

Фармако-економічні і маркетингові дослідження

УДК 615.035.1: 615.035.2

Яковлева Л. В., Баглай Т. О., Хоменко О. В.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Фармакоеконімічний аналіз за методом мінімізації витрат лікарських засобів групи фторхінолонів, рекомендованих для лікування хворих на негоспітальну пневмонію

Негоспітальна пневмонія лишається поширеним і потенційно небезпечним для життя захворюванням, спричиненим мікроорганізмами, найчастіше *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діагностування цієї хвороби є абсолютним показанням для призначення протимікробних лікарських засобів, а зволікання з останнім призводить до значного підвищення ризику смерті, середньостатистичний показник якої в Україні становить до 14.1 на 100 тис. дорослого населення. В Уніфікованому протоколі надання медичної допомоги дорослим, хворим на негоспітальну пневмонію, представлено препарати 35 міжнародних непатентованих назв із 7 груп. У дослідженні за мету поставлено визначення найбільш економічно доцільної фармакотерапії хворих на негоспітальну пневмонію препаратами групи синтетичних хіміотерапевтичних засобів — фторхінолонів, використовуючи аналіз мінімізації витрат (cost-minimization analysis, CMA). Тільки 6 міжнародних непатентованих назв лікарських засобів фторхінолонів (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин, гатифлоксацин) рекомендовані в медико-технологічній документації України як препарати другої лінії для лікування хворих на негоспітальну пневмонію. За цінами вітчизняного ринку станом на грудень 2018 р. вартість 7-денного курсу терапії для діагнозу «негоспітальна пневмонія» препаратами фторхінолонів становить від 16.60 грн до 1048.60 грн, за даними аналітичної системи «Фармстандарт» компанії «Моріон». Вартість прямих витрат такого лікування суттєво варіюється між засобами міжнародних непатентованих назв і має мінімальну межу для торгових найменувань офлоксацину — 17.50 грн, ципрофлоксацину — 16.60 грн, левофлоксацину — 57.08 грн, моксифлоксацину — 156.76 грн, гатифлоксацину — 129.53 грн. Препарат геміфлоксацину представлено одним торговим найменуванням і вартість курсу лікування цим препаратом становить 1048.60 грн. Лікарські засоби фторхінолонів добре представлені в роздрібній мережі України 145 торговими найменуваннями, але сучасніші препарати є дорожчими та мають менше число торгових найменувань-генериків, що яскраво видно на прикладі геміфлоксацину.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, антибактеріальні лікарські засоби, аналіз мінімізації витрат, фторхінолони.

UDC 615.035.1: 615.035.2

Summary

Iakovlieva L. V., Bahlai T. O., Khomenko O. V.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The pharmaco-economic analysis of fluoroquinolone drugs recommended for the treatment of patients with community-acquired pneumonia by the cost-minimization method

Community-acquired pneumonia remains a widespread and potentially life-threatening disease caused by microorganisms, mainly *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma pneumoniae*. The diagnosed disease is an indication for antimicrobial drugs prescription, postponing which leads to a significant increase on the risk of death, the average rate of which is as high as 14.1 per 100k of the adult population in Ukraine. The Unified Protocol for providing medical care to adults with community-acquired pneumonia includes drugs of 35 international nonproprietary names from seven groups. In the study, for patients with community-acquired pneumonia, the most economically viable pharmacotherapy with drugs of a group of synthetic chemotherapeutic agents — fluoroquinolones — was determined using the cost-minimization analysis (CMA). The medical and technology documentation of Ukraine recommends only six international nonproprietary names of fluoroquinolone drugs (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin, Gatifloxacin) as second-line drugs for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. According to the Morion's analytical system «Pharmstandard», the cost of a 7-day course of therapy of community-acquired pneumonia by fluoroquinolones ranged from UAH 16.60 to UAH 1048.60 as of December 2018. The direct cost of the treatment varied considerably among international nonproprietary names and had a minimum threshold for the trade names as follows: Ofloxacin — UAH 17.50, Ciprofloxacin — UAH 16.60, Levofloxacin — UAH 57.08, Moxifloxacin — UAH 156.76, Gatifloxacin — UAH 129.53. The drug of Gemifloxacin was represented by one trade name, the cost of treatment by which was UAH 1048.60. Fluoroquinolone drugs are well presented in the retail network of Ukraine with 145 trade names, the modern ones of which are more expensive and mainly not generics, as is seen in the example of Gemifloxacin.

Keywords: community-acquired pneumonia, antibacterial drugs, cost-minimization analysis, fluoroquinolones.

