№1 ^{Том 6}
2018

Фармакоэкономика

теория и практика

Pharmacoeconomics
theory and practice

№1 ^{Volume 6}
2018

- ❑ МЕТОДОЛОГИЯ РАСЧЕТА QALY
В ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ:
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРОСНИКОВ ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВА
ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА
- ❑ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
- ❑ XII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ
И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»
«ФАРМАКОЭКОНОМИКА 2018»
26-27 МАРТА 2018 г., ТЮМЕНЬ

ОСЛОЖНЕННАЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ: ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ПРАКТИКИ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Гомон Ю.М.^{1,2}, Колбин А.С.^{1,3}, Балькина Ю.Е.³, Аретьева М.А.³, Сидоренко С.В.⁴,
Стрижелецкий В.В.^{2,3}, Иванов И.Г.^{2,3}, Лобзин Ю.В.⁴

¹ – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

² – СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия»

³ – Санкт-Петербургский государственный университет

⁴ – Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2018.2>

Цель: Экономическая оценка существующей практики назначения антимикробных препаратов при осложненных интраабдоминальных инфекциях в сравнении со стратегией терапии карбапенемом без антисинегной активности (Эртапенем) с учетом прогнозируемой динамики резистентности *E. Coli* как основного возбудителя осложненных интраабдоминальных инфекций.

Методы: Проведен анализ затраты-эффективность существующей практики антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций в сравнении с альтернативой. Оценка динамики резистентности произведена с помощью математического моделирования.

Результаты: Стоимость 1 случая лечения осложненной интраабдоминальной инфекции в реальной практике меньше, чем при применении альтернативной стратегии (83048,08 рубля и 91706,06 рубля, соответственно). Анализ «затраты – эффективность» показал, что стратегия антибактериальной терапии, существующая в реальной практике, доминировала альтернативную стратегию: при меньшей эффективности она имела и меньшие затраты. При этом стоимость дополнительной эффективности в 1,95% составляла 443316,97 рубля, что меньше порога готовности платить в Российской Федерации. С учетом прогнозируемой динамики резистентности *E. Coli*, как основного возбудителя интраабдоминальных инфекций, ICER в период 2011-2015 гг. снизится на 40%.

Выводы: Учет изменения чувствительности возбудителей инфекций к применяемым антимикробным препаратам является важным критерием оценки экономической целесообразности применения той или иной медицинской стратегии.

Ключевые слова: осложненные внегоспитальные интраабдоминальные инфекции, бактериальная резистентность, фармакоэкономический анализ

Введение

Одной из важных проблем антибактериальной терапии является наличие причинно-следственной связи между применением антимикробного препарата (АМП) и развитием к нему бактериальной резистентности [1-3]. Так, при каждом успешном назначении антимикроб-

ной терапии имеются повышенные риски меньшей эффективности при последующем назначении, как для данного пациента, так и для вновь заболевших. Бактериальная резистентность может приводить к не эффективности терапии интраабдоминальных инфекций (ИАИ) в случаях, когда возбудитель инфекции не чувствителен к проводимой терапии [4]. Бактерии рода *Enterobacteriaceae* являются основными возбудителями ИАИ [5-7]. В России в структуре возбудителей осложненных внегоспитальных ИАИ их доля составляет 72,88%, из них большая часть – *E. Coli* [8]. В последние годы наблюдается рост резистентности как внегоспитальных, так и внутригоспитальных штаммов данных *E. Coli* к бета-лактамам преимущественно за счет синтеза бета-лактамаз расширенного спектра (Extended Spectrum BetaLactamases (ESBL)). При этом утрачивается чувствительность к большинству бета-лактамов, за исключением карбапенемов [9, 10]. В глобальном исследовании, посвященном динамическому наблюдению за резистентностью возбудителей ИАИ (The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2005), было показано, что в Европе порядка 4% *E. Coli* – возбудителей внегоспитальных ИАИ, являются ESBL-продуцентами, а для внутригоспитальных инфекций эта цифра достигает 8% [11]. При этом чувствительность внегоспитальных штаммов *E. Coli* к карбапенемам составляет 100%. В пилотном проекте Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии, касающемся мониторинга резистентности возбудителей ИАИ в РФ, было продемонстрировано, что в структуре возбудителей ИАИ ESBL-продуценты составляют 21% для внегоспитальных и 57% для внутригоспитальных ИАИ, при сохраненной чувствительности к карбапенемам [7].

