

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ (ТАВАНІК) В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик, Г.Б. Капітан

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Обґрунтовано необхідність проведення фармакоекономічних досліджень для оптимізації антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію (НП). Наведено приклад порівняльної економічної оцінки застосування левофлоксацину (ТАВАНІК) та цефуроксиму аксетилу (ЦА) в амбулаторному лікуванні хворих на НП. Результати економічного аналізу свідчать, що при застосуванні препарату ТАВАНІК порівняно з ЦА досягається достовірна економія загальних витрат на лікування хворих на НП.

Ключові слова: фармакоекономічні дослідження, негоспітальна пневмонія, левофлоксацин, ТАВАНІК.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА (ТАВАНИК) В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Ю.И. Фещенко, А.Я. Дзюблик, Г.Б. Капитан

Резюме. Обоснована необходимость проведения фармакоэкономических исследований для оптимизации антибактериальной терапии больных с негоспитальной пневмонией (НП). Приведен пример сравнительной экономической оценки использования левофлоксацина (ТАВАНИК) и цефуроксима аксетила (ЦА) в амбулаторном лечении больных НП. Результаты экономического анализа свидетельствуют, что при применении препарата ТАВАНИК по сравнению с ЦА достигается достоверная экономия общих затрат на лечение больных НП.

Ключевые слова: фармакоэкономические исследования, негоспитальная пневмония, левофлоксацин, ТАВАНИК.

PHARMACOECONOMIC FEASIBILITY OF APPLICATION OF LEVOFLOXACIN (TAVANIC) IN AMBULATORY TREATMENT OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Yu.I. Feshchenko, O.Ya. Dzyublik, G.B. Capitan

Summary. The necessity of pharmacoeconomic studies for optimization of antibacterial therapy of patients with community-acquired pneumonia (CAP) has been substantiated. The example of comparative economical evaluation of levofloxacin (Tavanic) and cefuroxime axetil (CA) in ambulatory treatment of patients with CAP has been given. The results of economical analysis demonstrated a significantly lower general cost of therapy using Tavanic in comparison with CA.

Key words: pharmacoeconomical studies, community-acquired pneumonia, levofloxacin, TAVANIC.

Адреса для листування:

Фещенко Юрій Іванович
03680, Київ, узвіз Протасів Яр, 7
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

На сьогодні практична охорона здоров'я в усіх країнах світу стикнулася з тим, що у міру вдосконалювання медичного обслуговування здатність та готовність суспільства оплачувати його послуги вичерпується. Це проявляється в тому, що адміністратори охорони здоров'я та практичні лікарі змушені враховувати можливості пацієнтів і потреби суспільства в цілому, усвідомлюючи, що не всі вони можуть бути здійснені. Колишній принцип — «краще обслуговування, що існує у медицині» — поступово замінюється новим — «краще обслуговування, що ми можемо собі дозволити» [1].

Саме ця «економізація» охорони здоров'я викликає всезростаючий інтерес до медичної

економіки і, зокрема, до фармакоекономіки — науки про найбільш оптимальне використання ресурсів у медицині. Відмінність фармакоекономіки від інших галузей медицини полягає в тому, що для прийняття рішення про доцільність того чи іншого медичного втручання (лікувального, діагностичного, профілактичного) необхідно оцінити не тільки результати його застосування (ефективність або наслідок), але й вартість (кошти, витрачені на його виконання) [2].

Фармакоекономіка використовує економічні результати безпосередньо в медичній практиці як стосовно до кожного пацієнта, так і до суспільства в цілому. Область її застосування — забезпечення практичної служби охорони здоров'я, яка більше

зацікавлена в ефективному використанні наявних ресурсів та в порівняльному виборі можливих альтернатив і меншою мірою — в їх теоретичній економічній вигоді. Практичні лікарі і адміністратори охорони здоров'я бажають знати, наскільки певний фармацевтичний препарат або метод лікування є рентабельним у конкретній ситуації для даного пацієнта, враховуючи, що підвищити ефективність лікування або покращити здоров'я більшої кількості пацієнтів можна тільки в межах існуючої системи охорони здоров'я. Для вирішення цих завдань проводять конкретні фармакоекономічні дослідження — вибирають не просто найменш дорогі методи лікування, а визначають найбільш ефективні альтернативи при найменших витратах [3].

