

А.С. Колбин¹, Ю.Б. Белоусов², С.В. Сидоренко³, К.А. Горячкина⁴, О.А. Королева⁵, Д.Ю. Белоусов⁶, Н.Н. Климов⁷

¹ Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета

² Российский государственный медицинский университет, Москва

³ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

⁴ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

⁵ Факультет прикладной математики — процессов управления Санкт-Петербургского государственного университета

⁶ ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

⁷ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Фармакоэкономический анализ лечения внебольничных осложненных абдоминальных инфекций карбапенемом нового поколения — эртапенемом

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8А, тел.: 8 (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 10.11.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

В практике врача хирурга осложненные абдоминальные инфекции (ОАИ) — одни из наиболее часто встречающихся нозологических форм. Ведущими возбудителями внебольничных ОАИ считают *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* Авторами впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинко-экономическое исследование использования нового карбапенема — эртапенема для монотерапии осложненных абдоминальных инфекций. Была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ОАИ, с учетом таких показателей, как эффективность лечения и вероятность связанной с инфекциями смертей (атрибутивная летальность). Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций были использованы результаты модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый». В результате было показано, что при внебольничных осложненных абдоминальных инфекциях с клинко-экономических позиций целесообразнее начинать лечение с эртапенема; менее целесообразно — с комбинации цефтриаксон + метронидазол или с комбинации ципрофлоксацина и метронидазола.

Ключевые слова: клинко-экономический анализ, эртапенем, осложненные абдоминальные инфекции, резистентность.

A.S. Kolbin¹, Yu.B. Belousov², S.V. Sidorenko³, K.A. Goryachkina⁴, O.A. Koroleva⁵, D.Yu. Belousov⁶, N.N. Klimko⁷

¹ Medical Faculty of the Saint-Petersburg University

² The Russian State Medical University, Moscow

³ Scientific-Research Institute of Infection diseases, Saint-Petersburg

⁴ I.I. Mechnikov's Saint-Petersburg State Medical Academy

⁵ Applied Mathematics and Management Process Faculty — Saint-Petersburg State University

⁶ OOO Centre for Pharmacoeconomic Research, Moscow

⁷ Saint-Petersburg Medical Post-Graduate Academy

Pharmacoeconomic analysis of treatment of out-of-hospital complicated abdominal infections with new-generation carbapenem — ertapenem

In a surgeon's practice, complicated intra-abdominal infections (CII) are one of the most frequent nosological entities. *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* are considered to be leading activators of out-of-hospital CII. For the first time in a Russian economic environment the authors, using mathematical modeling methods, have conducted a clinical and economic research of the new carbapenem, ertapenem, for monotherapy of complicated intra-abdominal infections. They have calculated the total cost, including the cost of CII treatment subject to indicators such as efficiency of treatment and infection-related probability of death (attributive lethality). Results of the «susceptible-infected-susceptible» model were used to assess the impact of acquired bacterial resistance on the efficacy of treating complicated intra-abdominal infections. As a result it was found that in the case of out-of-hospital complicated intra-abdominal infections, it is more advisable from the clinical and economic standpoint to start treatment with ertapenem; less advisable is to start with the combination of ceftriaxone and metronidazole or the combination of ciprofloxacin and metronidazole.

Key words: clinical and economic analysis, ertapenem, complicated intra-abdominal infections, resistance.

Осложненные абдоминальные инфекции (ОАИ) — одна из значимых клинических ситуаций в хирургии [1]. Наиболее частой клинической формой ОАИ является вторичный перитонит, который, в свою очередь, становится основной причиной сепсиса у хирургических больных. В 80% случаев причиной вторичного перитонита считают деструктивные поражения органов брюшной полости, а в 20% — различные абдоминальные хирургические операции [2]. К ведущим возбудителям внебольничных осложненных абдоминальных инфекций относят *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*), реже — грамположительные организмы и анаэробы [3]. Для госпитальных ОАИ характерна значительная этиологическая роль *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, а также преимущественно устойчивых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

При лечении внебольничных осложненных абдоминальных инфекций применяют как хирургическое вмешательство, так и назначение антибактериальных препаратов (АБ) и других противоинфекционных средств [2–5]. В течение долгого времени классической комбинацией для терапии этой патологии рассматривали «хирургическую триаду»: ампициллин + гентамицин + клиндамицин. Приведенная комбинация перекрывала весь спектр потенциальных бактериальных возбудителей внебольничных абдоминальных инфекций. Однако, в связи с распространением β -лактамаз широкого спектра, разрушающих ампициллин, ростом устойчивости неспорообразующих анаэробов к клиндамицину и появлением новых АБ, подходы к антибактериальной терапии ОАИ существенно изменились.