Сведения о динамике бактериальной резистентности основных возбудителей осложненных ИАИ в Российской Федерации отсутствуют. Тем не менее, существующие возможности математического моделирования позволяют прогнозировать динамику резистентности и возможные экономические последствия определенной терапевтической стратегии [12].

DiNubile MJ с соавт. показано, что карбапенемы являются идеальным АМП для терапии среднетяжелой и тяжелой полимикробной инфекции,

в случаях высоких рисков ESBL-продуцирующих возбудителей при этом риск развития антибиотикорезистентности минимальны [13].

Осложненная ИАИ ассоциирована с повышенным потреблением ресурсов системы здравоохранения и дополнительными затратами [14]. Дополнительные расходы связаны с неэффективностью проводимой терапии и включают удлинение сроков госпитализации, потребность в дополнительных хирургических вмешательствах, обследованиях и т.д. [12]. Учитывая экономические последствия резистентности возбудителей ИАИ, выбор тактики лечения должен основываться на анализе затрат и эффективности существующих альтернатив антибактериальной терапии [15].

Цель

Экономическая оценка существующей практики назначения антимикробных препаратов при внегоспитальных осложненных ИАИ в сравнении со стратегией терапии карбапенемом (Эртапенем) без антисинегной активности с учетом прогнозируемой динамики резистентности *E. Coli* как основного возбудителя осложненных ИАИ.

Стандартное определение случая внегоспитальной осложненной ИАИ

Под осложненными ИАИ понимают инфекционный процесс, распространяющийся за пределы зоны его возникновения и вызывающий развитие перитонита или формирование абсцесса в брюшной полости или забрюшинном пространстве [16-19].

Под внегоспитальной понимают ИАИ, развившуюся вне стационара, или спустя более чем 30 дней после выписки из стационара [20].

Стандарт антибактериальной терапии осложненной внегоспитальной ИАИ [21, 22]

Пациентам с ИАИ показано оперативное пособие, совместно с проведением адекватной антибактериальной терапии. Основными принципами антибактериальной терапии внегоспитальных осложненных ИАИ являются следующие положения:

1. Эмпирическая антибактериальная терапия должна основываться на локальных эпидемиологических данных, наличии у пациента факторов риска полирезистентной флоры, клинической тяжести инфекции и источнике инфекции (Рекомендации 1С);
2. Терапия должна быть пересмотрена после получения результатов микробиологического исследования. Необходима своевременная дезэскалация и отмена препаратов (Рекомендации 1С);
3. В стационарах с высоким уровнем ESBL-продуцирующих штаммов *Enterobacteriaceae* нежелательно широкое использование цефалоспоринов в виду их селективного влияния на рост резистентной флоры (Рекомендации 1С);
4. Широкое применение фторхинолонов также должно быть ограничено в виду их селективного влияния на рост ESBL-продуцирующих штаммов *Enterobacteriaceae* и MRSA. Они должны в основном использоваться у пациентов с аллергией на бета-лактамы (Рекомендации 1С);
5. Для пациентов с внегоспитальной ИАИ должны использоваться препараты с узким спектром действия. Тем не менее, исходя из местной эпидемиологической ситуации, возможно назначение антимикробных препаратов, активных в отношении ESBL-продуцентов (Рекомендации 1В).

При этом в качестве монотерапии при не тяжелых внегоспитальных осложненных ИАИ могут быть использованы бета-лактамы, фторхинолоны в комбинации с метронидазолом. Эмпирический режим терапии пациентов с тяжелой внегоспитальной ИАИ должен включать препараты с широким спектром действия, такие как карбапенемы или защищенные уреидопенициллины в режиме монотерапии, либо комбинации метронидазола с фторхинолоном или бета-лактамом.

Методы

Настоящее исследование включает анализ «затраты-эффективность» существующей практики антибактериальной терапии внегоспитальных осложненных ИАИ в г. Санкт-Петербурге с учетом прогнозируемой динамики резистентности *E. Coli* как основного возбудителя. В качестве альтернативы выбрана стратегия АМП карбапенемом без антисинегной активности эртапенемом.

С целью оценки существующей практики антибактериальной терапии инфекций различных локализаций, а также структуры потребления антимикробных препаратов в многопрофильных стационарах, в 2014 г. в Санкт-Петербурге под эгидой ФОМС ФГБУ НИИДИ ФМБА совместно с кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова было проведено ретроспективное

наблюдательное исследование «Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга». Формирование системы наблюдения за распространением антибиотикорезистентности среди ведущих возбудителей госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций Санкт-Петербурга у лиц, застрахованных по обязательному медицинскому страхованию. Оценка обоснованности и адекватности назначения антибактериальных препаратов в стационарах Санкт-Петербурга» [23]. Исследование проведено в 4-х стационарах: в СПб ГБУЗ «Александровская больница», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе».

