

О. Я. Дзюблик, Г. Б. Капітан, О. О. Мухін, Р. Є. Сухін, В. А. Ячник,
О. В. Денисова, Ю. О. Слесаренко
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЕТІОТРОПНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА
НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЭТИОТРОПНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИЕЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А. Я. Дзюблик, Г. Б. Капитан, А. А. Мухин, Р. Е. Сухин, В. А. Ячник,
О. В. Денисова, Ю. А. Слесаренко

Резюме

Цель исследования — определить клиническую эффективность и фармакоэкономическую целесообразность использования в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией (ВП) вирусно-бактериальной этиологии препарата с противовирусной активностью витаглутама.

Материал и методы. Обследовано 98 больных с ВП III клинической группы, у которых по результатам микробиологического исследования установлена вирусно-бактериальная этиология заболевания. Все больные были рандомизированы на две группы: в первую (основную) группу включили 50 пациентов, получавших комбинированную антимикробную терапию в сочетании с противовирусным препаратом витаглутамом. Вторую (контрольную) группу составили 48 пациентов, которым назначали только антибактериальную терапию. Методы исследования — клинические, микробиологические, рентгенологические, лабораторные, статистические.

Результаты. У больных ВП вирусно-бактериальной этиологии дополнительное включение в эмпирическую ступенчатую антибиотикотерапию противовирусного препарата витаглутама позволяет достоверно уменьшить частоту инфекционных осложнений, срок их возникновения, длительность антибиотикотерапии, а также — срок достижения положительных результатов лечения. Фармакоэкономический анализ по методу «минимизация стоимости» позволил установить, что несмотря на то, что стоимость антимикробной терапии в основной группе была выше на 18,1 % за счет дополнительного использования противовирусного препарата, общая стоимость лечения больных этой группы была на 20,6 % меньше ($p < 0,05$), чем в контрольной, что объясняется менее длительным ($p < 0,05$) пребыванием этих больных в стационаре и соответствующим уменьшением расходов, связанных с госпитализацией.

Выводы. Клиническая эффективность, показатели безопасности и фармакоэкономические данные свидетельствуют о целесообразности использования во время вспышек ОРВИ у больных ВП с первых дней заболевания вместе с адекватной антибактериальной терапией противовирусного препарата витаглутама, что позволяет сократить сроки пребывания больного в стационаре, уменьшить частоту инфекционных осложнений и достоверно снизить общую стоимость лечения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная химиотерапия, витаглутам, фармакоэкономика.

Укр. пульмонолог. журнал. 2021, № 1, С. 15–21.

Дзюблик Олександр Ярославович,

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Зав. відділенням технологій лікування неспецифічних захворювань легень

Д-р мед. наук, проф.

м. Київ, вул. Амосова, 10, 03038

Тел.: +38 (044) 2703561, oleksandr@pulmon.kiev.ua

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF ETIOTROPIC CHEMOTHERAPY
FOR PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA OF
VIRAL-BACTERIAL ETIOLOGY

O. Ya. Dziublyk, G. B. Kapitan, O. O. Mukhin, R. E. Sukhin, V. A. Yachnyk,
O. V. Denisova, Yu. O. Slesarenko

Abstract

The aim of the study — to determine the clinical efficacy and pharmacoeconomic feasibility of using a drug of antiviral activity of vitaglutam in the complex treatment of patients with community-acquired pneumonia (CAP) of the viral-bacterial etiology.

Materials and methods. We examined 98 patients with clinical group III CAP, in whom the virus-bacterial etiology of the disease was established according to the results of microbiological studies. All patients were randomized into 2 groups: the first (main) group included 50 patients who received complex antimicrobial therapy in combination with the antiviral drug vitaglutam. The second (control) group included 48 patients who were prescribed only antibiotic therapy.

Methods — clinical, microbiological, radiological, laboratory, statistical.

Results. In patients with CAP of viral-bacterial etiology, the additional inclusion of the antiviral drug vitaglutam in empirical sequential antibiotic therapy can significantly reduce the frequency of infectious complications, the term of their occurrence, the duration of antibiotic therapy, and the time to achievement positive treatment results. A pharmacoeconomic analysis using the “cost minimization” method allowed us to establish that despite the fact that the cost of antimicrobial therapy in the main group was 18.1 % higher due to the additional use of an antiviral drug, the total cost of treatment was 20.6 % lower ($p < 0.05$) than in the control, which is explained by the shorter ($p < 0.05$) stay of these patients at the hospital and corresponding decrease in the costs associated with hospitalization.

Conclusions. Clinical efficacy, safety and pharmacoeconomic data confirmed the feasibility of using antiviral drug vitaglutam in combination with adequate antibacterial therapy during the outbreaks of acute respiratory viral infections in virus-bacterial CAP patients. This approach can reduce the length of hospital stay, decrease the incidence of infectious complications and significantly reduce total cost of treatment.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial chemotherapy, vitaglutam, pharmacoeconomics.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;1:15–21.

Oleksandr Ya. Dziublyk

SI “National Institute of

Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky

National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Chief of the Department of Technology for the Treatment of Non-Specific

Lung Diseases

DM, Prof.

10, M. Amosov str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel./fax: 38044 2703550, oleksandr@pulmon.kiev.ua

Не дивлячись на значні успіхи, досягнуті людством у діагностиці та лікуванні негоспітальної пневмонії (НП), дане захворювання і досі залишається важливою медико-соціальною проблемою сучасного світу. Це зумовле-

но, в першу чергу, її значною поширеністю, досить високими показниками інвалідизації та смертності, а також значними економічними втратами суспільства внаслідок цього захворювання.

