протионамид — 10 мг/кг на протяжении 6 месяцев. В группе 2 (40 чел.), сопоставимой с группой 1 по демографическим, клиническим характеристикам больные вместо левофлоксацина и амикацина получали капреомицин из расчета 16 мг/кг и циклосерин по 10 мг/кг/сутки. Остальные компоненты лечения были такими же, как в группе 1, одинаковыми были также их дозировки. Использованные амикацин, капреомицин, циклосерин, пипразинамид, этамбутол и протионамид были различных производителей.

Эффективность лечения проанализирована по прекращению бактериовыделения методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды через 3 и 6 мес., а также по динамике инфильтративных и деструктивных изменений в легких через 6 мес. интенсивной фазы химиотерапии. К концу шестого месяца химиотерапии закрытие каверн в легких было у большего количества больных в группе 1, чем в группе 2 (у 17 из 40 больных и у 9 из 40 больных соответственно,  $p < 0,05$ ). Прекращение бактериовыделения было отмечено у 95 % больных группы 1, где применялся левофлоксацин, в сравнении с 77,5 % больных из группы 2, прекративших выделять микобактерии через 6 мес. (табл. 2). Обращает на себя внимание, что уже через 3 мес. в группе 1 было значительно большее количество больных без бактериовыделения, чем в группе 2 (в 2 раза). Средняя продолжительность госпитализации до получения положительного результата в группе 1 (с левофлоксацином) была  $3,7 \pm 1,2$  мес., в группе 2 —  $4,6 \pm 1,5$  мес. Немаловажно, что у больных группы 1 при лечении в динамике сбора мокроты и определения чувствительности микобактерий формирования вторичной лекарственной устойчивости к левофлоксацину не выявлено. Снижение абсолют-

ного риска (ARR) сохранения бактериовыделения через 6 мес. при применении режима 1 (с левофлоксацином) по сравнению с режимом 2 составило 17,5 %, а относительного (RRR) — 18,4 %. Те же параметры, оцененные на более раннем этапе — через 3 мес. терапии — показывают AAR 37,5 %, а RRR 51,7 %. Отношение шансов (OR) при 95 %-ном уровне достоверности составило 0,18 (доверительный интервал 0,03—0,90), что подтверждает существенно большую эффективность режима 1 перед режимом 2 через 6 мес.

Существенных различий в частоте нежелательных лекарственных реакций (клинически и лабораторно) по группам не выявлено — в группе 1 такие реакции были у 22 чел., в группе 2 — у 21 чел. Основные нежелательные эффекты — головные боли, нарушения сна и аппетита, тошнота, боли в животе, повышение уровня трансаминаз — с примерно равной частотой встречались как в той, так и в другой группе.

Сравнительный фармакоэкономический анализ упрощен за счет того, что расходы на общие для двух групп препараты — пипразинамид, протионамид и этамбутол — могут не приниматься во внимание. Поэтому оценка произведена для комбинации левофлоксацин + амикацин для группы 1 в сравнении с комбинацией капреомицин + циклосерин для группы 2 (табл. 3).

Для расчетов стоимости Таваника взята максимальная цена упаковки таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 500 мг № 5 в аптечной сети с использованием калькулятора на ЖНВЛП с учетом всех надбавок по г. Москва [14]. Поскольку амикацин, капреомицин и циклосерин производятся различными фармацевтическими компаниями, произведено определение средневзвешенной цены за упаковку также с использованием этого калькулятора. Далее был произведен расчет стоимости дня лечения по группам, с добавлением средней стоимости госпитализации из расчета 1 360,8 руб. за койко-день [15]. В результате вычислений ока-

Таблица 2

**Частота и сроки прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии мокроты**

| Группа   | Количество больных (%) | Сроки прекращения бактериовыделения (месяцы от начала химиотерапии) |             | Количество больных, у которых сохранено бактериовыделение через 6 мес. (%) |
|----------|------------------------|---|-------------|--|
|          |                        | 3   | 6           |  |
| Группа 1 | 40 (100 %)             | 29 (72,5 %)*  | 9 (22,5 %)  | 2 (5,0 %)*   |
| Группа 2 | 40 (100 %)             | 14 (35,0 %)   | 17 (42,5 %) | 9 (22,5 %)   |