В исследовании была проанализирована медицинская документация 1978 пациентов, проходивших лечение в указанных стационарах в 2014 году и получавших антибиотикотерапию. Специально обученные рейтеры провели сплошное изучение историй болезни пациентов, находившихся на лечении в клиниках СПб в 2014 году. Выбирали истории болезни, соответствующие критериям включения/исключения и заносили данные в индивидуальные регистрационные карты.

В качестве метода фармако-экономического анализа выбран анализ эффективности затрат с расчетом соответствующего коэффициента ($\text{cost-effectiveness} - \text{CER}$). Формула $\text{CER} = 3/\text{ЭФ}$ (затраты (3), деленные на эффективность (ЭФ)). При превышении ЭФ и 3 одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведен инкрементальный анализ ($\text{incremental cost-effectiveness ratios} - \text{ICERs}$). Формула $\text{ICER} = (3 \text{ 1 метода} - 3 \text{ 2 метода}) / (\text{ЭФ 1 метода} - \text{ЭФ 2 метода})$. Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохраненной жизни (или других показателей). Для оценки целесообразности дополнительных затрат на единицу дополнительной эффективности рассчитан показатель NNT ($\text{number need to treat}$), т.е. количество пациентов, которое необходимо пролечить, чтобы получить дополнительный эффект от альтернативного метода терапии. Расчет осуществлен по формуле $100/(\text{ЭФ 1 метода} \% - \text{ЭФ 2 метода} \%)$. Соответственно, $\text{ICER} = (3 \text{ 1 метода} - 3 \text{ 2 метода}) * \text{NNT}$.

Характеристика затрат и показателей эффективности.

При проведении клинико-экономической оценки антибактериальной терапии при осложненных ИАИ у госпитализированных пациентов использовали «модель анализа решений». При построении «модели анализа решений» были использованы рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [24]. «Модель анализа решений» основана на сведениях о реальной клинической практике применения АМП в терапии не тяжелых внегоспитальных осложненных ИАИ, полученных в рамках кросс-секционного исследования «Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга. Формирование системы наблюдения за распространением антибиотикорезистентности среди ведущих возбудителей госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций Санкт-Петербурга у лиц, застрахованных по обязательному медицинскому страхованию. Оценка обоснованности и адекватности назначения антибактериальных препаратов в стационарах Санкт-Петербурга» [23], а также сведений из других источников. В связи с этим, был проведен анализ литературных данных по применению различных режимов антибактериальной терапии у пациентов с внегоспитальной осложненной ИАИ.

Структура «дерева решений»

В качестве исходов при построении модели анализа решений выбрали: выздоровление; смерть; динамика бактериальной резистентности.

Структура модели представлена на рисунке 1.

Стоимость лечения

Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ), к которым относились стоимость различных схем антибактериальной терапии с учетом длительности пребывания пациентов в стационаре; стоимость нахождения в ОРИТ с учетом длительности; стоимость ре-лапаротомий; стоимость гемотрансфузий; стоимость инфекционных осложнений (инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ), нозокомиальные пневмонии).

К непрямым затратам (НПЗ) относили выплаты по временной утрате трудоспособности; недополученный внутренний валовой продукт (ВВП) вследствие развития временной нетрудоспособности или смерти пациента.

Рисунок 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки эффективности терапии внегоспитальных осложненных ИАИ

Эффективность лечения

Критериями эффективности были выбраны показатели частоты наступления выздоровления, который определялся как разрешение инфекции, не требующее продолжения антибактериальной терапии, а также динамика бактериальной резистентности.

Динамика бактериальной резистентности: структура статистической модели

За основу модели брали регрессионную модель для моделирования резистентности [25, 26]. Данный подход удобен при анализе нестационарных временных рядов с учетом влияния независимых факторов, в нашем случае — фактора потребления. Обобщенный вид модели с учетом некоторых изменений:

$$\tilde{R}_{(t)} = \log(R_t) = \text{const} + \sum_{j=1}^{j=p} \sum_{l=0}^{l=l_x} \beta_{jl} X_{j(t-l)} + \sum_{l=1}^{l=l_x} \varphi_l \tilde{R}_{(t-l)} + T(t) + kW(t)$$

Где t – временной период, j – объем потребления j -того антибиотика с временным лагом l , R_t – значение резистентности – процент резистентных случаев для пары бактерия – АБ за интервал t , $\log$ – логарифмическая или степенная функция от времени, $T(t)$ – сезонность (ноль в весенне-летний период, 1 – в осенне-зимний), $\tilde{R}_{(t-l)}$ – значение логарифма резистентности с лагом l .