Современные режимы лечения осложненных абдоминальных инфекций основаны либо на монотерапии, либо на применении комбинаций антибиотиков. Для монотерапии применяют защищенные пенициллины или карбапенемы. Режимы комбинированной терапии основываются на цефалоспорины III–IV поколений или фторхинолонах; однако, поскольку указанные препараты не обладают антианаэробной активностью, их применяют в сочетании с метронидазолом [3, 6].

Фактором, существенно затрудняющим рациональную антибактериальную терапию осложненных абдоминальных инфекций, стало распространение в последние годы во внебольничной среде энтеробактерий, обладающих механизмами устойчивости, ранее считавшимися типичными для госпитальных патогенов. Речь идет об устойчивости к фторхинолонам и продукции β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), разрушающих цефалоспорины III–IV поколений и частично — защищенные пенициллины. Таким образом, наиболее надежными средствами эмпирической терапии осложненных абдоминальных инфекций можно рассматривать карбапенемы, которые не чувствительны к действию β -лактамаз расширенного спектра 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 (имипенем, меропенем и дорипенем) эртапенем не обладает значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, а следовательно, не приводит к селекции резистентности. Препарат назначают один раз в день в виде монотерапии, в том числе и при осложненных абдоминальных инфекциях. В ряде исследований, проведенных в Европе,

было показано, что применение эртапенема, по сравнению со стандартными схемами антибиотикотерапии данной патологии, на фоне схожей эффективности, обладает более предпочтительными клинико-экономическими показателями [7]. В то же время, если данные клинических результатов можно переносить из страны в страну, то данные фармакоэкономических исследований из-за выраженных различий в ценообразовании и оплате медицинских услуг экстраполировать данным образом не представляется возможным [8, 9].

В связи с этим, был проведен клинико-экономический анализ использования эртапенема для лечения внебольничных осложненных абдоминальных инфекций.

Для осуществления поставленной цели были решены две основные задачи:

- 1) оценка клинико-экономической целесообразности лечения пациентов данной патологией эртапенемом в сравнении со стандартной комбинированной терапией цефтриаксоном и метронидазолом;
- 2) оценка клинико-экономической целесообразности лечения пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями эртапенемом в сравнении со стандартной комбинированной терапией ципрофлоксацином и метронидазолом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали общепринятую в Российской Федерации методику расчетов клинико-экономического анализа, отраженную в отраслевых стандартах «Клинико-экономического исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [10]. При проведении клинико-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и фармакоэкономический анализ [8, 9]. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (СБ). Формула для расчета: $СБ = \text{сумма прямых затрат (ПЗ)}$. При проведении фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат с определением коэффициента CER (cost-effectiveness ratio). Формула $CER = ПЗ/ЭФ$, где CER — коэффициент стоимость-эффект; ПЗ — прямые затраты на терапию (в рублях); ЭФ — эффективность лечения (в%).

При различиях в эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режимом был проведен инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs). Формула $ICER = (ПЗ\ 1\ \text{метода} - ПЗ\ 2\ \text{метода}) / (ЭФ\ 1\ \text{метода} - ЭФ\ 2\ \text{метода})$, где ICER — инкрементальный коэффициент; ПЗ 1 метода/2 метода — прямые затраты на терапию 1 метода/2 метода (в рублях); ЭФ 1 метода/2 метода — эффективность лечения 1 метода/эффективность лечения 2 метода. Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая неэффективности терапии и/или 1 года сохраненной жизни [8, 9].

Стоимость лечения. Прямые затраты включали: клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза осложненных абдоминальных инфекций; затраты на антибиотики при их лечении; затраты на введения антибактериальных препаратов. При диагностике осложненных абдоминальных инфекций в прямых затратах учитывали: консультации специалистов (клинического микробиолога, клинического фармаколога); компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости; ультразвуковые исследования (УЗИ) почек, органов брюшной полости; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей и пр.; микроскопия мокро-

ты, отделяемого из дренажей. Затраты на приобретение меропенема, метронидазола, цефтриаксона, ципрофлоксацина, эртапенема были оценены на основании данных фармацевтического портала ФАРМиндекс [11]. При составлении прямых затрат на одно введение антибиотика, кроме его цены из расчета средней суточной дозы, также учитывали прямые затраты на растворы, системы, катетеры и перевязочный материал.

