

## Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований антимикробных лекарственных средств (данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 гг.)

Гомон Ю.М.<sup>1</sup>, Колбин А.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин  
Эл. почта: alex.kolbin@mail.ru

Ключевые слова: фармакоэкономика, ЖНВЛП, твердые точки, суррогатные исходы, резистентность.

**Цель.** Оценить соотношения жестких и суррогатных конечных точек, выбранных в качестве критерия эффективности при проведении фармакоэкономических исследований антимикробных лекарственных средств.

**Материалы и методы.** Проведен анализ фармакоэкономических исследований, включенных в досье 30 антимикробных лекарственных средств, поданных для включения в ограничительные списки в 2014-2016 гг.

**Результаты.** Проанализировано 47 критериев эффективности, из них доля жестких конечных точек составила 40,4%. В двух исследованиях противогрибковых лекарственных средств использовали только жесткие конечные точки. Для антибактериальных лекарственных средств доля жестких конечных точек составила 58,8%. Наименьшие показатели были получены для противовирусных лекарственных средств (26%). Только в одном исследовании противовирусного средства учитывали риск появления резистентных штаммов на фоне терапии, несмотря на то, что резистентность считается значимой социально-экономической проблемой.

**Выводы.** 1) Только 42,5% критериев эффективности, оцениваемых в фармакоэкономических исследованиях антимикробных средств, представляли собой твердые конечные точки; 2) Наибольшую долю твердых точек (100%) наблюдали в группе противогрибковых средств; 3) Наименьшая частота твердых точек от общего числа исходов (26%) отмечена в группе противовирусных средств, предназначенных для лечения хронических вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции; 4) В группе антибактериальных средств – 58,8%; 5) Учет рисков развития резистентности в качестве критерия эффективности в фармакоэкономическом анализе антимикробных средств является важным фактором оценки целесообразности включения лекарств в ограничительные списки. В тоже время, данный критерий остается малоиспользуемым. 6) Нежелательные явления относят к суррогатным показателям эффективности.

## Analysis of effectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of antimicrobial agents proposed for inclusion in the Russian essential drug list in the 2014-2016

Gomon Yu.M.<sup>1</sup>, Kolbin A.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Alexey S. Kolbin  
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Key words: pharmacoeconomics, Russian essential drug list, hard endpoints, surrogate endpoints, resistance.

**Objective.** To estimate proportion of hard and surrogate endpoints used as effectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of antimicrobial drugs.

**Materials and methods.** The pharmacoeconomic studies of 30 antimicrobial agents proposed for inclusion in the Russian essential drug list in the 2014-2016 were reviewed.

**Results.** A total of 47 effectiveness criteria were analyzed, of them 40.4% were hard endpoints. Two studies of antifungal drugs used the hard endpoints only. The hard endpoints were used in 58.8% of studies involving antibacterial drugs. The lowest percentage of hard endpoints was observed in studies of antiviral agents (26%).

**Conclusions.** Overall, the hard endpoints comprised only 42.5% of effectiveness criteria used in pharmacoeconomic studies of antimicrobial agents, with antiviral agent studies having the lowest percentage. Antifungal therapy studies stood out due to exclusive use of hard endpoints. More than a half of effectiveness criteria used in antibacterial drug studies was the hard endpoints. Adverse events were used as the surrogate endpoints. Treatment-emergent resistance risk is an important outcome that can be used to guide decision-making process when listing pharmaceutical agents.

