

Клинико-экономическая целесообразность применения эртапенема для лечения пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей

А. С. КОЛБИН¹, С. В. СИДОРЕНКО², К. А. ЗАГОРОДНИКОВА¹, В. Б. МУСАТОВ¹, А. А. ЯКОВЛЕВ¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

² Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Clinical and Economic Expedience of Ertapenem Therapy of Complicated Urinary Tract Infection

A. S. KOLBIN, S. V. SIDORENKO, K. A. ZAGORODNIKOVA, V. B. MUSATOV, A. A. YAKOVLEV

St. Petersburg State University, St. Petersburg

Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg

В российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования проведено клинико-экономическое исследование использования различных антибактериальных препаратов при лечении осложнённых инфекций мочевыводящих путей (ОИМВП). Препаратами сравнения были эртапенем, цефтриаксон и левофлоксацин. Показаны прямые затраты, их структура, рассчитана эффективность затрат. Проведён альтернативный анализ и односторонний анализ чувствительности. Выявлено, что при осложнённых инфекциях мочевыводящих путей, при которых возбудителями являются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*, с клинико-экономических позиций целесообразнее начинать лечение с цефтриаксона или эртапенема, а альтернативным средством может быть левофлоксацин. При оценке влияния приобретённой бактериальной антибиотикорезистентности на эффективность лечения (SIS модель) показано, что чувствительность бактериальных возбудителей к эртапенему сохраняется значительно дольше, чем к цефтриаксону или левофлоксацину. Данный показатель может являться дополнительным обоснованием целесообразности применения эртапенема как стартовой терапии ОИМВП.

Ключевые слова: эртапенем, осложнённая инфекция мочевыводящих путей, фармакоэкономика.

Clinical and economic investigation of various antibiotics use in the treatment of complicated urinary tract infection (CUTI) was performed under the Russian economic environment. The drugs of comparison were ertapenem, ceftriaxone and levofloxacin. Direct costs and their structure were shown, and the cost efficiency was calculated. Alternative analysis and one-side susceptibility analysis were performed. In complicated urinary tract infections when the major pathogens were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* it was clinically and economically reasonable to start the treatment with ceftriaxone or ertapenem, while levofloxacin could be an alternative strategy. When the effects of the acquired resistance on the treatment effectiveness were evaluated (SIS model) it was shown that the pathogens susceptibility to ertapenem was preserved for a significantly longer time than that to ceftriaxone or levofloxacin (60 months). Such a parameter may serve as an additional evidence of the reasonable use of ertapenem as the starting treatment of CUTI.

Key words: ertapenem, complicated urinary tract infection, pharmacoeconomics.

Введение

Осложнённые инфекции мочевыводящих путей (ОИМВП) — одна из значимых клинических ситуаций для врача общей практики и важная составляющая работы нефролога и уролога [1—6]. Инфекции мочевыводящих путей считают осложнёнными при наличии анатомических аномалий или функциональных нарушений мочевыводящих путей, почечной паренхимы или заболевания, усугубляющих их течение. Эта группа представлена крайне разнородными заболеваниями —

от тяжёлого острого пиелонефрита с явлениями обструкции и угрозой развития уросепсиса до катетер-ассоциированных инфекций МВП [2—7]. К основным возбудителям ОИМВП относят представителей семейства Enterobacteriaceae, реже эти инфекции вызывают *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus aureus* [5—9].

Основу эмпирической терапии ОИМВП составляют фторхинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин), достаточно широко применяют ингибиторозащищённые беталактамы, цефалоспорины II—III поколений (без противосинегнойной активности), а также аминогликозиды. При неудаче стартовой эмпирической терапии или высоком риске синегнойной инфекции применя-

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 199106 г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, дом 8А. Санкт-Петербургский государственный университет

ют цефтазидим, ингибиторозащищённые уреидопенициллины, карбапенемы, комбинации бета-лактамов с фторхинолонами или аминогликозидами [6—10]. Длительность такой терапии обычно составляет 1—2 недели, но при необходимости может продолжаться и до 3 недель. Таким образом, современные режимы лечения ОИМВП основаны либо на монотерапии, либо на применении комбинаций антибиотиков [11].

Фактором, существенно осложняющим рациональную антибактериальную терапию ОИМВП, стало распространение в последние годы энтеробактерий, обладающих различными механизмами устойчивости к антибиотикам. Речь идет об устойчивости к фторхинолонам и о продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), разрушающих цефалоспорины III—IV поколений и частично — защищённые пенициллины [12—14]. Наиболее надёжными средствами эмпирической терапии ОИМВП можно рассматривать карбапенемы, которые не чувствительны к действию БЛРС и не проявляют перекрестной устойчивости к фторхинолонам. В качестве аргумента против широкого применения карбапенемов обычно указывают на их способность к селекции устойчивости среди *P.aeruginosa*. Одним из представителей группы карбапенемных антибиотиков является эртапенем. В отличие от других карбапенемов (имипенема, меропенема и дорипенема) эртапенем не обладает значимой активностью в отношении *P.aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий, и, следовательно, не обладает селективирующим действием. К настоящему времени накоплен 5-летний опыт применения препарата, который назначают один раз в день в виде монотерапии, в том числе и при ОИМВП [15].