Необхідно відзначити, що єдиної схеми чи стандарту проведення фармакоекономічного дослідження, з огляду на розмаїтість користувачів та їхніх потреб, не існує. Можна говорити лише про загальні підходи до проведення фармако-економічних досліджень, що ґрунтуються на єдиних принципах. Відповідно до рекомендацій міжнародних консенсусів щодо фармако-економічних досліджень слід враховувати основні етапи їх проведення [3, 4]:

1. Визначення актуальності проблеми та мети дослідження.
2. Визначення перспективи дослідження.
3. Вибір препарату(ів) порівняння та визначення кінцевих результатів.
4. Вибір відповідних методів фармако-економічного аналізу.
5. Визначення вартості показників для аналізу.
6. Визначення ресурсів, використаних у ході застосування досліджуваних препаратів.
7. Встановлення ймовірності кожного результату лікування чи виникнення захворювання.
8. Проведення аналізу рішення.
9. Проведення аналізу чутливості.
10. Представлення отриманих даних.
11. Впровадження результатів у практику та контроль за зміною якості медичної допомоги і споживанням медичних ресурсів.

Як приклад ретельного та коректного проведення фармакоекономічного дослідження можна навести порівняльну економічну оцінку застосування левофлоксацину (ЛФ) в амбулаторному лікуванні дорослих хворих на негоспітальну пневмонію (НП), проведеному В.Е. Rittenhouse і співавторами [5].

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

НП є істотною проблемою внаслідок широкої поширеності і значних економічних витрат, пов'язаних з цією патологією. Частота НП складає 4–12 випадків на 1000 дорослих у рік і є основною причиною смерті від інфекційних захворювань [6]. Більшості хворих проводять амбулаторне лікування, однак витрати на госпіталізацію обумовлюють більшу частину витрат на лікування

НП. Наприклад, у Великобританії госпіталізують 32% хворих на НП, а частка коштів, що витрачаються на їхнє лікування, складає 96% від загальних витрат, пов'язаних з цим захворюванням [7]. У США щорічні витрати на госпіталізацію хворих на НП складають 4,4 млрд доларів для пацієнтів у віці старше 65 років і 3,3 млрд доларів — для пацієнтів у віці до 65 років [7].

Незважаючи на розроблені сучасні рекомендації щодо терапії хворих на НП, тактика їх лікування варіює в широких межах. У першу чергу це відноситься до антибактеріальної терапії [8, 9]. Необхідність постійного пошуку нових протимікробних препаратів обумовлена високою резистентністю основних респіраторних збудників (наприклад, *S. pneumoniae* до пеніциліну та інших β-лактамів, макролідів, тетрациклінів тощо; *H. influenzae* і *M. catarrhalis* до β-лактамів) і підвищенням частоти НП, спричинених атипичними збудниками (*Legionella spp.*, *Chlamydia spp.* і *Mycoplasma spp.*) [10–12].