Внедрение антимикробных лекарственных средств в клиническую практику считается одним из наиболее важных достижений медицины [1]. Данные лекарственные средства (ЛС) обладают существенным отличительным признаком от других лекарств – «этиотропностью», т.е. антимикробные ЛС напрямую влияют на причину заболевания, в данном случае на бактерии, грибы, простейшие или вирусы. В то же время, для них также необходимо проведение комплексной оценки или оценки технологий здравоохранения, которая заключается в оценке ЛС с позиции клинической эффективности, безопасности и экономических последствий его применения [2]. При этом основной целью такого анализа является принятие решений о возможности включения ЛС в ограничительные списки, прежде всего, в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечней, актов и документов [2]. Согласно Постановлению Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», держатель регистрационного удостоверения на ЛС должен представить отчет о проведенном фармакоэкономическом (ФЭ) исследовании [3]. Необходимо всегда помнить, что ФЭ анализ учитывает соотношение эффекта от медицинской технологии и затрат, которые эта медицинская технология требует. Однако, зачастую, не всегда ясно, какой эффект учитывают при проведении ФЭ анализа – конечный (клинический), композитный или суррогатный. У держателей бюджетов, от федерального до региональных уровней, возникает вопрос: за что платит государство? За изменение суррогатных исходов (к примеру, лабораторных показателей, купирование высокой температуры тела и т.д.) или за конечные исходы, такие как смертность, летальность, выживаемость и т.д. [4, 5].

## Цель

Оценить соотношение конечных и суррогатных точек, выбранных в качестве критерия эффективности при проведении ФЭ исследований антимикробных ЛС, поданных для внесения в ограничительные списки в Российской Федерации.

## Материалы и методы

Анализ ФЭ исследований, включенных в досье антимикробных ЛС, поданных для включения в список ЖНВЛП в 2014-2016 гг. Критериями включения в исследование были: наличие полнотекстовых данных касательно проведенных ФЭ исследований в досье антимикробных ЛС, поданных для включения в список ЖНВЛП; проведение оценки эффективности сравниваемых стратегий в рамках представленных ФЭ исследований. По каждому из обнаруженных ФЭ исследований оценивали следующие параметры: международное непатентованное название (МНН); источник данных (публикация, отчет); авторы; показания к применению; число критериев эффективности, оцениваемых в ФЭ исследовании; количество твердых и суррогатных показателей эффективности, оцениваемых в ФЭ исследовании. Для каждой из групп по указанным выше классификационным признакам рассчитывали: абсолютное число всех исходов; абсолютное число твердых исходов; долю твердых исходов (% от

числа всех исходов); абсолютное число суррогатных исходов; долю суррогатных исходов (% от числа всех исходов).

При анализе эффективности сравниваемых стратегий включенных в анализ ФЭ исследований в качестве жестких конечных точек были выбраны: частота выздоровления; смертность; число лет жизни с поправкой на качество; годы сохраненной жизни; риск развития резистентности; частота неэффективности профилактики; частота развития серьезных нежелательных явлений (НЯ); микробиологический ответ – частота эрадикации возбудителя из стерильного биосубстрата [4-6].

В качестве суррогатных конечных точек были выбраны: 1) Клинические и лабораторные показатели: динамика клинических симптомов; динамика лабораторных показателей; динамика рентгенологической картины; микробиологический ответ – частота эрадикации возбудителя из нестерильного биосубстрата. 2) Частотные показатели ответа на терапию: частота устойчивого вирусологического ответа (УВО); частота развития компенсированного, декомпенсированного цирроза, гепато-целлюлярной карциномы, трансплантации печени; частота и тяжесть НЯ [4-6].

## Результаты

Проанализированы данные из досье 30 ЛС: из них 14 антибактериальных ЛС; 2 противогрибковых; 14 противовирусных ЛС. Одно исследование было исключено из анализа из-за отсутствия полнотекстового отчета ФЭ анализа. В двух случаях ФЭ анализ в досье ЛС отсутствовал. Еще в трёх случаях ФЭ исследований отсутствовали конечные точки: два исследования заключались в подсчете прямых затрат на полный курс терапии в сравнении с прямыми затратами на курс терапии альтернативными ЛС, применяемыми по тем же показаниям; ещё одно исследование анализировало дополнительные прямые немедицинские затраты, требующиеся для поддержания определенного температурного режима при транспортировке термолabileного препарата от места производства до потребителя в сравнении с термостабильным препаратом, для которого не требуется поддержания определенного температурного режима. Публикации, в которых рассматривалась комбинированная терапия двумя средствами и поданные в досье двух ЛС, учитывали один раз.