При выборе той или иной стратегии лечения (профилактика, диагностика) рекомендуется ориентироваться на данные фармакоэкономического анализа [16—18]. В связи с этим нами было проведено клинико-экономическое исследование применения эртапенема для лечения ОИМВП.

Материал и методы

Использовали общепринятую в Российской Федерации методику расчётов для клинико-экономического анализа, отражённую в отраслевых стандартах «Клинико-экономического исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [15]. При проведении клинико-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и фармакоэкономический анализ [16, 17]. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (*cost of illness*). При проведении фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (*cost-effectiveness*) с определением коэффициента CER (*cost-effectiveness ratio*), по формуле:

$$CER = ПЗ/ЭФ,$$

где CER — коэффициент «стоимость-эффект»; ПЗ — прямые затраты на терапию (в руб); ЭФ — эффективность лечения (в %).

При различиях в эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов, по сравнению с другим режимом, был

проведён инкрементальный анализ (*incremental cost-effectiveness ratios* — ICERs). Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат (по стоимости) для предотвращения 1 случая неэффективности терапии и/или 1 года сохранённой жизни [17, 18].

Стоимость лечения. ПЗ включали: клинико-лабораторные процедуры, проведённые при постановке диагноза ОИМВП; затраты на антибиотики при лечении ОИМВП; затраты на введение антибиотиков. При диагностике ОИМВП в ПЗ учитывали: консультации специалистов (клинического микробиолога, клинического фармаколога); ультразвуковые исследования (УЗИ) почек, органов брюшной полости; посевы крови, мочи и пр. Затраты на приобретение антибиотиков и других лекарственных средств были оценены на основании данных «Фарминдекс» [19]. При составлении ПЗ на одно введение антибиотика, помимо его цены из расчёта средней суточной дозы, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры и перевязочный материал.

Эффективность лечения. Основными показателями эффективности лечения ОИМВП были: 1) частота успеха лечения на фоне применения различных режимов антимикробной терапии; 2) предупреждение развития осложнений, приводящих к оперативному вмешательству, госпитализации в отделение реанимации или интенсивной терапии (ОРИТ) или развитию суперинфекции; 3) предупреждение развития приобретённой бактериальной резистентности; 4) выживаемость (число сохранённых лет жизни) [1—10].

Анализ данных клинических исследований. С целью получения данных клинических исследований для построения модели был проведён систематический анализ литературы. Анализу были подвергнуты клинические исследования, касающиеся использования антибиотиков у пациентов с ОИМВП, находящихся на стационарном лечении вне ОРИТ. Использовали базы данных «Medline» (с 1966 по май 2010 гг.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных к маю 2010 г.), базу данных клинических исследований *clinical trials.gov*. При проведении поиска использовали следующие ключевые слова: *ertapenem, complicated urinary tract infection, microbial resistance* с ограничением по следующим критериям: *randomized clinical trial, humans, hospital* в ряде случаев — *clinical recommendations*.

Критерии включения/исключения. В анализ вошли клинические исследования по лечению ОИМВП у взрослых пациентов, проходящих стационарное лечение вне ОРИТ. В анализ не вошли исследования по лечению пациентов с ОИМВП, находящихся в условиях ОРИТ, а также у детей и беременных.

Анализируемые данные. Для последующего систематического анализа в базу данных вносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые лекарственные средства; показания к использованию; доза; длительность приёма; критерии эффективности использования; смертность; выживаемость; частота развития осложнений в связи с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии. Данные были классифицированы с позиций доказательной медицины. Применяли классификацию категорий надёжности доказательств, используемую Форумным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и Российской системой стандартизации в здравоохранении, согласно которой доказательства убедительны (шкала «А»), согласно однозначным результатам с низкой вероятностью ошибок, полученным в больших рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и/или при проведении мета-анализа. Основные клинические исследования, выбранные для построения моделей, соответствующие шкале «А», приведены в табл. 1.