Захворюваність на НП в різних регіонах світу коливається від 1,5 до 15 випадків на 1 тис. населення, а рівень смертності від пневмонії сягає від 1–3 % у осіб молодого і середнього віку до 15–30 % у пацієнтів старше 60 років

© Дзюблик О. Я., Капітан Г. Б., Мухін О. О., Сухін Р. Є., Ячник В. А.,

Денисова О. В., Слесаренко Ю. О., 2020

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-15-21

при наявності супутніх захворювань (хронічне обструктивне захворювання легень, зловживання алкоголем, цукровий діабет, захворювання нирок і печінки, серцево-судинні захворювання та ін.) або у випадках тяжкого перебігу НП [1–3]. Щорічно тільки в 5 європейських країнах (Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) серед дорослих осіб старше 18 років діагностується близько 3 млн випадків НП [4]. У Росії загальне число хворих на НП щорічно перевищує 1,5 млн чоловік [5]. У США кожного року на НП хворіють біля 4–5 млн осіб, з яких від 600 тис. до 1 млн потребують госпіталізації, а у 45–60 тис. випадків констатується смерть від цієї недуги або її ускладнень [6], [7]. Захворюваність та смертність дорослого населення України від пневмонії у 2017 р. склала відповідно 384,0 та 11,7 випадку на 100 тис. населення. Тобто щорічно в нашій країні від пневмонії вмирає майже 3 % з 130–160 тис. осіб, що захворіли на пневмонію [8].

Серед загальних витрат, які обумовлені розвитком НП, прийнято відрізняти прямі та непрямі витрати [9]. Прямі витрати безпосередньо пов'язані з наданням медичної допомоги хворим на НП, а саме: вартість перебування пацієнта в стаціонарі з приводу захворювання або його ускладнень; вартість медикаментозного лікування (вартість ліків та їх введення, використання спеціального медичного приладдя та затрати робочого часу медперсоналу); вартість лабораторних і діагностичних досліджень, консультацій спеціалістів; вартість додаткового лікування внаслідок клінічної неефективності або при виникненні небажаних явищ; вартість продовження лікування пацієнта в амбулаторних умовах та інш. Непрямі витрати НП пов'язані з тимчасовою або стійкою втратою працездатності хворого і, оскільки НП є потенційно смертельним захворюванням, можливою втратою років життя. Вони включають в себе втрату робочих днів та нездатність пацієнта виконувати службові дії або втрату здатності до самообслуговування, що особливо помітно у літніх людей.

У США тільки прямі щорічні витрати на НП, за оцінками деяких авторів [10], становлять не менше 17 млрд доларів США, а загальні витрати при цьому захворюванні досягають близько 25 млрд дол. на рік [11]. При цьому більша частка (близько 90 %) матеріальних ресурсів охорони здоров'я витрачається на ведення хворих у стаціонарі. [12]. В центральній та західній Європі загальні щорічні витрати на НП оцінюються в 10,1 млрд євро [13], з них більше половини витрат (приблизно 5,7 млрд євро) також пов'язані з наданням стаціонарної допомоги.

За висновками більшості дослідників витрати на лікування стаціонарних хворих на НП, частка яких варіює від 18 до 60 % [14], в разі вище, ніж на амбулаторних. Так, за даними Bartolome M. і співавт. [2], вартість стаціонарного лікування хворого на НП в 7,9 раз вище, ніж витрати на амбулаторне лікування, а у разі розвитку ускладнень або тривалого перебування хворого у стаціонарі, ця різниця може збільшитись в 17–50 разів [15]. За ретроспективним аналізом бази даних MarketScan® Commercial Claims and Encounters, яка містить інформацію про всіх осіб, застрахованих в США на комерційній основі (тобто в приватному порядку) або в рамках про-

грами Medicare та має повні демографічні дані пацієнтів, обсяг та вартість наданих амбулаторних та стаціонарних послуг, довгострокового догляду та заявки на ліки за рецептом у США протягом 2008–2014 рр.; середня вартість лікування одного епізоду пневмонії в амбулаторних умовах становила 429,1 дол. США, у разі відвідування відділення невідкладної допомоги або госпіталізації — 1126,9 та 10 962,5 дол. США відповідно [16]. Використання ресурсів охорони здоров'я було найвищим у дітей молодше 5 років і дорослих старше 65 років, що, ймовірно, відображає більш високий рівень госпіталізації пацієнтів цих вікових груп через значний ризик смерті від пневмонії [16].

У країнах Європи середню вартість надання медичної допомоги хворим на НП в стаціонарі в 2000–2010 рр. різні автори оцінюють від 1,5 до 7 тис. євро, але в діапазоні від 900 євро у разі неускладнених випадків НП до майже 142 тис. євро за тяжкого перебігу захворювання і тривалої госпіталізації [15]. Ці значні коливання вартості лікування хворих на НП більшість дослідників пов'язує з тривалістю стаціонарного етапу надання медичної допомоги, вартість якої в загальній структурі витрат є домінуючою, а кожен день невинного знаходження хворого в лікувальному закладі призводить до збільшення вартості лікування НП в середньому на 5–7 % [17].

Про відносність фармакоекономічних даних, які отримані в різних лікувальних закладах, свідчить аналіз структури прямих витрат на лікування НП, зокрема різниця у витратах на госпіталізацію, на медикаментозне лікування, перш за все антибактеріальне, діагностичні процедури, консультативні послуги та інш.

Так, за даними Niederman M. та співавт. [18], при амбулаторному лікуванні хворих на НП частка витрат на власне медичну допомогу складала близько 64 %, при цьому витрати на антибактеріальні препарати не перевищували 14 %, а на амбулаторну діагностику припадало біля 29 % витрат. При стаціонарному лікуванні НП витрати на медикаменти становили близько 12 % від загальної вартості лікування, а оплата праці медичних працівників — 6 % загальної суми витрат.

Згідно з результатами Orrick J. J. та співавт. [19], при середній вартості госпіталізації хворого на НП 3490,0 дол. США найбільший відсоток (83,7 %) припадає на госпітальні витрати, за нею слідує витрати на лабораторні дослідження (8,1 %), антибактеріальні препарати (4,6 %), рентгенологічне обстеження (2,6 %) та вартість респіраторної підтримки (0,9 %).