УДК 615.035.1: 615.035.2

Резюме

Яковлева Л. В., Баглай Т. А., Хоменко О. В.
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Фармакоэкономический анализ по методу минимизации затрат лекарственных средств группы фторхинолонов, рекомендованных для лечения больных внебольничной пневмонией

Внебольничная пневмония остается распространенным и потенциально опасным для жизни заболеванием, вызванным микроорганизмами, чаще всего *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Диагностирование этой болезни является абсолютным показанием для назначения противомикробных лекарственных средств, а промедление с последним приводит к значительному повышению риска смерти, среднестатистический показатель кото-

рой в Україні складає до 14.1 на 100 тис. дорослого населення. В Уніфікованому протоколі надання медичної допомоги дорослим, хворим на негоспітальну пневмонію, представлені препарати 35 міжнародних непатентованих названь із 7 груп. В дослідженні метою поставлено визначити найбільш економічно вигідну фарматерапію хворих на негоспітальну пневмонію препаратами групи синтетических хіміотерапевтических засобів — фторхінолонів, використовуючи аналіз мінімізації витрат (cost-minimization analysis, CMA). Тільки 6 міжнародних непатентованих названь лікарствесних засобів фторхінолонів (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин) рекомендовані в медико-технологіческій документації України як препарати другої лінії для лікування хворих на негоспітальну пневмонію. По цінам вітчизняного ринку по станом на грудень 2018 г. ціна 7-денного курсу терапії для діагнозу «негоспітальна пневмонія» препаратами фторхінолонів складає від 16.60 грн до 1048.60 грн, по даним аналітическої системи «Фармстандарт» компанії «Моріон». Ціна прямих витрат такої лікування суттєво варіюється між засобами міжнародних непатентованих названь і має мінімальну межу для торгових названь офлоксацина — 17.50 грн, ципрофлоксацина — 16.60 грн, левофлоксацина — 57.08 грн, моксифлоксацина — 156.76 грн, гатифлоксацина — 129.53 грн. Препарат гемифлоксацин представлений одним торговим названням і ціна курсу лікування даним препаратом складає 1048.60 грн. Лікарствесні засоби фторхінолонів добре представлені в розничній мережі України 145 торговими названнями, але сучасні препарати більш дорогі і мають менше число торгових названь-генериків, що видно на прикладі гемифлоксацина.

Ключеві слова: негоспітальна пневмонія, антибактеріальні лікарствесні засоби, аналіз мінімізації витрат, фторхінолоны.

Вступ

Незважаючи на достатній арсенал сучасних ефективних протимікробних препаратів, негоспітальна пневмонія (НП) посідає одне з провідних місць у структурі бронхо-легеневої патології зі збереженням тенденції до підвищення захворюваності [1]. Негоспітальна пневмонія залишається не тільки поширеним, але й потенційно небезпечним для життя захворюванням і є, на сьогодні, медичною проблемою. За статистичними даними, показник захворюваності в Україні на 2016 р. становив 458.3 на 100 тис. дорослого населення, а смертність — 14.1 [2].

Діагноз НП — абсолютне показання до призначення антибіотиків, які є основою лікування захворювання. Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Не можна зволікати з терміновим призначенням антибіотиків пацієнтам із тяжким перебігом захворювання через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика понад 4 год., а за наявності септичного шоку — вже на 1 год., зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих [3].

Негоспітальну пневмонію викликає багато видів мікроорганізмів, найчастіше — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (як правило, у курців) і *Mycoplasma pneumoniae*. У ~25 % хворих виявляють інфекцію кількома мікроорганізмами (коінфекція). У нижні дихальні шляхи мікроорганізми найчастіше потрапляють внаслідок мікроаспірацій вмісту верхніх дихальних шляхів, аспірацій вмісту ротової порожнини і верхніх дихальних шляхів, інгаляційно (внаслідок вдихання краплинок мокротиння з дихальних шляхів хворого з вірусною

інфекцією, що виділяються під час кашлю), у разі інфекції *Legionella* — шляхом вдихання аерозолу краплинок води, у яких містяться ці бактерії. Крім того, у хворих з імуносупресією запалення легень можуть викликати гриби, віруси та мікобактерії [4].

За сучасними принципами лікування хворих на НП першого та другого ступеня тяжкості переважно відбувається амбулаторно. Але на всіх етапах обстеження слід відокремлювати важких пацієнтів, які мають бути госпіталізовані [3].