Эффективность лечения. Основными показателями эффективности лечения осложненных абдоминальных инфекций были: 1) частота успеха лечения на фоне применения различных режимов антимикробной терапии на 2-й неделе применения анализируемых антибиотиков; 2) предупреждение развития осложнений, приведших к оперативному вмешательству, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или развитию суперинфекции; 3) предупреждение развития приобретенной бактериальной резистентности; 4) выживаемость (число сохраненных лет жизни) [1, 2, 4, 12, 13].

Анализ клинических исследований. Для выявления данных клинических исследований для построения моделей был проведен систематический анализ литературы. Систематическому анализу были подвергнуты клинические исследования, касающиеся использования антибиотиков при лечении пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями, находящихся на стационарном лечении вне отделения реанимации и интенсивной терапии. При проведении данного исследования использовали базы данных «Medline» (с 1966 по январь 2009 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на январь 2009 г.), Clinical trials.gov. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: ertapenem, intraabdominal infections, microbial resistance. С ограничением поиска по следующим критериям: randomized clinical trial, humans, hospital, в ряде случаев — clinical recommendations.

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по лечению осложненных абдоминальных инфекций у взрослых пациентов, проходящих стационарное лечение вне ОРИТ.

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли исследования по лечению пациентов с внутрибольнич-

ной инфекцией, находящихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также у детей и беременных.

Анализируемые данные. Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые лекарственные средства; показания к использованию; доза; длительность приема; критерии эффективности использования; смертность; выживаемость; частота развития осложнений в связи с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии. Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины. Применяли классификацию категорий надежности доказательств, используемую Форумным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в Российской системе стандартизации в здравоохранении. Использовались убедительные доказательства (шкала А), когда был проведен высококачественный систематический обзор (мета-анализ) или большие рандомизированные клинические исследования (РКИ) с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами.

В результате, основные клинические исследования, на которых основывались при построении моделей, соответствующие шкале «А», приведены в табл. 1.

Основные результаты исследований, используемые в построении моделей, приведены в табл. 2. При построении «модели анализа решений» была использована медиана полученных данных.

Популяционные данные пациентов. Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, диагноз основного заболевания), эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций, вероятность исхода были взяты из соответствующих клинических исследований (см. табл. 1) и дополнительных источников [6, 14–17].

Cohn с соавт. в 2000 г. провели многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения эртапенема по сравнению с цефтриаксоном/метронидазолом у пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями. Были обследованы госпитализированные пациенты старше 18 лет с клинически доказанной интраабдоминальной

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

	Автор, год	Антибиотики	Количество пациентов	Номер ссылки
1.	Cohn, 2000	Пиперацillin/тазобактам	113	14
2.	Navarro, 2005	Эртапенем	225	7
		метронидазол/цефтриаксон	225	
3.	Namias, 2007	Эртапенем	250	15
		пиперацillin/тазобактам	250	
4.	Falagas, 2008	Эртапенем	2002*	16
		метронидазол/цефтриаксон		
		пиперацillin/тазобактам		
5.	Paladino, 2008	Ципрофлоксацин/метронидазол	131	17

Примечание.

* — мета-анализ 6 рандомизированных клинических исследований.

Таблица 2. Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения осложненных абдоминальных инфекций

Параметры модели	Оценка показателя *	Источник данных
Вероятность эффективности стартовой терапии		
Эртапенем	0,93	7, 15,16
Цефтриаксон/метронидазол	0,93	7
Ципрофлоксацин/метронидазол	0,75	17
Вероятность эффективности терапии 2-й линии		
Меропенем	0,92	19
Вероятность смерти в связи с основным или сопутствующим заболеванием		
Эртапенем	0	15,16
Цефтриаксон/метронидазол	0,09	15
Ципрофлоксацин/метронидазол	0,07	17
Меропенем	0,01	19
Стоимость (руб.)		
Стоимость антибиотика (в сутки)		
Эртапенем (в сутки)	1 816 ¹	11
Цефтриаксон/метронидазол (в сутки)	$814^2 + 15^3 = 829$	11
Ципрофлоксацин/метронидазол (внутривенно в сутки)	$3864^4 + 446^5 = 4310$	11
Ципрофлоксацин/метронидазол (перорально в сутки)	$196^6 + 15^3 = 211$	11
Меропенем (в сутки)	6157 ⁷	11
Длительность (дни)		
Эртапенем (дни)	6	7,15
Цефтриаксон/метронидазол	6	13
Коэффициент дисконтирования (%)		
	5	10

Примечание.