Одним із шляхів вирішення даної проблеми є застосування нових антибактеріальних засобів, що мають високу активність відносно цих збудників, таких, як респіраторні фторхінолони, зокрема, ЛФ — препарату ТАВАНІК виробництва компанії «Авентіс Фарма» (Франція). ЛФ — новий фторхінолон широкого спектра дії, що виявляє високу активність відносно грамнегативних і грампозитивних аеробних збудників інфекцій дихальних шляхів. У клінічних дослідженнях була доведена висока ефективність ЛФ при інфекціях, зумовлених *S. pneumoniae*, а також іншими респіраторними збудниками, такими, як *H. influenzae*, *S. aureus* і *M. catarrhalis* [13–18]. Крім цього, ЛФ виявляє високу активність відносно атипичних респіраторних збудників, включаючи *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.* і *Legionella spp.* [19]. Дослідження *in vitro* і результати клінічних досліджень свідчать про те, що ЛФ можна з успіхом використовувати для монотерапії при інфекціях дихальних шляхів [20]. На відміну від більшості антибіотиків, що традиційно застосовують при позалікарняних інфекціях, ЛФ внаслідок його високої біодоступності призначають 1 раз на добу [21]. Це сприяє більш чіткому дотриманню рекомендацій лікаря при лікуванні хворих в амбулаторних умовах та створює передумови для підвищення ефективності емпіричної терапії НП, а також веде до зменшення витрат на лікування, що й стало предметом дослідження, яке провели В.Е. Rittenhouse і співавтори [5].

ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Автори вибрали перспективу «лікувальна установа», яка використовується при формуванні політики застосування лікарських препаратів та при виборі лікарських препаратів для включення їх до формуляра лікувальної установи. За таких умов аналізують тільки пряму медичну вартість

(вартість медикаментозної терапії, госпіталізації, лабораторних досліджень, зарплати медичного персоналу), тобто безпосередні витрати лікувального закладу.

ПРЕПАРАТИ ПОРІВНЯННЯ

Основою для економічного аналізу стали дані, які отримані в рамках дослідження клінічної ефективності ЛФ, в якому його порівнювали з двома цефалоспориновими антибіотиками: цефтриаксоном (ЦТ) і цефуроксим аксетилом (ЦА) [16]. Ці препарати найбільш широко застосовують для лікування госпіталізованих і амбулаторних хворих на НП [22]. Хоча ЦТ і ЦА не виявляють активності *in vitro* у відношенні до атипових респіраторних збудників, вибір цих препаратів був адекватний для дослідження, у якому вивчали ступінчасту терапію, що передбачала перехід від внутрішньовенного введення антибіотиків (у відділенні невідкладної терапії) на їх пероральний прийом (в амбулаторній практиці). Таким чином, у клінічному дослідженні були використані адекватні препарати порівняння, що дозволило провести фармакоекономічний аналіз.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Економічний аналіз проведено у 211 хворих на НП, лікування яких починали в амбулаторних умовах. Хворих розділили на дві групи: в 1-шу увійшли пацієнти, яким призначали ЛФ, у 2-гу — ЦТ внутрішньовенно і/або ЦА всередину. Всі хворі одержували емпіричну терапію пероральними антибіотиками: 103 — ЛФ всередину в дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 7–14 днів і 108 — ЦА в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 7–14 днів. Деяким хворим, які перебували у відділенні невідкладної терапії і були включені в дослідження, спочатку внутрішньовенно вводили протимікробний препарат (ЛФ або ЦТ). Хворим 2-ї групи, у яких передбачалося чи було підтверджене інфікування атиповими збудниками респіраторних інфекцій, призначали еритроміцин (ЕР) перорально в дозі 0,5–1 г кожні 6 год. При непереносимості ЕР допускалося застосування доксицикліну (ДЦ) перорально. Якщо амбулаторне лікування було неефективним, хворих госпіталізували або переводили на внутрішньовенне введення антибіотиків (ЦТ замість ЦА в сполученні з ЕР або ДЦ чи без них).

ВИБІР МЕТОДУ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ

Під час проведення економічного аналізу необхідно враховувати не тільки витрати на лікування, але і його клінічні результати [3, 4]. Дані про безпеку і клінічну ефективність препаратів порівняння були опубліковані раніше [16]. За результатами цього дослідження встановлено, що ЛФ дозволяє досягти успіху лікування (видужання чи покращання) частіше,

ніж при застосуванні інших препаратів (ЦА або ЦТ) (96 і 90% відповідно). Це стало підставою для використання найбільш простого методу фармакоекономічного аналізу — аналізу «мінімальна вартість», основною умовою проведення якого є вірогідно доведені однакова клінічна ефективність і безпека досліджуваних методів лікування. Після підтвердження однакової ефективності і безпеки методів лікування останні перестають бути предметом вивчення, а тому порівнюють тільки їхню вартість. За результатами такого порівняння і роблять остаточний висновок [3].