В результате был стратифицирован риск развития антибактериальной резистентности при существующей структуре потребления АМП.

При построении модели использовали единственные доступные сведения о бактериальной резистентности *E. Coli* при осложненных ИАИ в Российской Федерации, согласно которым в 2011 году доля ESBL-продуцирующих штаммов *E. Coli* составляет 21% [7]. При этом резистентность на фоне терапии карбапенемом, в виду низких рисков ее формирования, была принята равной нулю.

Таблица 2. Расчетные риски развития ESBL-продуцирующих штаммов *E. Coli* при существующей стратегии потребления антимикробных препаратов при горизонте моделирования 5 лет [25, 26]

Год	Уровень прогнозируемой резистентности (%)
2011	21
2012	23
2013	24
2014	26
2015	29

Сведения об экономических последствиях не эффективности стартового режима терапии основываются на исследовании Guilbart M с соавт., включавшем 310 пациентов с осложненными ИАИ различной степени тяжести [27]. Дополнительные затраты, связанные с ростом резистентности, рассчитаны как стоимость эффективного/не эффективного стартового режима умноженная на прогнозируемый уровень чувствительности/резистентности (%).

Данные для построения математической модели представлены в табл. 3-7.

Таблица 3. Демографические данные пациентов с осложненными внегоспитальными ИАИ [23]

Критерий	Распределение пациентов (абсолютные показатели/%)
Число пациентов с ИАИ	132
Пол Женский Мужской	43% 57%
Средний возраст (лет)	48,9
Источник перитонита	Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки - 50 Деструктивный аппендицит - 37 Патология толстой кишки - 28 Патология тонкой кишки - 17
Мангеймский индекс перитонита (количество пациентов)	Менее 26 баллов - 112 Более 26 баллов - 20

ИАИ – интраабдоминальная инфекция

Таблица 4. Наиболее часто назначаемые стартовые режимы антибактериальной терапии [23]

Схема	Частота назначения (%)
В-лактамы (цефтриаксон)+метронидазол	55
Фторхинолон (ципрофлоксацин)+метронидазол	30
Защищенный пенициллин (амоксиклав/клавуланат)	10
Карбапенем (имипенем/циластатин)	5

Таблица 5. Данные для построения модели

Показатель	Значение		Источник данных
	Адекватная терапия	Не адекватная терапия	
Смертность (%)	5,6	14,9	[27]
Длительность госпитализации (дни)	11,5	18,7	
Релапаротомия (%)	9,3	17,6	
Гемотрансфузии (%)	5,6	14,2	
Инфекционные осложнения			
Абсцесс области	7,4	10,1	
операционной раны (%)	7,4	16,2	
Пневмония (%)			
Госпитализация в ОРИТ (%)	22,8	41,2	
Длительность госпитализации в ОРИТ (дни)	1,8	6,2	

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Непрямые затраты в связи с временной нетрудоспособностью.

Согласно п.1 ч.1 ст.7 Федерального закона от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы выплачивают в следующем размере: застрахованному лицу, имеющему страховой стаж 8 и более лет, 100% среднего заработка [30]

При учете страхового стажа 8 лет и возраста пациентов было сделано допущение о том, что выплаты по временной нетрудоспособности рассчитывались в размере 100% среднего заработка.

Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 N 255-ФЗ первые 3 дня периода временной нетрудоспособности оплачиваются работодателем, остальные дни – Фондом социального страхования (ФСС). Таким образом, при расчете затрат ФСС на выплату пособий по временной нетрудоспособности исходили из длительности периода временной нетрудоспособности с учетом, что первые 3 дня выплаты осуществляются за счет работодателя [30].

Среднемесячная заработная плата работников предприятий, учреждений и организаций всех форм собственности в г. Санкт-Петербурге в 2017 г. [31] составляет 52 605 руб./мес, в 2016 г. – 48407 руб./мес.

Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 N 255-ФЗ при расчете размера пособия по временной нетрудоспособности при страховом стаже 8 и более лет максимальный размер среднего дневного заработка для расчета пособия рассчитывается как среднее за 2 предыдущих года [30]: (580884 руб.+631260 руб.) / 730 = 1660,47 руб.