Таким образом, в исследование включены ФЭ исследования, касающиеся 24 ЛС: 11 антибактериальных, 2 противогрибковых, 11 противовирусных. Схема отбора ФЭ исследований представлена на рисунке 1.

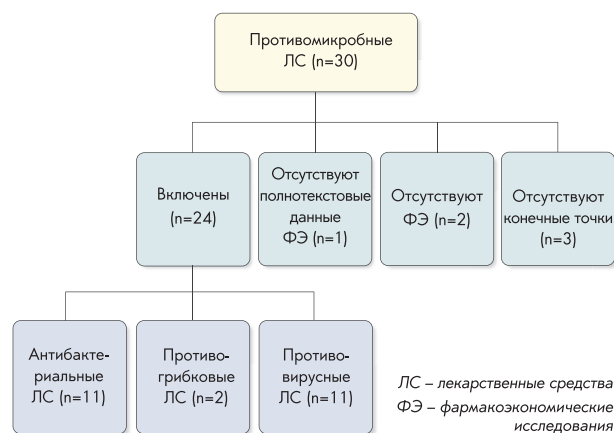


Рисунок 1. Схема отбора ФЭ исследований

**Таблица 1.** Соотношение клинических (твёрдых) и суррогатных конечных точек при анализе эффективности сравниваемых стратегий в ФЭ анализе антимикробных ЛС

Группа	ЛС	Всего исходов	Доля твёрдых конечных точек	Количество ФЭ исследований
Антибактериальные ЛС	Азитромицин Далтомицин Изониазид + левофлоксацин Тобрамицин Цефтаролин Эртапенем Изониазид + этамбутол + пиперазид Тигециклин Феназид Офлоксацин + метилурацил Телаванцин	17	10/17 (58,8%)	12
Противогрибковые ЛС	Позаконазол Анидулафунгин	3	3/3 (100%)	2
Противовирусные ЛС	Рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин Телапревир Тенофовир Тенофовир + эмтрицитабин Асунапревир + даклатасвир Дасабувир Омбитасвир + паритапревир + ритонавир Долутегравир Ралтегравир Симепревир Эритекавир	27	7/27 (26%)	12
Итого		47	20/47 (42,5%)	26

ЛС – лекарственное средство; ФЭ – фармакоэкономический.

В таблице 1 представлено соотношение жестких и суррогатных конечных точек при анализе эффективности сравниваемых стратегий в ФЭ анализе антимикробных ЛС. Из 47 критериев эффективности, доля жестких конечных точек составила 42,5%. В двух ФЭ исследованиях противогрибковых ЛС использовали только жесткие конечные точки. Для антибактериальных ЛС доля жестких конечных точек составила 58,8%. Наименьшие показатели были получены для противовирусных ЛС (26%).

**Обсуждение**

Безусловным является тот факт, что антимикробные средства спасли миллионы жизней, и существование без антибиотиков трудно представить [1]. Менее века назад, пациенты умирали от инфекционных заболеваний, которые сегодня поддаются лечению [7]. Так, когда в конце 1930-х антибиотики были введены в практику, смертность от пневмонии снизилась на 30%, а для тяжелых инфекций (бактериальный менингит и эндокардит) на 60-75% [8]. В то же время, за 80-летнее использование, возможно, роль антибактериальных ЛС себя исчерпала. И связано это с резистентностью бактерий к анти-

биотикам, что ставит под угрозу этот прогресс и представляет серьезную проблему для всего человечества [9].

Приобретенная резистентность обуславливает не только высокий уровень заболеваемости и смертности, но и рост прямых и непрямых медицинских затрат из-за возникновения потребности в более дорогостоящих антимикробных ЛС резерва, увеличения длительности пребывания пациента в стационаре, в том числе в отделении реанимации, дополнительных затрат, связанных с повторными оперативными вмешательствами [9-11]. Таким образом, что касается антимикробных ЛС, крайне важным моментом оценки эффективности ЛС и ФЭ целесообразности включения в ограничительные списки является оценка частоты и скорости появления резистентных штаммов возбудителей инфекций к регистрируемому ЛС.