За даними опублікованого в 2008 році Reyes S. та співавт. опитування, в якому були проаналізовані детермінанти витрат на стаціонарне лікування хворих на НП в Іспанії, середня вартість витрат на лікування одного пацієнта становила 1 683 євро (1291–2471 євро). При цьому в загальній структурі витрат домінували витрати на перебування в лікарні (1286 євро (857–1714 євро)), а потім — витрати на лабораторні аналізи (212 євро (171–272 євро)), лікування (187 євро (114–304 євро)) і діагностичні процедури (58 євро (29–122 євро)) [3].

За даними Зайцева А. О. та співавт. [17], повна вартість лікування одного випадку НП у багатопрофільному госпіталі РФ склала 17861,5 рубля. При цьому значну

частку в структурі загальної вартості лікування також займає власне факт госпіталізації (передбачає перебування пацієнта в стаціонарі, витрати на харчування та ін.) — близько 63 %, а також необхідні діагностичні процедури — 15,4 %. В той же час частка витрат на антибактеріальну терапію нетяжкої НП не перевищувала 1,8 %, на фізіотерапію — 4,3 %, консультації фахівців — 4 %, транспортні і непрямі витрати склали 0,3 і 11,2 % відповідно. У структурі витрат на діагностичні процедури найбільші витрати припадали на біохімічні методи дослідження (35,3 %), які вносять найменшу частку в діагностику і лікування неускладнених форм захворювання.

Наочним прикладом впливу необґрунтованих витрат на загальну вартість лікування та їх структуру, є результати досліджень, які були проведені в 2007–2010 рр. Рачиной С. А. та співавт. [20]. За їх даними, за середньої вартості надання медичної допомоги хворим на НП ($12396,9 \pm 6753,7$) руб., у структурі прямих витрат найбільша частка також припадала на перебування хворого в стаціонарі (госпітальні витрати). Значно менше становили витрати на антибактеріальну терапію і лабораторні дослідження, але при цьому доля необґрунтованих витрат на консультації фахівців складала 44,5 %, неантибактеріальну терапію — 38,4 %, інструментальні та лабораторні дослідження — 20,4 і 11,3 %, відповідно.

Таким чином, прямі витрати на лікування хворих НП, а також їх структура суттєво відрізняються в різних країнах світу, навіть регіонах. Це обумовлено не тільки рівнем економічного розвитку країни та загальним обсягом фінансування системи охорони здоров'я, наявною моделлю надання медичної допомоги населенню, її доступністю та прийнятими підходами до лікування, але й прихильністю лікарів до існуючих протоколів надання медичної допомоги та наявністю необґрунтованих витрат, демографічними показниками тощо. Тому пряма екстраполяція отриманих раніше фармакоеконімічних даних у країнах з іншою організацією системи охорони здоров'я та її фінансуванням, епідеміологією захворювань, вартістю лікарських препаратів та медичних послуг, демографічним складом населення та його рівнем доходів на вітчизняні реалії неможлива. Необхідні власні проспективні фармакоеконімічні дослідження з урахуванням існуючої системи надання медичної допомоги, її регіональних особливостей та обсягів фінансування тощо. Найбільш перспективними шляхами зменшення прямих витрат при НП є скорочення тривалості перебування хворого в стаціонарі, зменшення необґрунтованої фармакотерапії та зайвих лабораторних досліджень.

На жаль, тривалий час в Україні не приділяли належної уваги фармакоеконіміці, що вивчає економічні аспекти ефективності використання ресурсів охорони здоров'я, спрямованих на фармакотерапію, інші медичні та фармацевтичні послуги. Мета фармакоеконіміки — це не просто вибір найменш коштовного методу лікування, а визначення найбільш ефективних альтернатив при найменших витратах. У вищенаведеному визначенні термін метод лікування використовується в широкому розумінні цього слова: ним може бути лікарський препарат, режим його застосування, хірургічний метод ліку-

вання, державна медична програма та інше. В теперішній час фармакоеконіміка знаходиться на етапі бурхливого розвитку, що зумовлено постійним зростанням витрат на охорону здоров'я в усьому світі, його недостатнім фінансуванням, а також самостійним плануванням фінансової діяльності лікувальних закладів, що нині набуває особливої актуальності в Україні.

В умовах відсутності офіційних даних про витрати закладів охорони здоров'я України на лікування хворих НП та їх структуру, особливу актуальність набувають публікації вітчизняних дослідників, присвячені цій проблематиці. Так, за даними Демчук А. В. [21], прямі медичні витрати на НП в умовах стаціонару в середньому знаходились на рівні 2444,69 грн. У пацієнтів з тяжким перебігом НП, які потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, вони були втричі вищими, ніж у тих, хто мав НП середньої тяжкості. Наявність двох та більше супутніх хронічних захворювань призводила до збільшення прямих медичних витрат на НП у 1,4 раза. У пацієнтів з хронічними супутніми захворюваннями вартість стаціонарного лікування НП була достовірно вищою за наявності декомпенсованої серцевої недостатності, цукрового діабету та загострення ХОЗЛ. В структурі прямих медичних витрат незалежно від тяжкості НП та наявності хронічних супутніх захворювань найбільшу частку складали витрати на антибактеріальне лікування, третина коштів витрачалася на забезпечення перебування хворого у стаціонарі, витрати на діагностичні процедури зумовлювали близько 8 % від загальної вартості лікування, патогенетичне та симптоматичне лікування НП — в межах 2–5 %. Витрати на патогенетичне лікування хронічних захворювань коливалися від 3,5 % у пацієнтів без хронічних захворювань до 12,6 % при поліморбідності.

Окремі фармакоеконімічні аспекти антимікробної хіміотерапії хворих на НП, зокрема структура використання ліків, фармакоепідеміологія антибактеріальних препаратів, клініко-економічне обґрунтування використання окремих груп антибіотиків та режими їх застосування, в т.ч. «ступенева терапія», відображені в роботах Беляєвої О. І. (2013), Яковлевої О. О. та Щербенюк Н. В. (2013), Дзюблика Я. О. (2014), Германюк Т. А. (2017) та інш. [22–25]. Ці дослідження дозволили оцінити результати та вартість різних схем антимікробної хіміотерапії, визначити серед них найбільш ефективні і недорогі режими, зменшити частку зайвих препаратів з недоведеною клінічною ефективністю, що дає можливість проводити більш раціональну, високоефективну та економічно виправдану антибактеріальну терапію хворих на НП.