Примечание. \*  $p < 0,05$  между группами 1 и 2

**Сравнительный фармакоэкономический анализ различных режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких**

| Параметр  | Режим 1<br>(левофлоксацин + амикацин)                       | Режим 2<br>(капреомицин + циклосерин)                    |
|---|---|--|
| Дозировки (в сутки)   | Левифлоксацин — 500 мг<br>Амикацин — 16 мг/кг (1 г в сутки) | Капреомицин — 16 мг/кг<br>Циклосерин — 10 мг/кг          |
| Стоимость единицы (руб.)  | Таваник 500 мг № 5—727,72<br>Амикацин 1,0—89,2              | Капреомицин 1,0—712<br>Циклосерин 250 мг № 100—5 940     |
| Стоимость лечения (руб./сутки)  | Таваник — 145,54<br>Амикацин — 89,2<br>Всего — 234,7        | Капреомицин — 712<br>Циклосерин — 237,6<br>Всего — 949,6 |
| Разница в стоимости (руб./сутки)  |   | + 714,9  |
| Стоимость лечения в течение 6 мес.<br>(тыс. руб./больной)                           | 21,12   | 85,46  |
| Средняя длительность госпитализации<br>(дней/больной)                               | 111   | 138  |
| Стоимость госпитализации<br>(тыс. руб./больной)                                     | 153,2   | 190,5  |
| Стоимость лечения и госпитализации<br>(тыс. руб./больной)                           | 174,32  | 275,96   |
| Стоимость-эффект (тыс. руб.)  | 183,49  | 356,07   |
| Стоимость эффективного лечения<br>в течение 6 мес.<br>(тыс. руб. на 100 больных)*   | 2006  | 6623   |
| Стоимость неэффективного лечения<br>в течение 6 мес.<br>(тыс. руб. на 100 больных)* | 105,6   | 1922   |
| Эффективность затрат (коэффициент)*   | 18,9  | 3,4  |
| Параметр NNT  | 1   | 5,7  |

**Примечание.** \* — без затрат на госпитализацию

залось, что режим 2 стоит дороже режима 1 почти в 1,6 раза. К тому же режим 1 с использованием левофлоксацина достоверно эффективнее режима 2, поэтому произведен подсчет показателя «стоимость/эффективность» по формуле:

**CER = прямые затраты/эффективность, где**

CER — показатель «стоимость/эффективность» (*cost-effective ratio*);

прямые затраты — стоимость лекарственных препаратов на 6 мес. на 100 больных;

эффективность — количество больных (в %), у которых прекратилось бактериовыделение после 6 мес. фармакотерапии.

Показатель CER лучше при использовании режима с левофлоксацином, чем режима без него, почти

вдвое. Таким образом, большей эффективности при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких можно достичь меньшими затратами, используя левофлоксацин в сочетании с амикацином, в сравнении с режимом капреомицин + циклосерин. Эффективность затрат, определенная как отношение стоимости фармакотерапии у тех, у кого бактериовыделение закончилось через 6 мес., к стоимости таковой у тех, у кого подобный эффект отсутствовал, выше при режиме 1. Как показывает анализ, оба режима являются экономически эффективными с точки зрения вложений в здоровье. Тем не менее, вследствие более высокой эффективности режима с левофлоксацином, экономическая отдача при использовании режима 1 выше, чем режима 2.

Определение параметра NNT (Number Needed to Treat), интерпретируемого как количество больных, которое надо пролечить режимом 2, чтобы получить

такой же результат по прекращению бактериовыделения у одного больного на режиме 1, произведено по формуле:

$$NNT = 1/AAR, \text{ где}$$

AAR — уменьшение абсолютного риска при сравнении режима 1 с режимом 2

Параметр NNT для режима 2 через 6 мес. в 5,7 раз выше, чем для режима 1, а это означает, что расчетная эффективность режима с левофлоксацином значительно выше, чем режима без него, что влияет на прогнозные экономические значения, разница в которых становится еще более заметной в пользу режима с левофлоксацином.

Еще одним немаловажным аргументом в пользу включения левофлоксацина в схемы лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких следует считать обнаружение у таких больных неспецифической бронхо-легочной инфекции почти в трети случаев, особенно у больных с ВИЧ [16]. Большинство таких неспецифических патогенов чувствительно к левофлоксацину, что делает возможным эффективное лечение, как туберкулеза, так и сопровождающих его неспецифических инфекционных процессов. Опасения, что широкое применение левофлоксацина при внебольничной пневмонии в эпидемически неблагоприятных по туберкулезу очагах может привести к формированию устойчивости микобактерий к этому фторхинолону, не находят своего подтверждения [17].