При всём вышесказанном, из 47 идентифицированных критериев эффективности не было ни одного ФЭ исследования, в котором учитывался бы данный исход для антибактериальных ЛС. В ФЭ исследованиях антибактериальных ЛС у пациентов с такими бактериальными инфекциями, как внебольничная и нозокомиальная пневмония, интраабдоминальные инфекции, инфекции кровотока, осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, в качестве критериев эффективности проводимой терапии использовали только жесткие конечные точки – частоту выздоровления и смертность (таблица 2). В то же время для исследований во фтизиатрии в виду относительно короткого горизонта моделирования (3 месяца) использовали только суррогатные точки – прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада по данным рентгенологического исследования. То же самое касалось лечения пациентов с ожогами: в качестве эффективности рассматривали суррогатный показатель эрадикации возбудителя (бактериологическая эффективность). В единственном исследовании, посвященном терапии муковис-

**Таблица 2.** Доля твёрдых конечных точек в ФЭ исследованиях по нозологическим группам

Нозология	Всего исходов	Твёрдых конечных точек	Доля твёрдых конечных точек от общего числа исходов (%)
Внебольничная пневмония	4	4	100
Инфекции кровотока	1	1	100
Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей	2	2	100
Осложнённые интраабдоминальные инфекции	1	1	100
Нозокомиальная пневмония	2	2	100
Туберкулёз	5	0	0
Муковисцидоз	2	0	0
Ожоги	1	0	0
Профилактика ИМ у пациентов с нейтропенией на фоне полихимиотерапии ОМЛ и МДС	2	2	100
Инвазивный кандидоз	1	1	100
ВИЧ-инфекция	7	2	28,5
ХГВ	7	2	28,5
ХГС	11	2	18,2

ИМ – инвазивный микоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ХГВ – хронический гепатит В; ХГС – хронический гепатит С.

цидоза, так же использовали только суррогатные конечные точки – эрадикация возбудителя и динамика показателей функций внешнего дыхания.

Для анализа эффективности противогрибковых ЛС в режимах профилактики и лечения инвазивных микозов выбирали только жесткие конечные точки – эффективность профилактики, летальность и частота выздоровления.

Что касается противовирусной терапии, то доля жестких конечных точек не превышала 28,5%. В основном эффективность оценивали по частоте достижения вирусологического ответа. В одном исследовании комбинированной терапии двумя ЛС, наряду с частотой УВО, в качестве критерия эффективности использовалась жесткая конечная точка «число лет жизни с поправкой на качество (QALY)», ещё в одном – годы сохраненной жизни. В двух исследованиях, включавших пациентов с ХГВ, наряду с суррогатными точками (частота УВО, вероятность развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы, трансплантации печени, НЯ), оценивали вероятность развития резистентности к проводимой терапии, уровень которой и скорость формирования различны у разных классов антимикробных ЛС. Так, при оценке прямых затрат на терапию пациентов с ХГВ было учтено, что ЛС первой линии терапии ХГВ, относящиеся к классу аналогов нуклеозидов, характеризуются высоким генетическим барьером к резистентности [12, 13]. При этом у энтекавира частота развития резистентности не превышает 1,2% через 6 лет терапии [14]. Для тенофовира продемонстрировано отсутствие резистентности в течение 4 лет лечения, а для интерферона альфа случаи развития резистентности отсутствуют [15]. В то же время для ЛС сравнения - телбивудина и ламивудина - отмечается высокий риск развития резистентности [10, 16].

В досье другого ЛС (даптомицин) включена статья, касающаяся эпидемиологии резистентных штаммов *S. aureus*, в которой показана важная роль метициллинорезистентных штаммов стафилококка в структуре нозокомиальных инфекций в реанимационных отделениях стационаров РФ [18]. Также приведены данные, касающиеся фармакологических, клинических и микробиологических параметров ЛС, в том числе возможность формирования резистентных к ЛС штаммов [19]. При этом в ФЭ модели эффективности ЛС при ангиогенных инфекциях такая вероятность не была учтена [20].