ВИТРАТИ РЕСУРСІВ

Під час клінічного дослідження збирали відомості про всі препарати, що одержували хворі (досліджуваний препарат, інші протимікробні засоби і супутня терапія), а також про витрати ресурсів в амбулаторних умовах, у відділенні невідкладної терапії і в стаціонарі (включаючи всі лабораторні та інші дослідження). Збір даних починали після включення хворого в дослідження і продовжували до його останнього візиту (через 21–28 днів після завершення терапії), у тому числі при неефективності терапії.

Для зменшення варіабельності результатів економічного аналізу витрати ресурсів були розподілені на дві групи: зв'язані і не зв'язані з НП чи іншими респіраторними захворюваннями. Зв'язок витрат на лікування НП або інших респіраторних захворювань у всіх випадках оцінював лікар.

Для аналізу вартості використовували дані про витрати всіх ресурсів, пов'язаних з лікуванням хворого, які визначали на підставі даних Medicare [23]. Якщо дані Medicare були відсутні, то вважали, що витрати повинні складати 61% від витрат приватних платників (ці дані були отримані в дослідженні Technology Assessment Group) [24]. Витрати на препарати розраховували на підставі опублікованих середніх оптових цін [25]. Вартість ЛФ (500 мг всередину 1 раз на добу) складала \$7,35 в день, ЦА (500 мг всередину 2 рази на добу) — \$13,64 в день (наведені ціни 1997 року в доларах США).

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ

У табл. 1 представлені загальні витрати на лікування, а також вартість деяких компонентів терапії. За загальними витратами ЛФ мав переваги перед ЦА (економія складала в середньому \$169). Загальна вартість терапії ЦА була на 24% вище за таку ЛФ ($p=0,094$; різниця статистично незначуща при звичайному граничному значенні $p<0,05$ для клінічного аналізу). Препарати дослідження в 1-й групі були дешевше, ніж у 2-й групі (в середньому — \$86); ця різниця досягла статистичного значення ($p=0,0001$). Середні витрати в інших категоріях також свідчили про перевагу лікування ЛФ, хоча недостовірно.

Витрати на лікування 1 хворого з НП із застосуванням ЛФ і ЦА перорально, долари США

Витрати	ЛФ (n=103)	ЦА (n=108)	Різниця (ЛФ–ЦА)	p
Досліджувані препарати	92 (3,7)	178 (13,0)	-86	0,0001
Інші протимікробні засоби	7 (2,6)	9 (2,4)	-2	0,463
Інші препарати	7 (1,5)	5 (1,2)	2	0,307
Амбулаторні візити	448 (13,9)	419 (13,9)	29	0,135
Перебування у відділенні невідкладної терапії	101 (17,3)	131 (20,7)	-30	0,263
Госпіталізація	61 (60,2)	141 (79,1)	-80	0,425
Загальні витрати	716 (59,0)	883 (80,2)	-169	0,094

Примітка: у дужках — стандартне відхилення.

АНАЛІЗ ЧУТЛИВОСТІ

Під час економічного аналізу доводиться висловлювати гіпотези, а також враховувати невизначеність, пов'язану з варіабельністю вибірки, шляхом оцінки статистичної значущості результатів. У зв'язку з цим фармакоекономічні дослідження звичайно припускають проведення аналізу чутливості, для чого вивчають гіпотези, які характеризуються деякою невизначеністю, щоб встановити чутливість отриманих результатів до цих змін.