При построении «модели анализа решений» была использована медиана полученных данных. Для построения моделей брали только те препараты, которые были зарегистрированы на начало 2010 г. в РФ и для которых были доступны данные по чувствительности микроорганизмов в РФ — эрта-

Таблица 1. Основные клинические исследования по применению антибиотиков при ОИМВП, соответствующие шкале «А»

Автор, год	Антибиотики	Количество пациентов	Ссылка
W. G. Wells и соавт., 2004	Эртапенем	473	[9]
	Цефтриаксон	377	
J. Peterson и соавт., 2008	Левифлоксацин	543	[20]
	Ципрофлоксацин	559	
K. S. Naber и соавт., 2004	Гатифлоксацин 200	274	[21]
	Гатифлоксацин 400	280	
	Ципрофлоксацин	269	

Таблица 2. Источники данных для прогнозирования микробиологической эффективности терапии в связи с развитием ОИМВП

Возбудитель	Вероятность выделения в исследованиях	Вероятность бактериологической неэффективности в исследованиях	Вероятность резистентности в РФ	Ссылка
Эртапенем				
<i>Escherichia coli</i>	0,69	0,07	Нет данных	[9, 22]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,09	0,14	Нет данных	[9, 22]
<i>Proteus mirabilis</i>	0,03	0,25	Нет данных	[9, 22]
Цефтриаксон				
<i>Escherichia coli</i>	0,64	0,07	0,03	[9, 22]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,10	0,04	0,17	[9, 22]
<i>Proteus mirabilis</i>	0,03	0,12	0,18	[9, 22]
Левифлоксацин				
<i>Escherichia coli</i>	Нет данных	0,2	0,16	[19, 22]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Нет данных	Нет данных	0,21	[19, 22]
<i>Proteus mirabilis</i>	Нет данных	Нет данных	0,18	[19, 22]

пенем, цефтриаксон, ципрофлоксацин, левифлоксацин и меропенем.

Бактериальная резистентность. Основные возбудители ОИМВП представлены в табл. 2, в которой также приведены данные о вероятности бактериологической неэффективности антибиотиков, исходя из результатов международных клинических исследований. Полученные различия в вероятности неэффективности, скорее всего, связаны с продукцией возбудителями ОИМВП бета-лактамаз расширенного спектра. Данные о вероятности бактериологической неэффективности антибиотиков в клинике по РФ отсутствуют. В качестве показателя, характеризующего такую вероятность, использованы ограниченные данные о распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций МВП.

Структура модели. При построении «модели анализа решений» были использованы рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [23]. Моделирование начинали с выбора антибактериальной терапии (рис. 1). Средством стартовой терапии ОИМВП был эртапенем (внутривенно в дозе 1 г в сутки в течение 3 дней с дальнейшим переходом на ципрофлоксацин перорально). Средством сравнения была стандартная терапия цефтриаксоном (внутривенно в дозе 1 г в сутки в течение 3 дней с дальнейшим переходом на приём ципрофлоксацина перорально). Альтернативным средством сравнения была терапия левифлоксацином (внутривенно в дозе 1 г в сутки в течение 5 дней). При неэффективности терапии пациенты могли получить альтернативный антибиотик — меропенем (внутривенно в дозе 1 г каждые 8 ч) [8]. Пациенты, получающие альтернативный антибиотик, были подвержены риску летального исхода из-за ОИМВП. Учитывали, что эффективность антибиотиков могла быть различной в зависимости от чувствительности микроорганизмов и формирования приобретённой резис-

тентности. Пациенты получали антибиотики в целом 10–14 дней, из них 3 дня — внутривенно, остальное время — перорально. В случае левифлоксацина — 5 дней. Если лечение было неэффективно, то пациенту проводили смену антибиотика. При этом была смоделирована ситуация, когда больной получал меропенем внутривенно по 1 г каждые 8 ч в течение 3 дней, а затем ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки перорально до нормализации микробиологических и лабораторных показателей в течение 48–72 ч.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель определяла вероятность развития тех или иных событий и вероятность каждого исхода. Все параметры для моделей и источники данных приведены в табл. 3.

Анализ

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения. Если менее дорогостоящая стратегия также более эффективна, то это была «доминирующая» альтернатива. Если более дорогая альтернатива была также более эффективна ($\text{ЭФ1} > \text{ЭФ2}$) или дороже ($\text{ПЗ1} > \text{ПЗ2}$), то была проведен инкрементальный анализ путем расчёта инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER). Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то она была «доминирующей», и коэффициент эффективности затрат не вычислялся. Если более дорогое лечение было также более эффективным, то коэффициент эффективности был вычислен как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности [16–18].

Альтернативный сценарий. Был проведён альтернативный сценарий, в котором стоимость препаратов стартовой терапии (в сутки) была равноценной. При этом за основу была взята минимальная стоимость.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности с целью проверки стабильности полученных результатов основного сце-