Для лікування хворих на НП використовують препарати близько 35 міжнародних непатентованих названь (МНН) з 7 фармакологічних груп, що представлені на ринку України близько 500 торговими названнями (ТН) та рекомендовані Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (УКПМД) [5].

Грунтуючись на показниках захворюваності на НП і великій кількості ТН препаратів терапії цієї нозології, для співставлення клінічних результатів застосування останніх і відповідних фінансових витрат використовують методи фармакоеконімічного аналізу [6-8], що дозволяють порівнювати ресурси прямих і непрямих витрат на лікування, методичні технології та їх результати.

Мета: за допомогою методу мінімізації витрат визначити препарати групи фторхінолонів для найбільш економічно доцільної фармакотерапії хворих на НП.

Матеріали і методи дослідження

Аналіз мінімізації витрат (cost minimization analysis, CMA) лікарських засобів здійснено на підставі роздільної вартості лікарських препаратів за даними аналітическої системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон» станом на грудень 2018 р. [9].

Методом мінімізації витрат співставляються вартості прямих і непрямих витрат на терапію захворювання препаратами однакової клінічної ефективності [10, 11]. Це дозволяє фінансово порівнювати лікарські засоби (зокрема, препарати-генерики) різних ТН однієї МНН.

У процесі розрахунку вартості курсу лікування хворих на НП були використані МНН групи фторхінолонів, рекомендованих УКПМД хворим на НП I і II груп легкого і середнього ступеня тяжкості захворювання, яким показано амбулаторне лікування [3]. У дослідженні були оцінені тільки прямі витрати на лікування хворих з НП лікарськими засобами групи фторхінолонів за наявними на вітчизняному ринку ТН окремо кожного МНН.

Результати досліджень і їх обговорення

Класифікація препаратів групи фторхінолонів виділяє 4 покоління [12]. Перше покоління представлено препаратами, які виявляють незначну ефективність щодо грампозитивних мікроорганізмів. У цю групу входять кислоти оксолінова і налідиксова. Особливістю другого покоління препаратів є ефективність стосовно пневмококів, атипичних мікроорганізмів,

а також стафілококів, які виявляють стійкість до пеніцилінів. До другого покоління належать ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин. До третього покоління належать левофлоксацин та спарфлоксацин. Їх ще називають респіраторними препаратами, що пов'язано з їх ефективністю до збудників запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. Представники четвертого покоління (моксифлоксацин) виявляють активність щодо збудників анаеробних інфекцій.

Респіраторні фторхінолони добре всмоктуються і мають високу біодоступність (левофлоксацин — до 99 %, моксифлоксацин — до 92 %). Водночас створюються високі концентрації препаратів у слизовій бронхів, альвеолярних макрофагах, легеневої паренхімі, що перевищують концентрації у сироватці крові. Істотно, що особливості фармакокінетики препаратів дозволяють їх застосовувати один раз на добу [12].

Хінолони чинять бактерицидний ефект. Інгібуючи два життєво важливих ферменти мікробної клітини — ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, порушують синтез ДНК, пригнічують важливі

Таблиця 1

Аналіз антибактеріальних ЛЗ групи фторхінолонів в УКПМД хворим на негоспітальну пневмонію та наявність на ринку України

Ч. ч.	АТС	МНН	Торгових найменувань на ринку України	УКПМД хворим на НП
1	J01MA01	Ofloxacin (офлоксацин)	12	+
2	J01MA02	Ciprofloxacin (ципрофлоксацин)	32	+
3	J01MA03	Pefloxacin (пєфлоксацин)	2	—
4	J01MA04	Enoxacin (єноксацин)	—	—
5	J01MA05	Temafloxacin (темафлоксацин)	—	—
6	J01MA06	Norfloxacin (норфлоксацин)	2	—
7	J01MA07	Lomefloxacin (лемефлоксацин)	2	—
8	J01MA08	Fleroxacin (флероксацин)	—	—
9	J01MA09	Sparfloxacin (спарфлоксацин)	—	—
10	J01MA10	Rufloxacin (руфлоксацин)	—	—
11	J01MA11	Greprofloxacin (грепафлоксацин)	—	—
12	J01MA12	Levofloxacin (левофлоксацин)	79	+
13	J01MA13	Trovafloxacin (тровафлоксацин)	—	—
14	J01MA14	Moxifloxacin (моксифлоксацин)	8	+
15	J01MA15	Gemifloxacin (геміфлоксацин)	1	+
16	J01MA16	Gatifloxacin (гатифлоксацин)	7	+
17	J01MA17	Prulifloxacin (пруліфлоксацин)	—	—
18	J01MA18	Pazufloxacin (пазуфлоксацин)	—	—
19	J01MA19	Garenoxacin (гарєноксацин)	—	—
20	J01MA21	Sitafloxacin (ситафлоксацин)	—	—
21	J01MA22	Tosufloxacin (тосуфлоксацин)	—	—
22	J01MA23	Delafloxacin (делафлоксацин)	—	—
Усього		22 МНН	145 ТН	6 МНН