Недополученный ВВП

При оценке недополученного ВВП исходили из того, что в течение периода временной нетрудоспособности все пациенты (28-70 лет) не вносят вклад в ВВП страны. Подушевой ВВП за 2015 г. – 1505,85 руб./день. [31].

Результаты

Были рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий: антибактериальная терапия ИАИ в реальной практике и при лечении по альтернативному сценарию не антисинегнойным карбапенемом эртапенемом. Для всех стратегий горизонт моделирования составил 1 год.

Таблица 6. Стоимость антибактериальной терапии с учетом частоты назначения (максимально зарегистрированная цена +10% НДС+10% торговая надбавка)

Режим терапии	Стоимость 1 дня терапии в/в и per os	Стоимость с учетом встречаемости и длительности госпитализации	
Реальная практика			
		Адекватная терапия	Неадекватная терапия
Цефтриаксон 2 г/сутки в/м +	39,67	539,59	15 045,40
Метронидазол 1000 мг/сутки	45,64		
	85,31		
Ципрофлоксацин 800 мг/сутки+	119,68	570,35	8 326,60
Метронидазол 1000 мг/сутки	45,64		
	165,32		
Амоксициллин+клавуланат	189,90	218,39	1 393,91
Имипенем/циластин	1 965,60	1 130,22	
ИТОГО реальная практика		2 458,54	24 765,91
ИТОГО реальная практика		27 224,45	
Альтернативный сценарий			
Эртапенем	2 455,32	28 236,18	
Итого альтернативный сценарий		28 236,18	

Таблица 7. Факторы, влияющие на объем затрат при лечении пациентов с осложненной ИАИ при адекватном и не адекватном стартовом режиме терапии [28, 29]

	Тариф	Адекватная терапия с учетом встречаемости	Не адекватная терапия с учетом встречаемости
Тариф ОМС (тариф 321500)	1 979,40	23 752,80	37 608,60
Релапаротомия (тариф 650810)	17 348,30	1 613,39	3 053,30
Гемотрансфузии (тариф 190722)	904,5	50,65	128,44
Инфицирование п/о раны: тариф оА005а+посев отделяемого из раны	3 766,20	278,70	380,39
Пневмония (Рентгенография легких+посев мокроты+консультация терапевта)	5 300,00	392,20	858,60
Госпитализация в ОРИТ: тарифы 431020 и 431040	26 100,30	5 950,87	26 426,59
	64 142,20		
ИТОГО		32 038,61	68 455,91
Реальная практика			
Стоимость АМП (таблица 6)		2 458,54	24 765,91
Альтернативный сценарий			
Стоимость АМП (таблица 6)		28 236,18	
Реальная практика			
2011 год		28 977,61	14 915,49
Итого (рубли):	43 893,10		
2012 год		28 287,67	16 779,93
Итого (рубли):	45 067,60		
2013 год		27 942,70	17 712,15
Итого (рубли):	45 654,84		
2014 год		27 252,75	19 576,58
Итого (рубли):	46 829,33		
2015 год		26 217,84	22 373,24
Итого (рубли):	48 591,07		
Альтернативный сценарий			
		60 274,79	
Итого (рубли): 34857,94	60 274,79		

ОМС – обязательное медицинское страхование; АМП – антимикробный препарат

Как видно из данных, представленных на рис. 2, при горизонте моделирования 1 год затраты на 1 случай осложненной внегоспитальной ИАИ в реальной практике составили 83048,08 рублей в сравнении с альтернативой – 91706,06 рублей.

На рис. 3 и 4 представлены распределение затрат на терапию для каждой стратегии проведения антибактериальной терапии ИАИ.

Исходя из данных, представленных на рис. 3 и 4, понятно, что разница в затратах обусловлена стоимостью антимикробных препаратов: альтернативный вариант оказался в 4 раза дороже стратегии, применяемой в реальной практике. При этом разница в затратах на антимикробные препараты не компенсировалась уменьшением не прямых затрат.

Математическое моделирование позволило рассчитать динамику резистентности *E. coli*, которая составила 8% за 5 лет (2011-2015 г.г.).

На рис.5 продемонстрирована динамика прямых затрат с учетом роста резистентности на фоне проведения антибактериальной терапии ИАИ в рамках реальной практики в сравнении с альтернативной стратегией терапии.