Перший аналіз чутливості передбачав вивчення впливу витрат, які не пов'язані з НП або іншими респіраторними захворюваннями, і які при проведенні базової експертизи виключалися, щоб підвищити статистичну силу різниць між групами. Передбачалося, що урахування цих витрат призведе до збільшення загальної вартості лікування в обох групах, але істотно не вплине на різницю витрат. Очікувалося також, що статистична значущість знизиться. За результатами аналізу було встановлено, що загальні витрати на лікування із застосуванням ЦА і ЛФ зросли до \$906 і \$736 відповідно. При цьому економія витрат при використанні ЛФ збільшилася з \$1 до \$170. Статистична значущість при цьому не змінилася ($p=0,093$).

Другий аналіз чутливості був проведений з метою врахування ефекту тривалості терапії. Якщо термін лікування складав менше 48 год, можна взяти під сумнів можливість адекватної оцінки ефекту препаратів, що вивчалися в ході дослідження. В зв'язку з цим з аналізу виключали тих пацієнтів, які одержували досліджувані препарати протягом менше 48 год. Після їх виключення економія витрат при використанні ЛФ зросла з \$169 до \$223. Загальні витрати на лікування ЦА були на 34% (\$883) вищими, ніж у 1-й групі (\$660). Значення p знизилося з 0,094 до 0,008, що свідчило про статистичну значущість

різниць при звичайному рівні вірогідності $p<0,05$. Результати аналізу чутливості представлені в табл. 2.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати економічного аналізу свідчать про те, що загальні витрати на амбулаторне емпіричне лікування ЛФ хворих з НП менше, ніж витрати при застосуванні ЦА. Цей факт був підтверджений при проведенні як основного аналізу, так і аналізу чутливості. Очікувана економія витрат при використанні ЛФ складала \$169 на 1 хворого (у середньому \$223 на 1 хворого за результатами аналізу чутливості).

Причиною зменшення загальних витрат при лікуванні ЛФ є більш низькі витрати на його застосування. Частково більш низька вартість ЛФ пов'язана з можливістю його прийому 1 раз на добу (проти 2 раз на добу при застосуванні ЦА). При аналізі чутливості виявлена значна, хоча і недостовірна, перевага ЛФ щодо витрат на госпіталізацію (середня різниця — \$140 на 1 хворого; $p=0,08$), що підтверджує можливу економію інших витрат.

Хоча при первинному аналізі загальних витрат звичайна статистична значущість різниці ($p<0,05$) не була досягнута ($p=0,09$), при аналізі чутливості вона значно перевершувала звичайний поріг статистичної значущості ($p=0,008$). Це перш за все пов'язано зі значно меншим обсягом вибірки економічного дослідження ($n=211$) у порівнянні з клінічним ($n=590$), для якого і робився розрахунок популяції. З огляду на ці обставини можна говорити про вірогідність отриманих результатів.

Необхідно відзначити, що в цьому дослідженні не були оцінені економічні аспекти комплаєнтності лікування, а також так званий ефект протоколу. Ретельний відбір хворих і контрольований характер клінічного дослідження звичайно припускають більш суворе виконання розпоряджень лікаря щодо прийому препаратів у

Таблиця 2

Аналіз чутливості: витрати на лікування 1 хворого із застосуванням ЛФ і ЦА перорально
(у хворих, які одержали більше 1 дози препарату), долари США

Витрати	ЛФ (n=103)	ЦА (n=108)	Різниця ЛФ–ЦА	p
Досліджувані препарати	92 (3,7)	173 (13,0)	-86	0,0001
Інші протимікробні засоби	7 (2,6)	9 (2,4)	-2	0,473
Інші препарати	7 (1,5)	5 (1,2)	2	0,294
Амбулаторні візити	451 (13,8)	419 (13,9)	32	0,100
Перебування у відділенні невідкладної терапії	102 (17,5)	131 (207)	-29	0,280
Госпіталізація	1 (0,4)	141 (79,1)	-140	0,080
Загальні витрати	660 (20,1)	883 (80,2)	-223	0,008

Примітка: у дужках — стандартне відхилення.