Таблиця 2

Антимікробні засоби групи фторхінолонів, які рекомендовані для лікування дорослих хворих на НП (за УКПМД)

МНН	Шлях введення	Доза та режим введення
Офлоксацин	усередину	0.4 г через 24 год
Ципрофлоксацин	в/в, усередину	0.4 г через 12 год 0.5 г через 12 год
Левофлоксацин	в/в, усередину	0.5 г через 12-24 год 0.75 г через 24 год
Моксифлоксацин	в/в, усередину	0.4 г через 24 год
Геміфлоксацин	усередину	0.320 г через 24 год
Гатифлоксацин	усередину	0.4 г через 24 год

функції бактерій, що викликає загибель мікроорганізмів [13].

Для хворих на НП фторхінолони є альтернативними препаратами. А як стартові антибактеріальні препарати (АБП) їх застосовують у хворих з факторами ризику мікробних асоціацій, наприклад у пацієнтів віком понад 65 років із супутніми хронічними соматичними захворюваннями, цукровим діабетом, алкоголізмом, злісним тютюнопалінням, а також із муковісцидозом [3].

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), відомо 22 МНН фторхінолонів усіх поколінь [14]. З них на ринку України представлено тільки 9 МНН, а для лікування хворих на НП використовуються тільки 6 МНН, що представлені 145 ТН (Табл. 1).

Спосіб та режим застосування ЛЗ хворих на НП I та II груп легкого та середнього ступеня тяжкості захворювання згідно з УКПМД представлено у Табл. 2 [3]. Тривалість лікування становить зазвичай 7 днів за протоколом (УКПМД).

Вартість амбулаторного лікування хворих на НП I та II груп препаратами фторхінолонів різниться від 16.60 грн до 1048.60 грн за 7-денний курс лікування пероральними АБП (Табл. 3). Для більшої наочності обрали до 5 ТН на основі кожної МНН з найменшою та найвищою вартістю курсу лікування (Табл. 3).

Найдешевшим офлоксацином на курс лікування став «ОФЛОКСАЦИН-200» (таб. п/о 200 мг, блістер № 10, виробництва Великої Британії) — 17.50 грн, а найдорожчим — «ОФЛОКСИН®-200» (таб. п/о 200 мг, блістер № 10, виробництва Франції) — 244.34 грн.

Найдешевшим представником на основі ципрофлоксацину на курс лікування став «ЦИПРОФЛОКСАЦИН» (таб. п/о 250 мг, блістер № 10, виробництва ТОВ «Здоров'я», Україна) — 16.60 грн, а найдорожчим — «ЦИПРОБАЙ®» (таб. п/о 500 мг, блістер № 10, виробництва

Bayer Pharmaceuticals, Німеччина) — 208.14 грн на 7-денний курс лікування.

Левофлоксацин представлений на ринку найширше — 79 ТН. Вартість лікування становить від 57.08 грн препаратом «ЛЕВОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ» (таб. п/о 500 мг, блістер № 14, виробництва ТОВ «Астрафарм», Україна) до 364.00 грн препаратом «ЛЕВОМАК» (таб. п/о 250 мг, блістер № 5, виробництва Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) на курс лікування.

Одним із найдорожчих курсів є лікування препаратами моксифлоксацину, геміфлоксацину та гатифлоксацину. Від 156.76 грн препаратом «МОФЛАКСА®» (таб. п/о 400 мг, блістер № 5, виробництва Словенії) до 1048.60 грн препаратом «ФАКТИВ» (таб. п/о 320 мг, блістер № 5, виробництва Туреччини).

Висновки. Лікарські засоби групи фторхінолонів обмежено представлені на ринку України (з 22 МНН є тільки 145 ТН на основі 9 МНН), але достатньо для вибору препаратів для лікування хворих на НП (6 МНН, 139 ТН). Вартість 7-денного курсу лікування становить від 16.60 грн до 1048.60 грн.

Мінімальні прямі витрати на лікування НП препаратами фторхінолонів становлять для МНН офлоксацину — 17.50 грн, ципрофлоксацину — 16.60 грн, левофлоксацину — 57.08 грн, моксифлоксацину — 156.76 грн, гатифлоксацину — 129.53 грн і геміфлоксацину — 1048.60 грн.