* — данные по клинической и бактериологической эффективности были получены в клинических исследованиях на оригинальных препаратах.

¹ — Инванз, лиоф. д/р-ра д/ин. 1,0 № 1;

² — Роцефин, пор. д. ин. фл. 1,0 № 1;

³ — Клион таб. 0,25 № 20;

⁴ — Ципробай амп. 200 мг 100 мл № 1;

⁵ — Клион, фл. 0,5% 100 мл;

⁶ — Ципробай таб. п/обол. 500 мг №10/клион таб. 0,25 № 20;

⁷ — Меронем фл. 500 мг № 10.

инфекцией, выходящей за пределы стенки или полости органа, нуждающиеся в открытом или лапароскопическом оперативном вмешательстве [6].

В 2008 г. Paladino с соавт. было проведено многоцентровое контролируемое двойное слепое клиническое исследование применения ципрофлоксацина/метронидазола в сравнении с пиперациллином/тазобактамом у пациентов с абдоминальными инфекциями. Под наблюдением также находились госпитализированные пациенты старше 18 лет с клинически доказанной интраабдоминальной инфекцией, выходящей за пределы стенки или полости органа, нуждающиеся в открытом или лапароскопическом оперативном вмешательстве [14, 17].

На момент проведения настоящего исследования (январь–март 2009 г.) пиперациллин/тазобактам еще не был перерегистрирован на территории РФ, поэтому из анализа было исключено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование применения эртапенема в сравнении с пиперациллином/тазобактамом [15].

В исследование были включены пациенты с APACHE < 10 и с APACHE от 10 до 30 (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation — система APACHE используется для оценки тяжести состояния у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии). При этом, у пациентов с APACHE < 10 эффективность терапии осложненных

абдоминальных инфекций была достоверно выше, чем у пациентов с АРАСНЕ 10–30, а именно: 83–95% и 3–4%, соответственно [6, 12, 14–17].

Длительность терапии и общий период наблюдения. Во время периода наблюдения регистрировали следующие клинические исходы: клиническая эффективность (купирование клинических признаков инфекции); микробиологическая эффективность (эрадикация доказанного возбудителя); летальный исход, связанный с инфекцией; неблагоприятные побочные эффекты, вызвавшие отмену препарата; обострение инфекционного процесса после окончания терапии; инфекцию, вызванную резистентностью. Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп лечения была смоделирована в дереве решений.

В 1-м исследовании лечение проводили в течение 4–14 дней. Оценку эффективности проводили через 2 недели после окончания терапии и еще через 2–4 недели. Общий период наблюдения составил 8–10 недель [6].

В 5-м исследовании пациенты получали лечение ципрофлоксацином 400 мг 2 раза в сутки с метронидазолом 500 мг 4 раза в сутки или пиперацillin/тазобактам 3,375 г 4 раза в сутки внутривенно в течение 48 ч, затем, при наличии клинического улучшения, пациенты получали ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сут) и метронидазол перорально. Общая продолжительность терапии составляла не более 14 дней. Продолжительность наблюдения составила 3–5 недель [14,17].

Бактериальная резистентность. Наиболее часто выделяемые возбудители соответствующих заболеваний (с процентом эрадикации) представлены в табл. 3 [3, 6, 14–17]. Профили чувствительности этих микроорганизмов могут изменяться со временем и различаться в различных регионах и странах. В основном на различия в эффективности лечения β -лактамами антибиотиками влияют продуценты β -лактамаз. Данные о частоте внебольничных штаммов, продуцирующих β -лактамаз расширенного спектра, в РФ отсутствуют. Согласно данным международного исследования SMART, регистри-

ровавшего частоту таких штаммов у пациентов с интраабдоминальными инфекциями в США, странах Европы и Азии, частота β -лактамаз расширенного спектра продуцирующих штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* составляла 12 и 18%, соответственно [18]. Несмотря на неизбежные ограничения, связанные с экстраполяцией, в качестве данных о частоте распространения резистентности, связанной с продукцией β -лактамаз расширенного спектра, использовали результаты приведенного исследования, как единственного доступного.