На сегодняшний день нет единого мнения о том, к какому типу исходов (твердым или суррогатным конечным точкам) относить НЯ [21]. В анализируемой нами выборке ФЭ исследований развитие НЯ учитывали как один из компонентов прямых затрат. В то же время исходом, связанным с развитием НЯ, является «число случаев НЯ, которых удалось избежать», что сопровождается расчетом соответствующих CER (cost-effectiveness ratios - показатель эффективности затрат), а также ICER (incremental cost-effectiveness ratios - инкрементальный

показатель эффективности затрат) - дополнительные затраты на один случай НЯ, которого удалось избежать. Однако в анализируемой выборке ФЭ исследований не было ни одной работы, в которой развитие НЯ рассматривалось бы как исход.

Таким образом, для антибактериальных ЛС при проведении ФЭ исследований характерна невысокая частота конечных (клинических) исходов. Отсутствие в большинстве ФЭ моделей данных о приобретенной резистентности к антимикробным ЛС затрудняет сравнение результатов исследований для разных ЛС, зарегистрированных с одним показанием, и обуславливает недооценку прямых медицинских и немедицинских затрат. Это, в конечном счете, не позволяет оценить клинические и экономические перспективы включения ЛС в ограничительные списки.

## Выводы

1. Только 42,5% критериев эффективности, оцениваемых в ФЭ исследованиях антимикробных средств, представляли собой твердые конечные точки.
2. Наибольшую долю твердых конечных точек (100%) наблюдали в группе противогрибковых средств.
3. Наименьшая частота твердых конечных точек от общего числа исходов (26%) отмечена в группе противовирусных средств, предназначенных для лечения хронических вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции.
4. Для антибактериальных средств доля твердых конечных точек составила 58,8%.
5. Учет риска развития резистентности в качестве критерия эффективности в ФЭ анализе антимикробных средств является важным фактором оценки целесообразности включения лекарств в ограничительные списки. В то же время, данный критерий остаётся малоиспользуемым.
6. Нежелательные явления относят к суррогатным показателям эффективности.

## Рекомендации

1. Закрепить в Правилах формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, различные весовые коэффициенты для «твердых» критериев эффективности, например 0,75, и «суррогатных» показателей, например, 0,25 [3, 21].
2. При проведении ФЭ исследований в области антимикробных ЛС использовать модели прогнозирования развития резистентности с использованием такого фармакоэпидемиологического показателя, как объём потребления антибиотиков (DDD – defined daily dose) [22, 23].