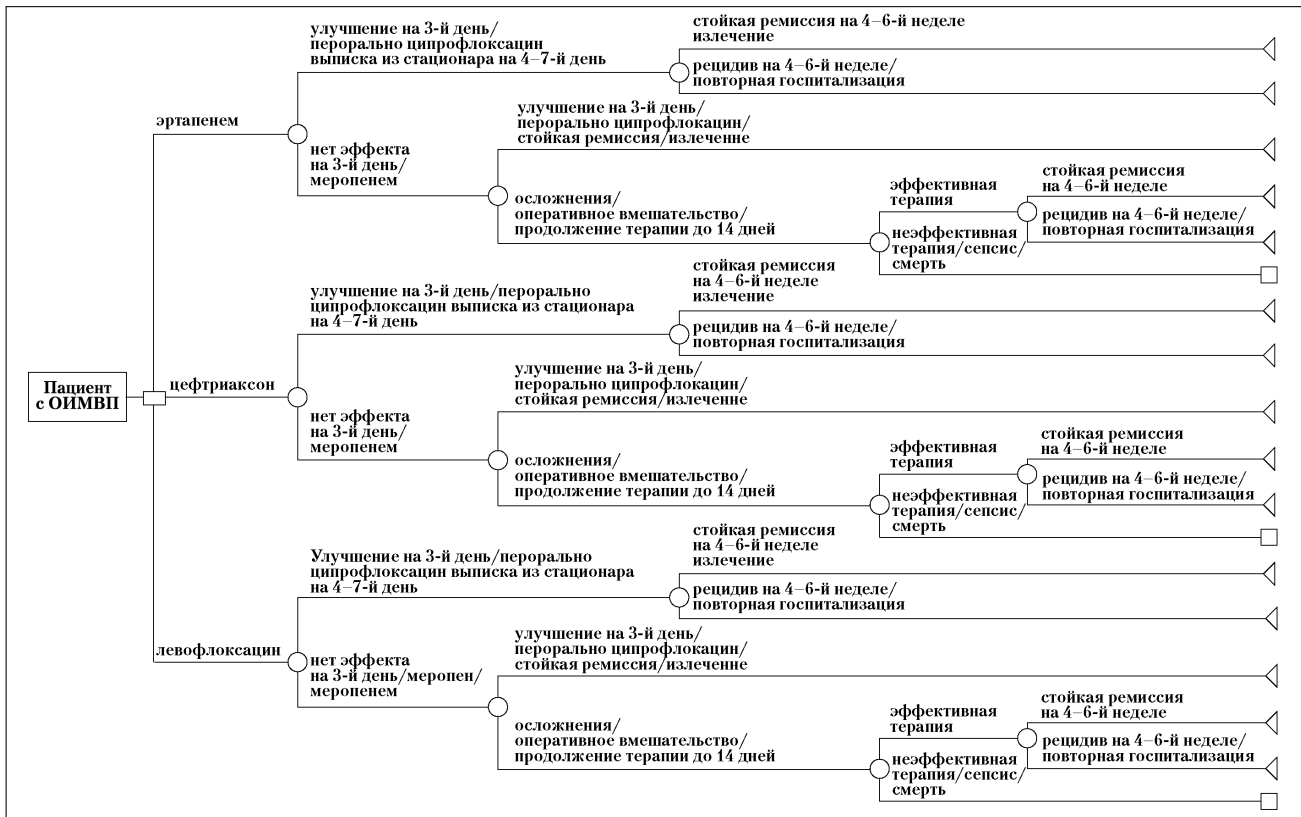


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки лечения ОИМВП.

Таблица 3. Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения ОИМВП

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных (ссылка)
Вероятность эффективности стартовой терапии:		
эртапенем	0,90	[9]
цефтриаксон	0,92	[9]
левофлоксацин	0,88	[20]
Продолжительность терапии, дни:		
эртапенем	3	[9]
цефтриаксон	4	[9]
левофлоксацин	5	[20]
ципрофлоксацин	10	[20]
Вероятность рецидива на 4-й неделе:		
эртапенем	0,08	[9]
левофлоксацин	0,08	
цефтриаксон	0,07	[9]
Вероятность эффективности терапии второй линии:		
меропенем	0,99	[8]
Вероятность рецидива на 4-й неделе:		
меропенем	0,04	[8]
Стоимость, руб.		
Стоимость антибиотика (в сутки), руб.:		
эртапенем	1788,25	[19]
цефтриаксон внутривенно	462	[19]
левофлоксацин внутривенно	2759	[19]
ципрофлоксацин <i>per os</i>	186	[19]
меропенем внутривенно	5538	[19]
левофлоксацин 750 мг перорально	364	[19]
Коэффициент дисконтирования, %	5	[16]

нария по отношению к изменениям таких ключевых параметров, как эффективность лечения, смертность, финансовые затраты. Это проводилось путём изменения параметров (в отдельности) от 75 до 125% их ценностей от полученного результата с целью вычисления рентабельности.

Модель «восприимчивый — заражённый — восприимчивый» (SIS-model). Для оценки влияния приобретённой бактериальной резистентности к эртапенему и препаратам сравнения на эффективность лечения ОИМВП была использована модель «восприимчивый — заражённый — восприимчивый»

Таблица 4. Лечебно-диагностические процедуры при ОИМВП

Показатель	Стоимость, руб.*	Средняя частота
Койко-день при ОИМВП	3225	4
Консультации специалистов (клинического фармаколога, клинического микробиолога)	170	1
Микроскопия и посев мочи	120	2
Микроскопия и посев крови на среды	1000	2
Ультразвуковое исследование почек	599	1
Рентгенография почек	437	1
Инфузионная терапия	732	4

Примечание. * – усреднённые показатели Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе, прайс-лист, Городской клинической больницы им. С. П. Боткина, Москва.