Таким чином, доцільність подальшого проведення локальних фармакоеконімічних досліджень з метою підвищення ефективності лікування хворих на НП та оптимізації медичних витрат на лікування цієї категорії пацієнтів досі залишається актуальним і перспективним завданням.

Мета дослідження — визначення клінічної ефективності та фармакоеконімічної доцільності використання в комплексному лікуванні хворих на НП вірусно-бактеріальної етіології препаратів з протівірусною активністю, зокрема вітаглутаму.

Матеріали і методи досліджень

Робота була виконана за кошти держбюджету у 2017–2019 рр. За єдиним протоколом відкритого порівняльного проспективного рандомізованого IV фази дослідження були обстежені 98 хворих на НП. На підставі аналізу даних клінічного, рентгенологічного та лабораторних методів дослідження в усіх хворих визначена НП III клінічної групи і вони були госпіталізовані до терапевтичного або пульмонологічного стаціонару. Всі пацієнти — чоловіки віком від 18 до 48 років, середній вік яких становив $(33,7 \pm 1,3)$ року. Одним із основних критеріїв включення їх у дослідження була відсутність попередньої антимікробної хіміотерапії.

Для виявлення основних етіологічних агентів НП використовувався розроблений нами алгоритм етіологічної лабораторної діагностики, який полягає у використанні сучасних імунохроматографічних експрес-тестів («швидких» тестів) у поєднанні з молекулярно-біологічною (полімеразно-ланцюгова реакція) та бактеріологічною діагностикою [26]. Матеріалом для мікробіологічного дослідження було мокротиння, змиви або мазки із слизової оболонки носової порожнини. Матеріал відбирали у найбільш ранні терміни — на 2–3-тю добу від початку захворювання.

Загальний стан пацієнтів та клінічні ознаки НП оцінювали до призначення антимікробної терапії, через 72 год, на 7-й, 10-й і 15-й день після початку лікування. Визначали температуру тіла, частоту дихання, вираженість задишки та ціанозу, наявність та характер кашлю і мокротиння, дані аускультативні. До початку лікування та на 10–15-й день усім хворим проводили клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові (визначали рівень білірубину, активність трансаміназ, креатиніну, вміст сечовини), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографія або флюорографія органів грудної порожнини в 2 проекціях) та електрокардіографію.

Згідно з протоколом дослідження відповідно до призначеної емпіричної антимікробної терапії усі хворі були рандомізовані на 2 групи порівняння: до 1-ої (основної) групи включили 50 пацієнтів, які отримували комбіновану антимікробну терапію в поєднанні з противірусною. До 2-ої (контрольної) групи включили 48 пацієнтів, яким призначали лише антибактеріальну терапію. В обох групах порівняння антибіотикотерапія препаратами вибору була однаковою: більшість пацієнтів кожної групи (72,0 % 1-ої групи та 81,3 % — 2-ої) отримували цефалоспорин III покоління цефтриаксон (Цефтриаксон, «Дарниця», Україна) у дозі 2 г 1 раз на добу парентерально (в/в або в/м), а решта захищений амінопеніцилін амоксцилін/клавуланат (Аугментин, «GSK», Велика Британія) у дозі 1,2 г 3 рази на добу (в/в). Крім того, всім хворим одночасно призначали перорально макролід азитроміцин (Сумамед, «Тева», Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 години до прийому їжі протягом 3 діб. Після стабілізації процесу (через 3–4 доби) переходили відповідно на пероральний прийом цефалоспорину II покоління цефуроксиму аксетилу (Зіннат, «GSK», Велика Британія) у дозі 500 мг 2 рази на добу під час прийому їжі або захищеного амінопеніциліну у дозі 1000 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі.

Хворим 1-ої групи додатково до антибактеріальної терапії з першого дня лікування призначали емпірично (до

отримання результатів вірусологічного дослідження) вітаглутам (Інгавірин, «Штада», Німеччина) в дозі 90 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі впродовж 5–7 діб (в середньому 5,3 доби). Вибір вітаглутаму для лікування наших хворих був зумовлений в першу чергу тим, що цей препарат має на сьогодні найбільш широкий спектр активності — противірусна дія щодо 4-х вірусів (грипу А і В, парагрипу, аденовірусів, РС-вірусів) та індукція ендogenous інтерферону по відношенню до інших [27, 28].

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-рентгенологічних та лабораторних показників. Клінічно ефективним препарат вважали, якщо повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращення стану) вираженість симптомів захворювання та рентгенологічних ознак НП після завершення лікування.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, до яких відносили будь-яке несприятливе явище (в тому числі і клінічно значуще відхилення показників лабораторних досліджень), що виникало під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язане воно чи ні з прийомом препарату дослідження. За визначеними критеріями оцінювали зв'язок між небажаним явищем та прийомом препарату дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) і ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий) цього явища.

Фармакоекономічне дослідження антимікробної терапії у хворих на НП включало порівняльну оцінку її клінічної ефективності, безпеки, вартості антибактеріальної та противірусної терапії, загальної вартості лікування [12]. Враховували дані обстеження пацієнтів, які були включені у дослідження і закінчили терапію препаратами дослідження відповідно до протоколу, а також у тих, лікування яких було перерване через клінічну неефективність та/або розвиток небажаних явищ.

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили згідно з рекомендаціями С. М. Лапача та співавт. (2000) [29].

Результати та їх обговорення

В усіх обстежених пацієнтів захворювання починалось під час сезонних спалахів грипу та ГРВІ з симптомів ГРВІ, яке в більшості випадків проявлялись нежитем, болем у горлі, свербінням в очах, слабкістю та підвищенням температури тіла в межах 37–38 °С. У зв'язку з неефективністю симптоматичної терапії в амбулаторних умовах протягом 2–3 днів після клініко-лабораторного та рентгенологічного обстеження у цих хворих була встановлена НП середньої тяжкості, з приводу чого вони були госпіталізовані. Емпірична етіотропна терапія була розпочата у хворих обох груп практично через один і той же термін від початку захворювання (відповідно через $(4,0 \pm 0,2)$ та $(4,1 \pm 0,2)$ дня для 1-ої та 2-ої групи.). При рентгенологічному дослідженні у всіх хворих НП виявляли інфільтративні зміни, як правило, в межах 1–2 часток однієї легені.