## Литература

1. Marston H.D., Dixon D.M., Knisely J.M., et al. Antimicrobial Resistance. JAMA. 2016;316(11):1193-1204.
2. The Federal law "On circulation of medicines", from 12.04.2010 N 61-ФЗ. Available from: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/). Russian. (Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Доступно по адресу: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/)).
3. Russian Federation Government Resolution of 28 August 2014 No. 871 "On Approval of the Rules for Compiling Lists of Medicines for Medical Use and the Minimum Range of Medicines Necessary for Medical Aid". Available from: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_167999/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/). Russian. (Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 "Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи". Доступно по адресу: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_167999/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/)).
4. Nimmo W.S., Tucker G.T., editors. Clinical Measurement in Drug Evaluation. N.Y.: J. Wiley; 1995.
5. High level pharmaceutical forum 2005-2008. Conclusions and recommendations. Available from: [bookshop.europa.eu/en/high-level-pharmaceutical-forum-2005-2008-pbND3008692/](http://bookshop.europa.eu/en/high-level-pharmaceutical-forum-2005-2008-pbND3008692/).
6. Kleijnen S., George E., Goulden S., et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. Value Health. 2012;15(6):954-960.
7. Luepke K.H., Suda K.J., Boucher H., et al. Past, Present, and Future of Antibacterial Economics: Increasing Bacterial Resistance, Limited Antibiotic Pipeline, and Societal Implications. Pharmacother. 2017;37(1):71-84.
8. Institute of Medicine (IOM). Antibiotic resistance: implications for global health and novel intervention strategies: workshop summary. Washington, DC: The National Academies Press; 2010.
9. Kozlov R.S. Resistance to antimicrobial drugs as a real threat to national security. Russkij medicinskij zhurnal. 2014;4:321-323. Russian. (Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности. Русский медицинский журнал. 2014;4:321-323.).
10. Schwaber M., Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007;60(5):913-920.
11. Macgowan A. BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. J Antimicrob Chemother. 2008;62(Suppl. 2):ii105-114.
12. Vorobiev P.A., Luneva A.V. Evaluation of clinical and economic effectiveness of entecavir in comparison with pegylated interferon, lamivudine, talbivudine, tenofovir in the treatment of chronic viral hepatitis B in the Russian Federation. Problemy standartizacii v zdravooxranenii. 2013;11:68-75. Russian. (Воробьев П.А., Лунева А.В. Оценка клинико-экономической эффективности применения энтекавира по сравнению с пегилированным интерфероном, ламивудином, талбивудином, тенофовиrom при лечении хронического вирусного гепатита В в РФ. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013;11:68-75.).
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. J Hepatol. 2012;57:167-185.
14. Entecavir. Prescription information. Available from: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_36579.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36579.htm). Russian. (Инструкция по применению препарата энтекавир. Доступно по адресу: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_36579.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36579.htm)).
15. Pegylated interferon. Prescription information. Available from: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_23210.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_23210.htm). Russian. (Инструкция по применению препарата пегилированный интерферон. Доступно по адресу: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_23210.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_23210.htm)).
16. Telbivudin. Prescription information. Available from: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_36939.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36939.htm). Russian. (Инструкция по применению препарата телбивудин. Доступно по адресу: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_36939.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36939.htm)).
17. Lamivudin. Prescription information. Available from: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_14281.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_14281.htm). Russian. (Инструкция по применению препарата ламивудин (Зеффикс). Доступно по адресу: [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_14281.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_14281.htm)).
18. Dekhnich A.V., Nikulin A.A., Ryabkova E.L., et al. Epidemiology of Antimicrobial Resistance of *S. aureus* Isolated from ICU Patients in Russia: Results of Prospective Multicenter Study. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2008;10(4):333-344. Russian. (Дехнич А.В., Никулин А.А., Рябкова Е.Л. и соавт. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008;10(4):333-344.)
19. Dekhnich A.V., Danilov A.I. Daptomycin – the Review of Pharmacological, Clinical and Microbiological Characteristics. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2010;12(4):295-313. Russian. (Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(4):295-313.).
20. Procenko D.N., Cvetkov D.S., Omel'janovskij V.V. Analysis of the clinical and economic effectiveness of antibiotic therapy regimens for angioinfection in intensive care units. Annaly antimikrobnaj himioterapii. 2010;(Supplement):33-40. Russian. (Проценко Д.Н., Цветков Д.С., Омеляновский В.В. Анализ клинико-экономической эффективности схем антибактериальной терапии ангиогенных инфекций в условиях отделения интенсивной терапии. Анналы антимикробной химиотерапии. 2010;(Приложение):33-40.).
21. Kolbin A.S., Omel'janovskij V.V., Kurylev A.A. Evaluation of final and surrogate endpoints of drugs included in reimbursement lists in 2016. Remedium. 2017;4:42-46. Russian. (Колбин А.С., Омеляновский В.В., Курьлев А.А. Анализ твердых и суррогатных показателей эффективности лекарственных средств, включенных в ограничительные перечни в 2016 г. Ремедиум. 2017;4:42-46.).
22. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., et al. Prognostic Model of Microbial Resistance Based on the Relationship between Antibiotic Resistance and Consumption. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2016;18(3):200-211. Russian. (Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В. и соавт. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18(3):200-211.).
23. Arepyeva M. A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. J Global Antimicrob Resist. 2017;8(2017):148-156.