(SIS-model) [24]. Результатом расчётов по данной модели были месячные изменения в чувствительности бактерий к антибиотикам, как функция от распределения предписанных антибиотиков (т. е. выбора стратегии лечения), исходной резистентности ($1-w_t=0$), естественной скорости отмирания бактерий (под действием факторов защиты хозяина) и скорости отмирания при лечении антибиотиками. Следует отметить, что эта формула предполагает, что скорость повышения резистентности больше выражена в случае, если исходная резистентность не слишком высока и не слишком низка. Согласно математическим расчётам авторов данной модели, показатели скорости естественного отмирания бактерий и скорости отмирания при лечении антибиотиками не изменяются во времени и одинаковы для всех антибиотиков [24].

Зависимость эффективности лечения от чувствительности к антибиотикам возбудителей в разные периоды времени определяется по формуле:

$$p_{\text{success}_t} = (w_t / w_0) p_{\text{success}_0}$$

где p_{success_0} — доля заражённых пациентов, успешно вылеченных согласно клиническим критериям с помощью антибиотика 1 в момент времени $t = 0$ (исходная эффективность); p_{success_t} — доля заражённых пациентов, успешно вылеченных согласно клиническим критериям с помощью антибиотика 1 за t -й (1-й, 2-й...) месяц; w_0 — чувствительность в момент времени 0; w_t — чувствительность штаммов к антибиотикам в момент времени t [24]. Были последовательно проведены два вида анализа: 1) анализ базового сценария, с учётом данных о резистентности; 2) анализ альтернативного сценария.

Результаты и обсуждение

Основной анализ. Суммарные ПЗ в случае стратегии лечения левофлоксацином были оценены как наиболее высокие (40 679 руб.) по сравнению с эртапенемом (38 516 руб.) и цефтриаксоном (33 812 руб.). Структура ПЗ на стационар составляла большую часть от общих ПЗ, а именно от 63 до 90%. В ПЗ на стационар учитывали затраты на койко-день при ОИМВП, консультации специалистов, анализы, обследования (табл. 4). ПЗ на лекарства включали в себя ПЗ на эртапенем, цефтриаксон, левофлоксацин, цiproфлокс-

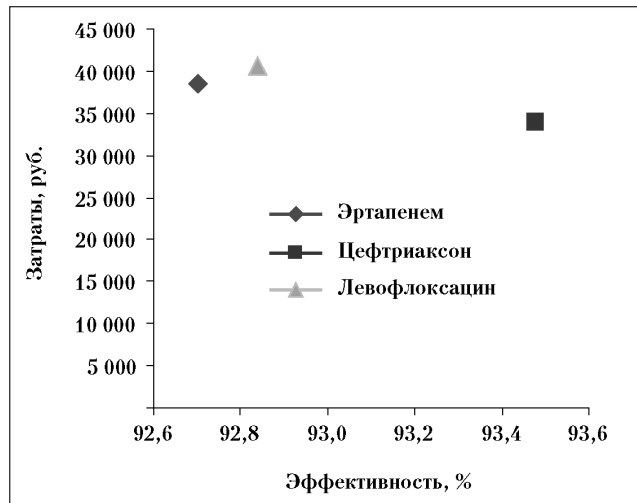


Рис. 2. Соотношение эффективности и затрат в расчёте на одного пациента.

сацин и меропенем. При этом ПЗ на лекарства в случае стратегии лечения левофлоксацином были на 49% больше, чем ПЗ на лекарства в случае стратегии лечения эртапенемом. Разница ПЗ на лекарства между монотерапией эртапенемом и цефтриаксоном составила 55%. Показатель эффективности затрат (CER), в расчёте на одного пациента, представлен на рис. 2.

Как видно из представленных на рис. 2 данных, стратегия лечения ОИМВП цефтриаксоном доминировала над стратегией применения эртапенема (она была дешевле, а эффективность практически одинакова). При сравнении стратегии применения эртапенема и левофлоксацина, последний был дороже при практически одинаковой эффективности. В табл. 5 приведены данные по стоимости, частоте эффективного лечения (без осложнений), которые использовали для оценки CER.