Клінічна характеристика хворих на початку лікування представлена в таблиці 1. Наведені дані свідчать про повну співставність обох груп за усіма показниками порівняння ($p > 0,05$).

Для визначення етіології НП в 1–2 день перебування хворого в стаціонарі було проведено дослідження від-

повідного біологічного матеріалу. У пацієнтів обох груп найбільш часто висівали *S. pneumoniae* (відповідно у 42,9 і 42,1 % випадків) та *S. aureus* (відповідно у 23,8 і 26,3 % випадків). Отримані результати підтверджують дані літератури про те, що головними бактеріальними збудниками НП, яка виникла на фоні вірусної інфекції, є пневмокок і золотистий стафілокок. Інші мікроорганізми висівали значно рідше і їх питома вага не перевищувала 16 %.

Паралельно з бактеріологічними виконувались і вірусологічні дослідження. За допомогою мультиплексної ПЛР ідентифікували 54 штами вірусних збудників у 40 (80,0 %) хворих 1-ої групи. При цьому у 28 (70,0 %) пацієнтів у біологічному матеріалі знаходили по 1 штаму вірусу, у 10 (25,0 %) — по 2 штами вірусів та у 2 (5,0 %) — по 3 штами вірусів. Найбільш часто серед вірусних збудників у хворих 1-ої групи виявляли аденовірус (у 55,6 % випадків), менш часто — риновірус (у 13,0 % випадків) і всі інші — кожен менш 8 % випадків.

У 40 (83,3 %) хворих 2-ої групи ідентифікували 58 штамів вірусних збудників. При цьому у 30 (65,2 %) пацієнтів у біологічному матеріалі знаходили по 1 штаму вірусу, у 13 (28,3 %) — по 2 штами вірусів та у 3 (6,5 %) — по 3 штами вірусів. Найбільш часто серед вірусних збудників у хворих 2-ої підгрупи виявляли аденовірус (у 58,6 % випадків), менш часто риновірус (у 12,1 % випадків) і всі інші — кожен менше 7 % випадків. Оскільки в даній підгрупі у 2 хворих був ідентифікований вірус грипу А, було проведено подальше дослідження, яке дозволило встановити сезонний субтип А (H₃N₂) збудника.

Таким чином проведені мікробіологічні дослідження підтвердили вірусно-бактеріальну етіологію захворювання та доцільність розпочатої емпіричної антибактеріальної та протівірусної терапії.

На перебіг захворювання у обстежених пацієнтів певний вплив мав розвиток інфекційних ускладнень — у 14 (28,0 %) хворих 1-ої та 42 (75,0 %) хворих 2-ої груп був встановлено тонзиліт (відповідно 21,4 і 40,5 % випадків) та синусит (відповідно 64,3 і 42,9 %). Інші ускладнення — інфекційний міокардит, отит, фурункульоз та інші — діагностували значно рідше. Слід зазначити, що у пацієнтів 1-ої групи в переважній більшості випадків (92,9 %) було лише одне ускладнення, яке реєстрували, як правило, на

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих до початку лікування, (M ± m)

Показник	Група хворих	
	1-ша (n = 50)	2-га (n = 48)
Вік, роки	33,1 ± 1,2	34,2 ± 1,4
Стать, чоловіки (%)	100	100
Термін виникнення НП від початку ГРВІ, дні	4,0 ± 0,2	4,1 ± 0,2
Температура тіла:		
> 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	62,0 ± 6,9	52,1 ± 7,2
> 38 °C, % хворих	38,0 ± 6,9	47,9 ± 7,2
Задишка, % хворих	86,0 ± 4,2	87,5 ± 4,1
Кашель, % хворих	100	100
Виділення мокроти, % хворих	90,0 ± 4,2	91,7 ± 5,6
Крепінючі хрипи в легенях, % хворих	82,0 ± 5,1	89,6 ± 5,7
Кількість лейкоцитів в крові, 10 ⁹ /л	8,4 ± 0,4	9,2 ± 0,5
Кількість паличкоядерних лейкоцитів, %	7,0 ± 1,0	8,5 ± 1,0
ШОЕ, мм/год.	28,5 ± 2,8	33,8 ± 3,8

1–2 день госпіталізації. В той же час у хворих 2-ої групи у майже 60 % випадках виникало одночасно два та більше ускладнень, більшість з яких (61,9 %) зареєстрована після 3 дня лікування. Це може свідчити про більшу ефективність комбінованої антибактеріальної та протівірусної терапії, яка проводилась хворим 1-ої групи.

Одним із критеріїв ефективності проведених режимів хіміотерапії також був термін нормалізації температури тіла від дня госпіталізації в стаціонар, який в основній групі склав (1,8 ± 0,2) дня, а в контрольній — (4,8 ± 0,3) дня (p < 0,05).

Частота інших клінічних проявів НП наприкінці лікування наведена в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота деяких симптомів НП в кінці лікування, (M ± m)

Показник	Група хворих	
	1-ша (n = 50)	2-га (n = 48)
Задишка, % хворих	2,0 ± 1,9	6,3 ± 3,4
Кашель, % хворих	14,0 ± 5,4	16,7 ± 6,1
Виділення мокроти, % хворих	12,0 ± 5,9	14,6 ± 6,3
Крепінючі хрипи в легенях, % хворих	0	4,3 ± 3,7
Кількість лейкоцитів в крові, 10 ⁹ /л	5,8 ± 0,3	6,5 ± 0,5
ШОЕ, мм/год	6,2 ± 2,8	7,3 ± 3,1

Як свідчать дані таблиці 2, динаміка задишки, кашлю, виділення мокроти та наявності крепінючих хрипів у легенях була наявною у пацієнтів обох груп — після лікування ці симптоми зникли в переважній більшості пацієнтів. Достовірних відмінностей за частотою цих клінічних ознак НП між групами хворих не виявлено (p > 0,05).