порівнянні з таким у звичайній практиці, тобто підвищення комплаєнтності лікування [26]. Зниження прихильності до лікування може призвести до зниження частоти видужання і збільшення витрат ресурсів, пов'язаних з додатковою допомогою у разі неефективності лікування. Можна припустити, що застосування ЛФ (1 раз на добу) у звичайній практиці буде супроводжуватися більшою комплаєнтністю лікування в порівнянні з ЦА (2 рази на добу), враховуючи також можливу необхідність додаткового призначення ЕР і ДЦ.

У той же час візити до лікаря і процедури, передбачені протоколом, могли призвести до завищеної оцінки витрат ресурсів в обох групах. Це пояснюється тим, що протокол дослідження звичайно передбачає рівну кількість візитів і процедур незалежно від результатів лікування. У клінічному дослідженні, на результатах якого ґрунтувався економічний аналіз, була встановлена більш висока клінічна ефективність ЛФ [16], тому ефект протоколу, як і прихильність до лікування, могли стати ймовірною причиною недооцінки економічних переваг ЛФ.

ВИСНОВКИ

Результати економічного аналізу свідчать про те, що пероральне застосування ЛФ при НП повинно привести до економії витрат у порівнянні з такою при лікуванні цефалоспорином (ЦА та ЦТ). Наявність більш ефективного і більш дешевого (у тому числі з огляду сумарних витрат) препарату має суттєве значення для установ, що надають медичну допомогу, незалежно від того, які міркування їх цікавлять (ефективність препарату, витрати на його застосування чи сумарні витрати на лікування). Наведені дані свідчать про те, що в усіх цих випадках ЛФ має переваги при амбулаторному лікуванні дорослих хворих на НП.

Отже, наведений приклад фармакоекономічного дослідження свідчить, яким способом визначається місце чи іншого препарату або методу лікування в існуючій великій кількості рекомендацій, формулярів і стандартів. Безумовна перевага цього підходу полягає в тому, що отримані висновки засновані не тільки на клінічній ефективності, але й на економічній доцільності. Одержання фармакоекономічних даних, безсумнівно, має важливе практичне значення, оскільки дозволяє складати реально доступні програми лікування, формуляри лікарських препаратів, які будуть адаптовані до конкретної системи охорони здоров'я, виходячи з можливостей її фінансування та забезпечення. Використання результатів економічної оцінки керівними органами охорони здоров'я могло б упорядкувати, скоординувати й об'єктивізувати процес прийняття рішень щодо медичної допомоги населенню та підвищити ефективність використання наявних ресурсів.

В той же час, незважаючи на привабливість застосування результатів вже проведених фармакоекономічних досліджень, їх використання, особливо зарубіжних, може бути суттєво обмеженим. Це обумовлено специфічністю результатів фармакоекономічних досліджень для кожної країни [27]. Специфіка результатів впливає не з різних підходів до планування та проведення фармакоекономічних досліджень або аналізу отриманих результатів, а обумовлена різницею між країнами щодо епідеміології захворювань, вартості лікарських препаратів та медичних послуг, в організації системи охорони здоров'я та джерелах їх фінансування. В Україні також існують свої особливості застосування лікарських препаратів, що обумовлено структурою захворюваності, доступністю ліків, прийнятими підходами до лікування та ін. В зв'язку з цим зарубіжні фармакоекономічні дані,