Таблица 5. CER при лечении ОИМВП

	Суммарные ПЗ, руб.	Прирост, руб.	Эффективность	Повышение эффективности	Анализ результата ICER
Стратегия I					
Эртапенем	38 516,07	4 704,41	0,93	0	Доминируемая стратегия
Цефтриаксон	33 811,66	0	0,93	0	Доминирующая стратегия
Стратегия II					
Эртапенем	38 516,07	0	0,93	0	Доминирующая стратегия
Левофлоксацин	40 679,11	2 163,03	0,93	0	Доминируемая стратегия

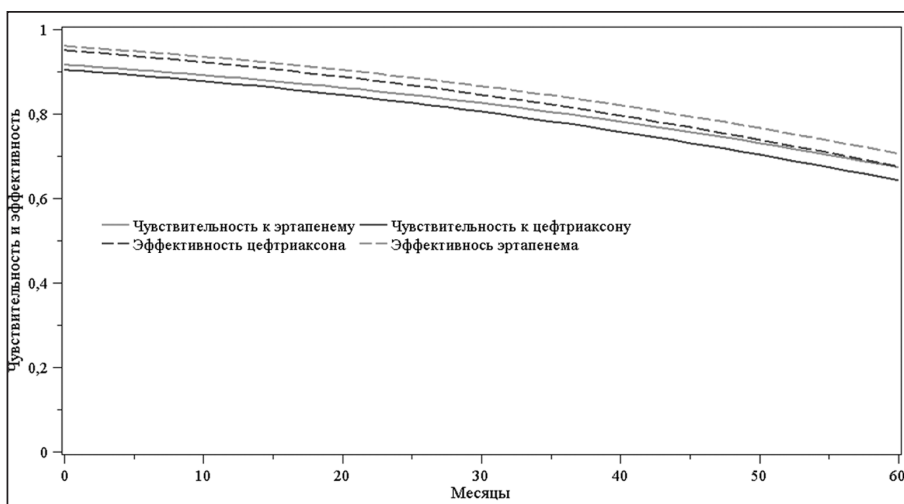


Рис. 3. Динамика изменений уровня резистентности возбудителей при ОИМВП при сравнении эртапенема и цефтриаксона.

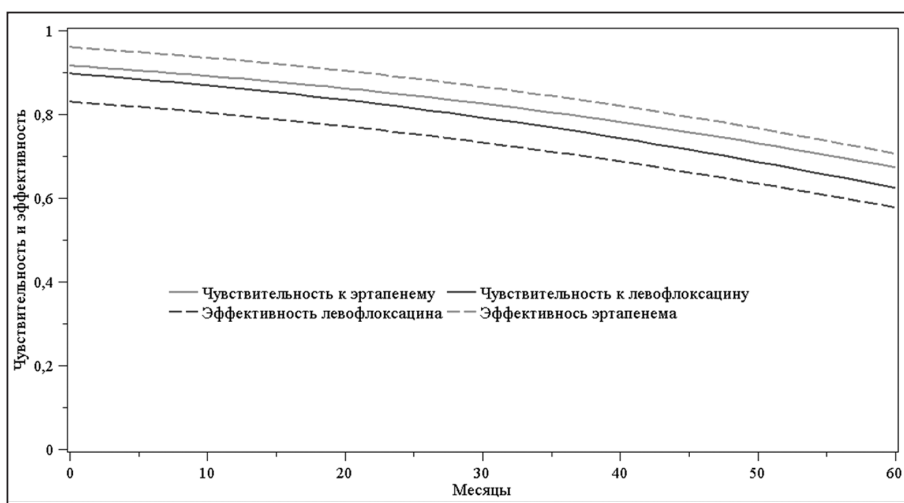


Рис. 4. Динамика изменений уровня резистентности возбудителей при ОИМВП при сравнении эртапенема и левофлоксацина

Как видно из представленных в табл. 5 данных, цефтриаксон доминировал над эртапенемом в связи с меньшими ПЗ на лекарства. При применении стратегии с эртапенемом в сравнении с левофлоксацином эртапенем доминировал над левофлоксацином, так как был более дешевым при одинаковой эффективности.

Для оценки влияния приобретённой резистентности на эффективность лечения ОИМВП были использованы результаты модели «восприимчи-

вый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model). При моделировании было принято, что наиболее частыми возбудителями ОИМВП являются *Escherichia coli* (в диапазоне от 64 до 69%), *Klebsiella pneumoniae* (9—10%), *Proteus mirabilis* (3%), а вероятность распространения среди них устойчивости колеблется в диапазоне от 4 до 25% в зависимости от возбудителя (см. табл. 2).

Анализ SIS модели при ОИМВП представлен на рис. 3—4, где отображены ежемесячные изменения уровня резистентности, а также эффективности препаратов.

Как видно из представленных на рис. 3 данных, при лечении ОИМВП, чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется дольше, чем к цефтриаксону (в течение 60 месяцев). Различия были не выражены. При этом прослеживается прямая зависимость между сохранением чувствительности и эффективностью лечения ОИМВП. Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность в процентном соотношении выше, чем клиническая эффективность. Исходные параметры для модели

SIS при лечении ОИМВП приведены в табл. 6.