Рост прямых медицинских затрат в реальной практике, связанный с прогнозируемым ростом резистентности *E.Coli* на фоне применения

цефалоспоринов и фторхинолонов, который составил 8% за 5 лет, был равен 4697,97 рублей, в то время как прямые затраты при применении альтернативного сценария оставались не измененными. Несмотря на это, разница между стратегиями в прямых медицинских затратах все равно оставалась значимой и составляла 11683,72 в пользу реальной практики [25, 26].

В качестве критерия эффективности рассматривали частоту выздоровления на один случай ИАИ. На рис. 6 приведен результат эффективности для сравниваемых стратегий терапии.

Как видно из данных, представленных на рис. 6, относительно показателя «частота выздоровления» наибольшей эффективностью обладала стратегия проведения антибактериальной терапии ИАИ по альтернативному сценарию (терапия эртапенемом): соответствующий показатель эффективности составлял 94,4% в сравнении с стратегией антибактериальной терапии ИАИ в реальной практике - 92,45%.

При оценке эффективности, оцениваемой как вероятность выздоровления на 1 случай ИАИ, коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на терапию

Рисунок 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на один случай осложненной внегоспитальной ИАИ в год

Рисунок 3. Распределение затрат при применении антибактериальной терапии ИАИ по альтернативному сценарию

Рисунок 4. Распределение затрат при применении антибактериальной терапии ИАИ в реальной практике

Рисунок 5. Динамика прямых медицинских затрат при проведении антибактериальной терапии ИАИ в реальной практике в сравнении с альтернативным сценарием с учетом динамики резистентности возбудителей

Выздоровление

Рисунок 6. Эффективность в группах сравнения (частота выздоровления)

одного пациента, для стратегии назначения антибактериальной терапии ИАИ по альтернативному сценарию и в реальной практике составили 97146,25 и 89833,18 рублей, соответственно (рис. 7).

В случае рассмотрения стратегий применения антибактериальной терапии ИАИ по альтернативному сценарию и в реальной практике, разница в затратах составила 8657,98 руб. в пользу антибактериальной те-

CER_ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ

Рисунок 7. Показатель CER (вероятность выздоровления) в группах сравнения

рапии ИАИ в реальной практике, несмотря на отрицательные значения показателя прироста эффективности -1,95%. Расчет ICER показал, что стоимость дополнительной эффективности альтернативной стратегии составляет 443316,97 рубля. Таким образом, с учетом индекса NNT (number need to treat, количество пациентов, которое необходимо пролечить, чтобы получить дополнительный эффект), равного 51 (100/1,95%), дополнительные вложения в объеме 443316,97 рублей приведут к дополнительному эффекту у каждого 52 пациента.

При сравнении данных стратегий относительно показателя «частота выздоровления на 1 случай ИАИ», можно заключить, что реальная практика антибактериальной терапии ИАИ является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Тем не менее, показатели ICER для альтернативной стратегии в 3 раза меньше порога готовности платить в РФ.

На рис. 8 представлены данные касательно динамики прямых и не прямых затрат с течением времени для обеих стратегий с учетом динамики резистентности.

Данные, представленные на рис. 8 и 9, демонстрируют рост прямых и не прямых затрат на фоне роста резистентности возбудителей ИАИ, обусловленного ростом случаев неэффективности стартового режима терапии, используемого в реальной клинической практике. При этом имеет место снижение стоимости дополнительной эффективности альтернативного сценария с течением времени: с 2011 года по 2015 года снижение ICER составило 40%.

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость АМП, отклоняя параметры на $- / + 5\%$ и $- / + 25\%$ их значения соответственно от исходного результата. Результаты представлены на рис. 10.

Рисунок 8. Динамика затрат на фоне терапии ИАИ в реальной практике в сравнении с альтернативой с учетом динамики резистентности

Рисунок 9. Динамика ICER с течением времени

Рисунок 10. Соотношение эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей (горизонт моделирования 1 год)

Как видно из представленных на рис. 10 данных, при одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость антибактериальной терапии при рассмотрении показателя «частота выздоровления на 1 случай ИАИ» стратегия проведения антибактериальной терапии в реальной практике при меньшей эффективности оставалась наименее затратной стратегией и продолжала доминировать стратегию альтернативного сценария. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение

Рост бактериальной резистентности является одной из глобальных проблем, обуславливающих значительные экономические последствия [32]. Именно поэтому выбор динамики резистентности как одной из конечных точек оценки эффективности антимикробной терапии является крайне актуальной.