незважаючи на їхню достовірність, не завжди можна безпосередньо екстраполювати на вітчизняну систему охорони здоров'я. В цьому випадку для інтерпретації вже отриманих фармакоекономічних даних необхідно створювати економічні моделі, в яких були б враховані місцеві особливості, або проводити власні локальні фармакоекономічні дослідження.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bootman J.L. (1996) Introduction to pharmacoeconomics. Principles of Pharmacoeconomics. In: Bootman J.L., Townsend R.J., McGhan W.F. (Eds.) Harvey Whitney Books Company, Cincinnati, 4–20.
2. Clemens K., Garrison L.P., Jones A. et al. (1993) Strategic use of pharmacoeconomic research in early drug development and global pricing. *Pharmacoeconomics*, 4: 315–322.
3. Sanchez L.A. (1995) Pharmacoeconomic principles and methods: evaluating the quality of published pharmacoeconomic evaluations. *Hosp. Pharm.*, 30: 146–152.
4. Jolicœur L.M., Jones-Grizzle A.J., Boyer J.G. (1998) Guidelines for performing pharmacoeconomic analysis. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 49: 1741–1747.
5. Rittenhouse B.E., Stinnett A.A., Dulisse B. et al. (2000) An economic evaluation of levofloxacin versus cefuroxime axetil in outpatient treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am. J. Manag. Care.*, 6(3): 381–389.
6. Bartlett J.G., Mundy L.M. (1995) Community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 333: 1618–1624.
7. Palmer C., Zhan C., Elixhauser A. et al. (2000) Economic grade of results in research of Levofloxacin in cure community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.*, 22: 250–264.
8. Bartlett J., Dowell S., Mandell L. et al. (2000) Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 31: 347–382.
9. Niederman M., Mandell L., Anzueto A. et al. (2001) Guidelines for the management of adults with: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Resp. Care Med.*, 163: 1730–1754.
10. Felmingham D. (2002) Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTEKT global surveillance study. *J. Infect.*, 44 (Suppl. A): 1–8.
11. Felmingham D., Washington J. (1999) The Alexander Project Group trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens — findings of the Alexander Project 1992–1996. *J. Chemother.*, 11 (Suppl. 1): 5–21.
12. Appelbaum P. (1995) New prospects for antibacterial agents against multidrug-resistant pneumococci. *Microb. Drug Resist.*, 1: 43–48.
13. Koeth L., Jacobs M., Bajaksouzian S. et al. (2002) Comparative *in vitro* activity of gemifloxacin to other fluoroquinolones and non-quinolone agents against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in the United States in 1999–2000. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 19: 33–38.
14. Carbon C., Ariza H., Rabie W. (1999) Comparative study of levofloxacin and amoxycillin-clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.*, 5: 724–732.
15. Fogarty C., Greenberg R., Dunbar L. (2001) Effectiveness of levofloxacin for adult community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *S. pneumoniae*: integrated results from four open-label, multicenter, phase III clinical trials. *Clin. Ther.*, 23: 425–439.
16. File T., Segreti J., Dunbar L. (1997) 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.*, 41: 1965–1972.
17. Leophonte P., Veyssier P. (1999) Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumococcal pneumonia. *Presse Med.*, 28: 1975–1979.
18. Norby S., Petermann W., Willcox P. (1998) A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand. J. Infect. Dis.*, 30: 397–404.
19. Gomez-Luz R., Adrian F., del Campo R. et al. (2001) Comparative *in vitro* bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of *Legionella* spp. *Inter. J. Antimicrob. Agents*, 18(1): 49–54.
20. Davis R., Bryson H.M. (1994) Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drug*, 47: 677–700.
21. Chien S.-C., Rogge M.C., Gisclon I.G. (1997) Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500 milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41: 2256–2260.
22. National Prescription Audit Plus (1996) Plymouth Meeting, PA: I.M.S., America.
23. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. (eds.) (1996) Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York Oxford University Press, 207, 363.
24. Physician Payment Review Commission. *Annual Report to Congress* (1993). Washington, D.C: PPRC.
25. Red Book (1997) Montvale, NJ: Medical Economics Company, 16 (12): 26, 44.
26. Cramer J.A., Spilker B. (eds) (1997) Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials. New York: Raven Press, 99–105.
27. Stratchounski L.S., Rozenson O.L. (1998) Pro and con of use data of foreign pharmacoeconomic investigations in Russia. ISPOR Inaugural European Conference: Abstracts. Abstr. W10.