Також можемо прослідкувати тенденцію, що сучасніші препарати є дорожчими — курс лікування препаратами третього покоління фторхінолонів стартує від 150 грн, — а також представлені в Україні меншою кількістю ТН, мають меншу кількість генериків (геміфлоксацин — 1 ТН).

ЛІТЕРАТУРА

1. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Am. Fam. Physician.* 2011. Vol. 83, № 11. P. 1299-1306.
2. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби

Таблиця 3

Вартість курсу лікування хворих на НП фторхінолонами

Ч. ч.	Торгове найменування та лікарська форма	Вартість упаковки, грн	Вартість курсу лікування (7 днів), грн
Ж01МА01 Офлоксацин			
1.	ОФЛОКСАЦИН таб. 200 мг № 10 Артеріум ПАО (Україна, Київ)	13.43	18.80
2.	ОФЛОКСАЦИН таб. п/о 400 мг № 5 Червона зірка ПАО (Україна, Харків)	14.06	19.68
3.	ОФЛОКСАЦИН-ДАРНИЦЯ таб. п/о 200 мг № 10 Дарниця ПАО (Україна, Київ)	19.91	27.87
4.	ОФЛОКСИН®-200 таб. п/о 200 мг блістер № 10 Sanofi (Франція)	174.53	244.34
5.	ОФЛОКСАЦИН-200 таб. п/о 200 мг блістер № 10 Euro Lifecare (Велика Британія)	12.50	17.50
Ж01МА02 Ципрофлоксацин			
1.	ЦИПРИНОЛ® таб. п/о 250 мг № 10 KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	110.93	155.30
2.	ЦИПРОБАЙ® таб. п/о 500 мг блістер № 10 Bayer Pharmaceuticals (Німеччина)	297.34	208.14
3.	ЦИПРОФЛОКСАЦИН таб. п/о 250 мг блістер № 10 Здоров'я ТОВ (Україна, Харків)	11.86	16.60
4.	ЦИПРОФЛОКСАЦИН таб. п/о 500 мг блістер № 700 Лекхім ПАТ (Україна, Київ)	2240.00	22.40
5.	ЦИТЕРАЛ® таб. п/о 500 мг блістер № 10 Alkaloid (Македонія)	81.14	56.80
Ж01М А12 Левофлоксацин			
1.	Л-ФЛОКС таб. п/о 500 мг блістер № 50 Lupin (Індія)	550.00	77.00
2.	ЛЕВОМАК таб. п/о 250 мг блістер № 5 Macleods Pharmaceuticals Ltd. (Індія)	130.00	364.00
3.	ЛЕВОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ таб. п/о 500 мг блістер № 14 Астрафарм ТОВ (Україна, Вишневе)	114.16	57.08
4.	ЛЕВОФЛОКСАЦИН-ТЕВА таб. п/о 500 мг блістер № 10 Teva (Ізраїль)	141.71	99.20
5.	ЛЕФЛОКС таб. п/о 500 мг блістер № 5 Дарниця ПАТ (Україна, Київ)	123.88	173.43
Ж01М А14 Моксифлоксацин			
1.	АВЕЛОКС® таб. п/о 400 мг блістер № 5 Bayer Pharmaceuticals (Німеччина)	489.36	685.10
2.	МОКСИН таб. п/о 400 мг блістер № 5 Scan Biotech (Індія)	368.24	515.54
3.	МОКСИФЛОКСАЦИН САНДОЗ® таб. п/о 400 мг блістер № 7 Novartis (Швейцарія)	235.75	235.75
4.	МОФЛАКСА® таб. п/о 400 мг блістер № 5 KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	111.97	156.76
5.	МОКСИФЛОКСАЦИН-ФАРМЕКС таб. п/о 400 мг блістер № 5 Здоров'я ТОВ (Україна, Харків)	312.53	437.54
Ж01М А15 Геміфлоксацин			
1.	ФАКТИВ таб. п/о 320 мг блістер № 5 Abdi Ibrahim (Туреччина)	749.00	1048.60
Ж01М А16 Гатифлоксацин			
1.	ГАТИМАК таб. п/о 400 мг блістер № 5 Macleods Pharmaceuticals Ltd (Індія)	172.03	240.84
2.	ОЗЕРЛІК® таб. п/о 400 мг блістер № 10 Кусум Фарм ТОВ (Україна, Київ)	185.04	129.53