Как видно из представленных на рис. 4 данных, при лечении ОИМВП, чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значимо дольше, чем к левофлоксацину (в течение 60 месяцев). Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность в процентном соотношении выше, чем клиническая эффективность. Исходные параметры для модели SIS при лечении ОИМВП приведены в табл. 7.

Таблица 6. Параметры для модели SIS при лечении ОИМВП эртапенемом или цефтриаксоном

Антибиотик	h	r	p ₀	1-w ₀
Эртапенем	0,137	0,103	0,9 (0,855;0,945)	1-(0,901/0,984)
Цефтриаксон	0,137	0,103	0,92 (0,874;0,966)	1-(0,890/0,984)

Примечание. Здесь и в табл. 7: h — скорость эрадикации бактерии в присутствии антибиотика; r — скорость спонтанной эрадикации; p₀ — исходная эффективность; (1-w₀) — исходная устойчивость бактерий.

Таблица 7. Параметры для модели SIS при лечении ОИМВП эртапенемом или левофлоксацином

Антибиотик	h	r	ρ_0	$1-w_0$
Эртапенем	0,137	0,103	0,9 (0,855;0,945)	1-(0,901/0,984)
Левофлоксацин	0,137	0,103	0,88 (0,836;0,924)	1-(0,883/0,984)

Таблица 8. CER при лечении ОИМВП эртапенемом или цефтриаксоном при альтернативном сценарии

Стратегия	Суммарные ПЗ, руб.	Прирост, руб.	Эффективность	Повышение эффективности	Анализ результата ICER
Эртапенем	34 537,32	725,66	0,927	0	Доминируемая стратегия
Цефтриаксон	33 811,66	0	0,935	0,008	Доминирующая стратегия

Таблица 9. CER при лечении ОИМВП эртапенемом или левофлоксацином при альтернативном сценарии

Стратегия	Суммарные ПЗ, руб.	Прирост, руб.	Эффективность	Повышение эффективности	Анализ результата ICER
Эртапенем	34 537,32	749,22	0,927	0	Доминируемая стратегия
Левофлоксацин	33 788,11	0	0,928	0,001	Доминирующая стратегия

Альтернативный сценарий. Был рассмотрен случай, когда стоимость лечения ОИМВП (в сутки) эртапенемом, цефтриаксоном или левофлоксацином была одинакова и приравнена к стоимости терапии цефтриаксоном, как наиболее низкой.

Как видно из представленных в табл. 8—9 данных, применение эртапенема, цефтриаксона или левофлоксацина было сравнимым с позиции CER.

Анализ чувствительности. Односторонний анализ чувствительности таких показателей, как эффективность и стоимость препаратов, показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности препарата. Односторонний анализ также показал, что при отклонении параметров результаты и выводы, полученные в ходе основного сценария, сохраняются.

Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было проведено клинко-экономическое исследование использования эртапенема при лечении осложнённых инфекций мочевыводительных путей. Под ИМВП понимали разнородные заболевания — от тяжёлого острого пиелонефрита с явлениями обструкции и угрозой развития уросепсиса до катетер-ассоциированных инфекций МВП. Была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения инфекций, с учётом таких показателей, как эффективность лечения и вероятность связанной с инфекцией смерти (атрибутивная летальность) в каждой группе лечения. Критериями эффективности терапии бактериальных инфекций были также предупреждение развития осложнений, приведших к оперативному вмешательству, госпитализации в ОРИТ (или развитию суперинфекции) и предупреждение развития вторичной бактериальной резистентности.

После проведения систематического анализа литературы была предложена модель исследования. Средством стартовой терапии ОИМВП был эртапенем с дальнейшим переходом на ци-

профлоксацин. Средствами стартовой терапии сравнения были цефтриаксон с дальнейшим переходом на приём ципрофлоксацина или левофлоксацин. Альтернативным средством сравнения был левофлоксацин. Также было учтено, что успех терапии каждым из рассматриваемых антибиотиков может изменяться со временем в связи с формированием приобретённой антибиотикорезистентности возбудителя. Для выявления наиболее значимых показателей был рассмотрен альтернативный сценарий, в котором стоимость препаратов стартовой терапии (в сутки) была равноценной по минимальному лекарству. Чтобы оценить степень неточности результатов, был проведён детерминистический односторонний анализ чувствительности. Для оценки влияния приобретённой бактериальной резистентности на эффективность лечения ОИМВП были использованы результаты модели «восприимчивый — заражённый — восприимчивый» (SIS-model) для эртапенема и сравниваемых антибиотиков.