Позитивні клінічні зміни супроводжувались покращанням показників клінічного аналізу крові. Після лікування достовірно (p < 0,05) зменшилась кількість лейкоцитів у хворих обох груп: у 1-й — до (5,8 ± 0,3) × 10⁹/л та в 2-й — до (6,5 ± 0,5) × 10⁹/л (p > 0,05). Такою ж значною була динаміка ШОЕ. Після лікування цей показник достовірно (p < 0,05) знизився у хворих обох груп: у 1-й — до (6,2 ± 2,8) та в 2-й — до (7,3 ± 3,1) мм/год (p > 0,05).

При рентгенологічному обстеженні на 14-й день від початку лікування повне зникнення інфільтративних змін в легенях виявили в 1-й групі у (94,0 ± 3,3) % хворих — а в 2-й — у (87,5 ± 4,4) % (p > 0,05).

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена емпірична ступенева антиінфекційна терапія сприяла досягненню позитивних результатів в усіх випадках: в 1-й групі одужання діагностовано у (86,0 ± 5,4) % хворих, покращання — у (14,0 ± 5,4) %; в 2-й групі — одужання у (83,3 ± 6,1) % хворих і покращання — у (16,7 ± 6,1) % (p > 0,05). В той же час термін досягнення позитивних результатів в обох групах достовірно відрізнявся. Так, в основній групі він склав (11,3 ± 0,7) дня, а в контрольній — (13,8 ± 0,8), p < 0,05. Відрізнялась і середня тривалість використання антибактеріальних препаратів у основній і контрольній групах — відповідно (9,2 ± 0,5) та (11,6 ± 0,7) дня, p < 0,05.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що у хворих на вірусно-бактеріальну НП III групи додаткове включення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії протівірусного препарату вітаглутаму дозволяє

достовірно зменшити частоту інфекційних ускладнень, термін їх виникнення, тривалість антибіотикотерапії, а також термін досягнення позитивних результатів лікування.

При оцінці безпеки та переносимості антимікробної терапії не виявили достовірних відмінностей за частотою виникнення небажаних явищ під час лікування між групами порівняння, які зареєстрували у $(24,0 \pm 4,6)$ % хворих 1-ої групи та у $(20,8 \pm 5,3)$ % — 2-ої ($p > 0,05$). Усі наявні небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або корекції призначеної терапії. Найчастіше у хворих обох груп виявляли транзиторне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), головний біль, діарею, нудоту.

Таким чином, загальна ефективність, безпека та переносимість лікування хворих на НП кожної групи була співставною ($p > 0,05$). Це дозволило для проведення фармакоеконічного аналізу застосувати метод «мінімізації вартості». Вибір цього методу аналізу був зумовлений відсутністю статистично достовірних відмінностей в клінічній ефективності та безпеки порівняльних режимів антимікробної хіміотерапії [12].

За методом аналізу «мінімізація вартості» проводили порівняння загальної вартості лікування в обох групах дослідження (таблиця 3). Загальна вартість лікування хворих кожної групи була поділена на відповідні рівні:

I рівень — вартість всієї антимікробної терапії, яка включала середню вартість антимікробних препаратів, вартість засобів їх введення, вартість трудових витрат середнього медичного персоналу на введення препарату, а також вартість додаткової антимікробної терапії у випадку неефективного лікування засобами дослідження.

II рівень — вартість іншої (неантимікробної) медикаментозної терапії, яку застосовували за весь період лікування пацієнта (з урахуванням вартості засобів введення і трудових витрат).

III рівень - загальна вартість лікування, яка включала всі витрати на медикаментозну терапію, лабораторні і діагностичні дослідження, а також на консультації фахівців.

Дані, наведені в табл. 3, свідчать про те, що витрати на антибіотики першого ряду були достовірно вище в другій групі, ніж в першій. Це пов'язано, в першу чергу, з більшою тривалістю застосування даних лікарських препаратів. В той же час вартість засобів та трудових затрат на введення антибіотиків першого ряду в групах порівняння практично не відрізнялись. Додаткові витрати на противірусну терапію в першій групі призвели до того, що вартість всієї антимікробної терапії мала тенденцію до збіль-

Таблиця 3

Показники вартості лікування одного хворого на НП, грн., (M ± m)

Види витрат	Група хворих	
	1-ша (n = 50)	2-га (n = 48)
Вартість антибіотиків першого ряду	520,7 ± 23,5	774,8 ± 29,0*
Вартість засобів для введення антибіотиків першого ряду	21,3 ± 3,4	25,2 ± 4,3
Вартість трудових затрат на введення антибіотиків першого ряду	25,6 ± 4,5	28,1 ± 4,9
Вартість всієї антибіотикотерапії	567,6 ± 27,7	828,1 ± 31,9*
Вартість противірусної терапії	410,0 ± 0,6	–
Вартість всієї антимікробної терапії	977,6 ± 29,5	828,1 ± 31,9
Вартість іншої медикаментозної терапії	148,3 ± 4,5	170,4 ± 5,2*
Вартість лабораторних і діагностичних досліджень	73,2 ± 7,7	95,3 ± 7,8*
Вартість консультацій спеціалістів	122,7 ± 5,5	127,1 ± 5,5
Вартість госпіталізації	1941,7 ± 113,1	2714,0 ± 114,2*
Загальна вартість лікування	3263,2 ± 134,4	3934,9 ± 135,8*

Примітка. * — достовірна різниця між першою та другою групами ($p < 0,05$).

шення у цього контингенту хворих.

Витрати на іншу медикаментозну терапію та лабораторні і діагностичні дослідження були достовірно вище в другій групі, що обумовлено більшою частотою ускладнень у цих пацієнтів. Оскільки в даній групі термін перебування в стаціонарі був суттєво більший ($p < 0,05$), ніж у першій, то і витрати, пов'язані з госпіталізацією, виявились значно вищими.