Целью настоящего исследования было проведение экономической оценки существующей практики антибактериальной терапии осложненных ИАИ в сравнении с альтернативной стратегией, позволяющей сдерживать рост резистентности основных возбудителей осложненных ИАИ, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность стартового режима терапии [33]. В виду отсутствия данных касательно динамики резистентности *E. Coli* как основного возбудителя ИАИ, в расчет приняты данные математического моделирования [25, 26]. В качестве критерия эффективности использовали частоту выздоровления и динамика бактериальной резистентности. Учитывались как прямые, так и не прямые затраты.

Проведенный анализ «затраты-эффективность» показал, что с учетом всех затрат стоимость 1 случая ИАИ в реальной практике меньше терапии ИАИ по альтернативному сценарию на 8657,98 рубля (83048,08 рубля и 91706,06 рубля, соответственно). При этом стратегия проведения антибактериальной терапии ИАИ в реальной практике доминировала над альтернативной стратегией: при меньшей эффективности она имела и меньшие затраты (CER для реальной практики 89833,18 рублей, для альтернативы – 97146,25 рубля). Расчет ICER показал, что стоимость дополнительной эффективности альтернативной стратегии составляет 445452,97 рубля, что меньше порога готовности платить в РФ [34]. С учетом индекса NNT (number need to treat), равного 51, дополнительные вложения в объеме 443316,97 рублей, приведут к дополнительному эффекту у каждого 52 пациента.

В ранее проведенном исследовании со сходным дизайном (Колбин А.С., 2009 г.) и схожими результатами стоимости 1 случая внегоспитальной осложненной ИАИ в реальной практике и при применении альтернативной стратегии (терапия эртапенемом) ICER для альтернативы

составил 2639591 рублей, что обусловлено меньшими показателями эффективности, принятыми в расчет, что подтверждает экономическую нецелесообразность стратегии [35].

Учитывая неуклонный рост проблемы резистентности не только среди внутригоспитальных, но и внегоспитальных штаммов, при расчетном темпе роста резистентности среди возбудителей осложненных ИАИ в период 2011 – 2015 г.г., составившее 8%, имеет место снижение стоимости дополнительной эффективности альтернативной стратегии (ICER) за 5 лет на 40% (с 596714,87 рублей в 2011 году до 355768,2 рублей в 2015 году). Что, возможно, с течением времени изменит представления об экономической целесообразности данной стратегии.

Выводы и рекомендации

1. Стоимость 1 случая лечения осложненной ИАИ в реальной практике, с учетом прямых и не прямых затрат меньше, чем при применении альтернативной стратегии (83048,08 рубля и 91706,06 рубля, соответственно).
2. Анализ «затраты - эффективность» показал, что стратегия применения антимикробной терапии ИАИ в реальной практике доминировала альтернативную стратегию: при меньшей эффективности она имела и меньшие затраты. При этом стоимость дополнительной эффективности в 1,95% составляла 443316,97 рубля, что меньше порога готовности платить в Российской Федерации.
3. С учетом прогнозируемой динамики резистентности *E. Coli*, которая составила 8% за 5 лет, ICER в указанный период снизится на 40%, что в перспективе может обусловить большую экономическую целесообразность применения альтернативного сценария.
4. Учет изменения чувствительности возбудителей инфекций к применяемым антимикробным препаратам является важным критерием оценки экономической целесообразности применения той или иной медицинской стратегии.

Рекомендации

Для более точного расчета клинко-экономической эффективности применения антибактериальных препаратов необходим учет динамики резистентности различных возбудителей инфекций на территории РФ. В отсутствие подобных сведений возможно использование методики математического моделирования.

Список литературы

1. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Infect Dis* 1983;5:1033–48. Cohen FL, Tarrasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *Am J Infect Control* 1997;25:51–64.