В результате анализа было показано, что структура ПЗ на стационар составляла большую часть от общих затрат — от 63 и 90%. Затраты на лечение ОИМВП левофлоксацином были оценены как наиболее высокие (40 679 руб.) по сравнению с цефтриаксоном (33 812 руб.) и эртапенемом (38 516 руб.). При оценке эффективности лечения ОИМВП было показано, что все стратегии сравнимы. Их эффективность находилась в пределах от 92 до 93%. При анализе эффективности затрат было показано, что стратегия лечения ОИМВП цефтриаксоном доминировала над эртапенемом. При применении стратегии с эртапенемом в сравнении с левофлоксацином эртапенем доминировал над левофлоксацином, так как был более дешевым при одинаковой эффективности. Анализ SIS модели показал, что чувствительность бактериальных возбудителей к эртапенему сохраняется значимо дольше, чем к

цефтриаксону и левофлоксацину (в течение 60 месяцев). Данный показатель может оправдать целесообразность применения эртапенема при лечении ОИМВП. При анализе альтернативного сценария, когда стоимость лечения ОИМВП (в сутки) эртапенемом, цефтриаксоном или левофлоксацином была одинакова и приравнена к стоимости цефтриаксона как наиболее низкой было показано, что применение эртапенема, цефтриаксона или левофлоксацина практически одинаково с точки зрения CER. Односторонний анализ чувствительности таких показателей, как эффективность и стоимость препаратов показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности препарата. Односторонний анализ также показал, что при отклонении параметров результаты и выводы, полученные при анализе основного сценария, сохраняются.

Настоящие выводы основаны на «предварительных допущениях (conservative assump-

tions)» и на результатах моделирования чувствительности.

Выводы

1. При осложнённых инфекциях мочевыводящих путей, когда основными возбудителями являются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*, с клинико-экономических позиций целесообразнее начинать лечение с цефтриаксона или эртапенема, а средством альтернативы может быть левофлоксацин.

2. При оценке влияния приобретённой бактериальной резистентности на эффективность лечения (SIS модель) показано, что чувствительность бактериальных возбудителей к эртапенему сохраняется значимо дольше, чем к цефтриаксону или левофлоксацину (в течение 60 месяцев). Данный показатель может являться дополнительным обоснованием целесообразности применения эртапенема при стартовом лечении ОИМВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Перепанова Т. С.* Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции мочевых путей: Дис. ... докт. мед. наук. М.: 1996.
2. *Синякова Л. А.* Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Дисс. ... докт. мед. наук. М.: 2002.
3. *Falagas M. E., Gorbach S. L.* Practice guidelines: urinary tract infections. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4: 4: 241–256.
4. *Hermanides H. S., Hulscher M. E., Schouten J. A. et al.* Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 5: 703–711.
5. *Caron F.* Diagnosis and treatment of community-acquired urinary tract infections in adults: what has changed. Comments on the 2008 guidelines of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS). *Presse Med* 2010; 39: 1: 42–48.
6. *Nicolle L.* AMMI Canada Guidelines Committee. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16: 6: 349–360.
7. *Naber K. G., Bergman B., Bishop M. C. et al.* EAU guidelines for the management of urinary tract infections and male genital tract infections. *Eur Urol* 2001; 40: 576–588.
8. *The Sanford guide to antimicrobial therapy.* Gilbert D. N., Moellering R. C., Epiopoulos G. M., Sande M. A. Eds. / USA, 2010.
9. *Wells W. G., Woods G. L., Jiang Q. et al.* Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *JAC* 2004; 53: S2: ii67–ii74.
10. *Wagenlehner F. M. E., Naber K. G.* Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: S3: 67–80.
11. *Grabe M., Bishop M. C., Bjerklund-Johansen T. E. et al.* Guidelines on urological infections. *Wagenlehner* 2009.
12. *Spellberg B., Gidos R., Gilbert D. et al.* The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 2: 155–164.
13. *Macgowan A. P.* BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: Suppl 2: ii105–14.
14. Состояние антибиотикорезистентности в России (www.antibiotic.ru).
15. *Burkhardt O., Derendorf H., Welte T.* Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin. Pharmacother* 2007; 8: 2: 237–256.
16. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 мая 2002 года № 163.
17. *Walley T., Haycox A., Boland A.* (Eds.). *Pharmacoeconomics.* Elsevier Health Sciences, 2004.
18. *Cost-effectiveness in Health and Medicine.* Gold M. R., Siegel J. E., Russell L. B., Weinstein M. C. Eds. / New York: Oxford University Press. 1996
19. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фармин-декс». (www.pharmindex.ru).
20. *Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al.* A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008; 71: 17–22.
21. *Naber K. G., Bartnicki A., Bischoff W. et al.* Gatifloxacin 200 mg or 400 mg once daily is as effective as ciprofloxacin 500 mg twice daily for the treatment of patients with acute pyelonephritis or complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2004 Mar; 23: Suppl 1: S41–53.
22. *Sidorenko S. V., Ivanov D. V.* Results of the study on antibiotic resistance emergence among pathogens of community-acquired urinary tract infections in Moscow. Phase I. *Antibiot Khimioter* 2005, 50: 3–10.
23. *Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J. et al.* Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6: 9–17.
24. *Laxminarayan R., Brown G. M.* Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use. *J Environ Econ Manage* 2001; 42: 183–206.