Внаслідок виявлених особливостей витрат у досліджених хворих, загальна вартість лікування в другій групі була на 20,6 % більше ($p < 0,05$), ніж в першій, не дивлячись на те, що загальна вартість антимікробної терапії в першій групі була більшою на 18,1 % по відношенню до другої.

Висновки

Клінічна ефективність, показники безпеки та фармакоеконічні дані свідчать про доцільність використання під час спалахів ГРВІ у хворих на НП вірусно-бактеріальної етіології з перших днів захворювання разом з адекватною антибактеріальною терапією противірусного препарату вітаглутаму, що дозволяє скоротити терміни перебування хворого в стаціонарі, зменшити частоту інфекційних ускладнень та достовірно знизити загальну вартість лікування хворих.

ЛІТЕРАТУРА

- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Resp J.* 2000;15(4):757–763. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/15/4/757>
- Bartolomé M, Almirall J, Morera J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Resp J.* 2004;23:610–616. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00076704>
- Reyes S, Martinez R, Vallés JM, et al. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Resp J.* 2008;31:1061–1067. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00083107>
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67:71–79. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
- Чучалин АГ, Синопальников АИ, Козлов РС, et др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014;4:13–48. Доступно: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48>
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society. Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27–S72. Available at: <https://doi.org/10.1086/511159>

REFERENCES

- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Resp J.* 2000;15(4):757–763. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/15/4/757>
- Bartolomé M, Almirall J, Morera J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Resp J.* 2004;23:610–616. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00076704>
- Reyes S, Martinez R, Vallés JM, et al. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Resp J.* 2008;31:1061–1067. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00083107>
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67:71–79. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
- Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, et al. *Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazhely vnebolnichnoy pnevmonii u vzroslykh* (Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults). *Pulmonologiya.* 2014;4:13–48. Available at: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48>
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society. Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27–S72. Available at: <https://doi.org/10.1086/511159>

7. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64:iii1-iii55. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
8. Линник МІ, Недопасова ОП, Тарасенко ОР, та ін. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2010–2017 рр. К.: Видавництво Ліра-К. 2018;44 с.
9. Яковлева ЛВ. Фармакоэкономика. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Харьков: Изд-во НФаУ. 2014;123 с.
10. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in north American adults. *Postgrad Med*. 2015;122:130–141. Available at: <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.03.2130>
11. Barlow GD, Lamping DL, Davey PG, et al. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: a guide for patients, physicians, and policy-makers. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(8):476–488. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00721-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00721-1)
12. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1730–1754. Available at: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
13. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–79. Available at: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
14. Cupurdija V, Lazic Z, Jakovljevic M. Cost of illness of community-acquired pneumonia. Review of the literature and possible strategies in the Serbian health care setting. *Farneconomica. Health economics and therapeutic pathways*. 2012;13(3):133–139. Available at: <https://doi.org/10.7175/fe.v13i3.275>
15. McCarthy H, O'Donnell S, Costello RW, et al. Hospital resource utilisation by patients with community-acquired pneumonia. *Ir Med. J*. 2017;110(8):613. Available at: <http://imj.ie/hospital-resource-utilisation-by-patients-with-community-acquired-pneumonia>
16. Tong S, Amand C, Kieffer A, et al. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008–2014. *BMC Health Services Research*. 2018;18:715. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3529-4>
17. Зайцев АА, Ключков ОИ, Синопальников АИ. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ). *Клиницист*. 2007;4:22–28. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-voennosluzhaschih-v-usloviyah-statsionara-farmakoeconomicheskij-analiz>
18. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. Cost-effective antibiotic management of community acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998;20(4):820–837. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(98\)80144-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(98)80144-6)
19. Orrick JJ, Segal R, Johns TE, et al. Resource use and cost of care for patients hospitalized with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of america guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:751–757. Available at: <https://doi.org/10.2165/00019053-200422110-0000>
20. Рачина СА, Козлов РС, Шаль ЕП, и др. Расчет прямых затрат у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: результаты проспективного исследования. *Клин фармакол тер*. 2010;19(2):20–28.
21. Демчук АВ. Оцінка прямих медичних витрат на лікування негоспітальної пневмонії на тлі супутньої хронічної патології. *Вісник морфології*. 2016;22(1):110–113. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismorf_2016_22_1_27
22. Дзюблик ЯО. Клінічна ефективність та фармакоекономічні показники емпіричної антибіотикотерапії хворих на негоспітальну пневмонію другої клінічної групи. *Укр. пульмонолог журн*. 2014;3:22–25. Доступно: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/14/pdf14-3/22>
23. Беляева ОІ, Трохимчук ВВ, Гринчук ІГ. Фармакоекономічна оцінка лікарських засобів для лікування хворих дітей на пневмонію. *Метод. рекомендації*. Одеса: ОНМедУ; 2013;31 с.
24. Германюк ТА, Поліщук ЮМ. Рационалізація витрат на антибіотикотерапію негоспітальної пневмонії в клінічних умовах. *Укр Біофармацевт журн*. 2017;3(49):33–43. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2017_2_9
25. Щербенюк НВ. Клініко-економічний аналіз антибактеріальної хіміотерапії негоспітальної пневмонії в умовах стаціонару. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013;3(2):248–251. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_3%282%29_54
26. Дзюблик ОЯ, Гуменюк МІ, Капітан ГБ, та ін. Алгоритм етіологічної діагностики гострих негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів (інформаційний лист). Київ: НІФП НАМНУ. 2018;4 с.
27. Шульдяков АА, Ляпина ЕП, Кузнецов ВІ, и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин. *Пульмонология*. 2012;4:62–69. Доступно: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-4-62-69>
28. Соловьева ОГ. Опыт использования противовирусного препарата Ингавирин® в лечении осложненных форм гриппа и ОРВИ. *Пульмонология*. 2012;5:62–66. Доступно: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-62-66>
29. Лапач СМ, Чубенко АВ, Бабич ПМ. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион. 2000;320 с.
7. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64:iii1-iii55. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
8. Lynnyk MI, Nedopasova OP, Tarasenko OR, et al. *Porivnyalni dani pro rozposvyudzenist khvorob organiv dykhannya i medychnu dopomogu khvorym pulmonologichnogo ta alerholohichnogo profilyu v Ukraini za 2010–2017 rr* (Comparative data on the prevalence of respiratory diseases and medical assistance to patients in pulmonary and allergology profile in Ukraine in 2010–2011). Kyiv: Vydavnytstvo Lira-K. 2018;44 p.
9. Yakovleva LV. *Farmakoeconomika. Uchebnoe posobyе dlya studentov vysshykh uchebnykh zavedeniy* (Pharmacoeconomics. Textbook for students of higher educational institutions). Kharkov: Izd-vo NfaU. 2014;123p.
10. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in north American adults. *Postgrad Med*. 2015;122:130–141. Available at: <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.03.2130>
11. Barlow GD, Lamping DL, Davey PG, et al. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: a guide for patients, physicians, and policy-makers. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(8):476–488. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00721-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00721-1)
12. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1730–1754. Available at: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
13. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–79. Available at: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
14. Cupurdija V, Lazic Z, Jakovljevic M. Cost of illness of community-acquired pneumonia. Review of the literature and possible strategies in the Serbian health care setting. *Farneconomica. Health economics and therapeutic pathways*. 2012;13(3):133–139. Available at: <https://doi.org/10.7175/fe.v13i3.275>
15. McCarthy H, O'Donnell S, Costello RW, et al. Hospital resource utilisation by patients with community-acquired pneumonia. *Ir Med. J*. 2017;110(8):613. Available at: <http://imj.ie/hospital-resource-utilisation-by-patients-with-community-acquired-pneumonia>
16. Tong S, Amand C, Kieffer A, et al. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008–2014. *BMC Health Services Research*. 2018;18:715. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3529-4>
17. Zaytsev AA, Klochkov OI, Sinopalnikov AI. *Lecheniye vnebolnichnoy pnevmonii u voyennosluzhaschikh v usloviyakh stacionara (farmakoeconomicheskij analiz)* (Treatment of community-acquired pneumonia in military personnel in a hospital setting (pharmacoeconomic analysis)). *Klinitsist*. 2007;4:22–28. Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-voennosluzhaschih-v-usloviyah-statsionara-farmakoeconomicheskij-analiz>
18. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. Cost-effective antibiotic management of community acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998;20(4):820–837. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(98\)80144-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(98)80144-6)
19. Orrick JJ, Segal R, Johns TE, et al. Resource use and cost of care for patients hospitalized with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of america guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:751–757. Available at: <https://doi.org/10.2165/00019053-200422110-0000>
20. Rachina SA, Kozlov RS, Shal YeP. *Raschet pryamykh zatrat u gospytalyzovannykh patsyentov s vnebolnichnoy pnevmoniyey: rezul'taty prospektivnogo issledovaniya* (Calculation of direct costs in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results of a prospective study). *Klin farmakol ter*. 2010;19 (2): 20–28.
21. Demchuk AV. *Otsinka pryamykh medychnykh vytrat na likuvannya negospitalnoy pnevmonii na tli sputnoy khronichnoy patolohiyi* (Estimation of direct medical costs for the treatment of non-hospital pneumonia on the background of concomitant chronic pathology). *Visnyk morfolohiyi*. 2016;22 (1):110–113. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismorf_2016_22_1_27
22. Dzyublyk YaO. *Klinichna efektyvnist ta farmakoeconomichni pokaznyky empyrchnoy antybiyotykoterapiyi khvorykh na negospitalnu pnevmoniyu druhoy klinichnoy grupy* (Clinical efficacy and pharmacoeconomic indicators of empirical antibiotic therapy in patients with non-hospital pneumonia of the second clinical group). *Ukr. pulmonol zhurn*. 2014;3:22–25. Available at: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/14/pdf14-3/22>
23. Byelyayeva OI, Trokhymchuk VV, Hrynchuk IH. *Farmakoeconomichna otsinka likarskykh zasobiv dlya likuvannya khvorykh ditey na pnevmoniyu* (Pharmacoeconomic evaluation of medicines for the treatment of patients with pneumonia). *Method. recommendations*. Odessa: ONMedU. 2013;31 p.
24. Hermanyuk TA, Polishchuk YuM. *Ratsionalizatsiya vytrat na antybiyotykoterapiyu nehospitalnoy pnevmonii v klinichnykh umovakh* (Cost rationalization of antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in clinical settings). *Ukr Biofarmatsevt zhurn*. 2017;3(49):33–43. Available: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2017_2_9
25. Shcherbenyuk NV. *Kliniko-ekonomichnyy analiz antybakterialnoy khimioterapiyi negospitalnoy pnevmonii v umovakh stacionaru* (Clinical and economic analysis of antibacterial chemotherapy of non-hospital pneumonia in a hospital setting). *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2013;3(2):248–251. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_3%282%29_54
26. Dzyublyk OYa, Humenyuk MI, Kapitan GB, et al. *Algoritm etiologichnoy diagnostyky gostrykh negospitalnykh infektsiy nyzhnykh dykhalnykh shlyakhiv* (informatsiynny lyst) (Algorithm of etiological diagnosis of acute non-hospital infections of the lower respiratory tract (information sheet)). Kyiv: NIFP NAMNU. 2018;4 p.
27. Shuldyakov AA, Lyapina EP, Kuznetsov VI, et al. *Klynyko-epydemiologicheskaya effektivnost protyovirusnogo preparata Ingavirin* (Clinical and epidemiological effectiveness of the antiviral drug Ingavirin). *Pulmonologiya*. 2012;4:62–69. Available at: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-4-62-69>
28. Solovyeva OG. *Opyt ispolzovaniya protyovirusnogo preparata Inhavirin® v lechenii oslozhnennykh form gryppa i ORVI* (The experience of using the antiviral drug Ingavirin® in the treatment of complicated forms of influenza and SARS). *Pulmonologiya*. 2012;5:62–66. Available at: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-62-66>
29. Lapach SM, Chubenko AV, Babich PM. *Statysticheskiye metody v mediko-biologicheskyykh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kyiv: Morion. 2000;320 p.