Фторхинолоны, в первую очередь левофлоксацин, также могут использоваться в индивидуальных режимах химиотерапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями, при которых некоторые основные ПТП не показаны. Так, например, у больных с патологией печени в остром периоде заболевания не показан рифампицин, тогда как фторхинолоны не имеют противопоказаний. Это касается также больных с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями нервной и сердечно-сосудистой системы, больных с наркоманией и алкоголизмом, а также больных пожилого и старческого возраста, у которых применение изониазида вызывает большое число нежелательных реакций [18]. В современных эпидемиологических условиях при значительном росте первичной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и утяжелении клинических форм впервые выявленного туберкулеза легких в Российской Федерации ре-

жим химиотерапии с фторхинолонами (IIb режим согласно Приказа МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г.) должен являться основным стандартным режимом у впервые выявленных и больных с рецидивом заболевания, до получения данных микробиологического исследования лекарственной чувствительности [19]. Основная роль в эффективности IIb режима по Приказу МЗ отводится именно фторхинолонам и их синергидным действием с другими ПТП, в то время как режим I по Приказу МЗ, при котором предусматривается применение только старых ПТП, постепенно теряет свою эффективность в нашей стране, даже у больных с чувствительными формами микобактерий. Эксперты предупреждают, что применение режима I (без фторхинолонов) может нанести урон и так непростой эпидемиологической ситуации и привести к распространению неизлечимых форм туберкулеза [20].

Внутривенная форма левофлоксацина используется в схемах ступенчатой (вначале парентерально, затем — внутрь) антибактериальной терапии ослабленных больных в комплексных схемах лечения туберкулеза, в том числе и лекарственно-устойчивого.

### Заключение

Левофлоксацин (Таваник) является важным компонентом комплексного лечения туберкулеза легких, в том числе лекарственно-устойчивого, поскольку обеспечивает подавление бактериовыделения у большинства больных.

Применение левофлоксацина совместно с амикацином в комплексных схемах терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких имеет клинические и экономические преимущества перед капреомицином и циклосерином.

Включение левофлоксацина в современные схемы лечения туберкулеза дает отчетливый экономический эффект по сравнению с традиционными препаратами, поскольку обеспечение более надежной эрадикации, а, следовательно, прерывание цепочки передачи инфекции, потенциально дает существенную социально-экономическую отдачу.

### Ограничения

Клинико-экономическая экспертиза проведена для оригинального левофлоксацина (Таваник) и не может быть автоматически перенесена на его воспроизведенные копии.

## Литература

1. *Перельман М. И.* Туберкулез в Российской Федерации. — Лекарственный менеджмент во фтизиатрии. — М.: РЦ Фармединфо. — 2009. — 240 с.
2. Социально значимые заболевания населения России в 2010 году (статистические материалы) — МЗ и СР РФ, 2011 <http://ru58.fmbaros.ru/2504/news/item/5018> по состоянию на 21.02.2012)
3. <http://www.minzdravsoc.ru/health/prevention/37> по состоянию на 21.02.2012
4. *Мишин В. Ю.* Лекарственно-устойчивый туберкулез легких//Мед вестник. — 2003. — № 15. — С. 10
5. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: 2010 global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization, 2010.
6. *Lee J., Lim H. J., Cho Y. J. et al.* Recurrence after successful treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis//Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15 (10):1331—1333.
7. *Schaaf H. S., Collins A., Bekker A., Davies P. D.* Tuberculosis at extremes of age//Respirology. 2010;15 (5):747—763.
8. *Pranger A. D., Alffenaar J. W., Aarnoutse R. E.* Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach//Curr Pharm Des. 2011;17 (27):2900—2930.
9. *Caminero J. A., Sotgiu G., Zumla A., Migliori G. B.* Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis//Lancet Infect Dis. 2010;10 (9):621—629.
10. Levofloxacin//Tuberculosis. — 2008;88 (2) 119—121.
11. *Tomé A. M., Filipe A.* Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions//Drug Saf. — 2011;34 (6):465—488.
12. *Lee J., Lee C. H., Kim D. K. et al.* Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes//Korean J Intern Med. 2011;26 (2):153—159.
13. *Мишин В. Ю., Пунга В. В., Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю.* Клинико-экономическая оценка лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких//Качественная клиническая практика. — 2004; 3:39—52.
14. <http://www.pharmvestnik.ru/calculator.html> по состоянию на 29 февраля 2012 г.
15. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Постановление Правительства № 782 от 04.10.2010. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 г.
16. *Pérez C., García P., Calvo M. et al.* Etiology of pneumonia in Chilean HIV-infected adult patients//Rev Chilena Infectol. 2011;28 (4):343—348.
17. *Shen G. H., Tsao T. C., Kao S. J. et al.* Does empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones delay tuberculosis treatment and result in fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis? Controversies and solutions//Int J Antimicrob Agents. 2012;39 (3):201—205.
18. *Мишин В. Ю.* Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.: МИА, 2007, 248 с.
19. *Мишин В. Ю.* Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины//Consilium Medicum. 2008;10 (3): 20—25.
20. *Мишин В. Ю., Мякишева Т. В., Мишина А. В.* Эффективность различных методов введения противотуберкулезных препаратов во Пб режиме химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций медицины доказательств//Практическая медицина. 2011;51:63—67.