- 2 Hanberger H, Hoffmann M, Lindgren S, et al. High incidence of antibiotic resistance among bacteria in four intensive care units at a university hospital in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1997;29:607–14.
- 3 Muder RR, Brennen C, Drenning SD, et al. Multiply antibiotic-resistant gram-negative bacilli in a long-term-care facility: a case control study of patient risk factors and prior antibiotic use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:808–13.
- 4 Hopkins JA, Lee JC, Wilson SE. Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation: a predictor of postoperative infection. *Am Surg* 1993;59:791–6.
- 5 Solomkin JS, Hemsell DL, Sweet R, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intraabdominal infections. Infectious diseases society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15(Suppl.):S33–42.
- 6 Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003;237:235–45.
- 7 Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011;13(4):322–34.
- 8 Он-лайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России. URL: <https://www.map.antibiotic.ru>
- 9 Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997–1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:183–9.
- 10 Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206–12.
- 11 Gallagher G, Hsueh PR, Baquero F, et al. Worldwide antimicrobial susceptibility patterns among *E. coli* isolated from intra-abdominal infections (IAI): results from SMART 2005. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC, Munich, Germany, 31 Mar–04 Apr 2007
- 12 Laxminarayan R, Brown GM. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use. *J Environ Econ Manage* 2001;42:183–206
- 13 Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:443–9.
- 14 Walters DJ, Solomkin JS, Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intraabdominal infections. *Pharmacoeconomics* 1999;16: 551–61
- 15 Sturkenboom MC, Goettsch WG, Picelli G, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intraabdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:438–43
- 16 Bohnen JMA, Solomkin JS, Dellinger EP, et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg* 1992;127:83–9.
- 17 Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997–1005.
- 18 Surgical Infection Society, Infectious Diseases Society of America. Updated Guideline on Diagnosis and Treatment of Intra-abdominal Infections. 2010. Available at: <http://www.journals.uchicago.edu/doi/full/10.1086/649554>.
- 19 Sartelli M et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery*. Available at: <https://wj.es.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0132-7>
- 20 Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento E, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med*. 2014;12:40
- 21 Sartelli M et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery*. Available at: <https://wj.es.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0132-7>.
- 22 Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Клинические рекомендации. Абдоминальная хирургическая инфекция. М.2011.С. 99.
- 23 Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. Журнал Антибиотики и химиотерапия, №5-6, 2017г.
- 24 Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. Москва : Издательство ОКИ, 2013. – 42 с.
- 25 Arepueva M., Kolbin A. 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. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017;8:148–156.
- 26 Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2016;18(3):200–211
- 27 Guilbart M et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016 Jul; 117(1): 66–72
- 28 Генеральное тарифное соглашение на 2017 год. URL: <https://www.spboms.ru/>
- 29 Прейскурант платных медицинских услуг СПб ГБУ «НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 2017 г. URL: <https://www.emergency.spb.ru/>
- 30 Федерального закона от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/
- 31 Федеральная служба государственной статистики. URL: http://petrostat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/petrostat/resources/01f466004d2be67fae9bbff30c79bfa3/02zp_g.pdf
- 32 Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf
- 33 Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2005;65(15):2151–78
- 34 Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить в России, в Европейских странах и в странах СНГ». «Фармакоэкономика», №1, Т. 4, 2011 г. С.7-12
- 35 Колбин А.С., Белоусов Ю.Б., Сидоренко С.В. Фармакоэкономический анализ лечения внебольничных осложненных абдоминальных инфекций карбапенемом нового поколения – эртапенемом. *Фармакоэкономика в педиатрии*. 2010. Т.7.№1.С.29-39.

COMPLICATED INTRA-ABDOMINAL INFECTION AT MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL: ECONOMICS OF REAL PRACTICE OF ANTIMICROBIAL TREATMENT

Yulia M. Gomon^{1,2}, Alexey S. Kolbin^{1,3}, Yulia E. Balykina³, Maria A. Arepiyeva³, Sergey V. Sidorenko⁴, Valeriy V. Strizheletskiy^{2,3}, Igor G. Ivanov^{2,3}, Yuriy V. Lobzin⁴

¹ – 1st Saint Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov

² – Saint Petersburg State Budget Institution St. George the Martyr City Hospital

³ – Saint Petersburg State University

⁴ – Saint Petersburg State Budget Institution Of Child Infection

Summary

Aim: To assess economic efficiency of complicated intra-abdominal infections treatment in real practice compared to alternative scenario (treatment with carbapenem Ertapenem) taking in to account *E. coli* resistance. **Methods:** Cost-effectiveness analysis were performed. Mathematic modelling was done to assess prognosis of bacterial resistance. **Results:** Cost of 1 case of complicated intra-abdominal infections in real practice is 83048,08 rub compared to 91706,06 rub according to alternative strategy. Cost-effectiveness analysis revealed that real practice of treatment intra-abdominal infections dominated alternative scenario: less effectiveness lead to lower cost. Additional effectiveness (1,95%) demand additionally 443316,97 rub. Taking into account dynamic of *E. Coli* resistance ICER during 2011-2015 period decreased up to 40%. **Conclusion:** Antimicrobial resistance of bacterial agents is important criteria which should be used to estimate economic effectiveness of any medical strategy.

Key words: complicated intra-abdominal infection, bacterial resistance, pharmacoeconomic analysis.