Выживаемость во время исследований. Данные по выживаемости во время наблюдения пациентов в рамках исследований: в течение 6–8 недель были взяты из соответствующих публикаций [6, 14–17]. Данные исследований представляют показатели частоты летальных исходов вследствие основных и сопутствующих заболеваний и нежелательных явлений. У пациентов с АРАСНЕ < 10 — прогнозируемая летальность при абдоминальных инфекциях была 4,8%, а при АРАСНЕ 10–30 — от 30 до 56% [12, 14–17].

Выживаемость после наблюдения пациентов в исследовании. Данные по выживаемости после периода наблюдения были оценены с использованием вторичных источников. Так, данные по выживанию для пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями были сопоставлены с рекомендациями по лечению ОАИ Американского Хирургического Общества [19]. Основным источником информации, однако, служили исходные исследования, где пациенты были стратифицированы по прогностическими значимой шкале тяжести состояния АРАСНЕ II.

Структура модели. При построении «модели анализа решений» были использованы рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [20]. «Модель анализа решений» была основана на клинических исследованиях по лечению осложненных абдоминальных инфекций у пациентов, госпитализированных в стационар (не в отделения интенсивной терапии), а также данных из дополнительных источников.

Таблица 3. Источники данных для прогнозирования микробиологической эффективности терапии в связи с развитием осложненных абдоминальных инфекций

Возбудитель	Вероятность высеваания	Вероятность устойчивости	Источники
Эртапенем			
<i>Escherichia coli</i>	0,51	0,03	7,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,53	0	7,18
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,54	0,12	7,18
Цефтриаксон/метронидазол			
<i>Escherichia coli</i>	0,52	0,05	7,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,04	0,10	7,18
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,02	0	7,18
Ципрофлоксацин/метронидазол			
<i>Escherichia coli</i>	0,22	0,18	17,18
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,09	0,26	17,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06	0,24	17,18

Модель начинали с выбора антибиотика для лечения осложненной абдоминальной инфекции после хирургического вмешательства (рис. 1). Средством стартовой терапии был эртапенем (внутривенно в дозе 1 гр в сутки). Средствами сравнения были цефтриаксон и метронидазол (внутривенно или внутримышечно в дозе 1 гр в сутки и внутривенно или перорально 500 мг 3 раза в сутки, соответственно). Альтернативной схемой сравнения, соответственно рекомендациям по лечению исследуемой категории пациентов, было применение комбинации цiproфлоксацина (внутривенно 400 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (внутривенно 500 мг 4 раза в сутки). При неэффективности терапии в течение 4–14 дней пациентам могла потребоваться смена антибиотика на меропенем (в/в 1 гр каждые 8 ч). Пациенты, получающие антибиотики 2-й линии, были подвержены риску летального исхода из-за инфекции, а также повторному оперативному вмешательству. У пациентов с исходно положительным эффектом от лечения инфекционный процесс мог обостриться через 1–2 недели после окончания терапии, а также через 4–6 недель. Пациенты получали антибиотики парентерально в среднем диапазоне от 2 до 14 дней. Если терапия была неэффективна, а инфекционный процесс продолжался, то пациент получал антибактериальные препараты 2-го ряда, либо подвергался повторному оперативному вмешательству. При этом была смоделирована ситуация, когда больной получал меропенем в/в (1 гр каждые 8 ч) до купиро-

вания клинических и микробиологических признаков инфекции. Данные по альтернативным схемам лечения и эффективности терапии получали на основе отечественных и международных рекомендаций [2–5]. Также было учтено, что успех терапии каждым из рассматриваемых антибиотиков может изменяться со временем в связи с развитием резистентности.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях и вероятность каждого исхода. Все параметры для моделей и источники данных приведены в табл. 2–4.

АНАЛИЗ

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения. Если менее дорогостоящая стратегия была также и более эффективна, то это была «доминирующая» альтернатива. Если более дорогая альтернатива была более эффективна ($ЭФ_1 > ЭФ_2$) или дороже ($ПЗ^1 > ПЗ^2$), то был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER). Коэффициенты эффективности затрат (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения по величине затрат. Если менее дорогостоящая стратегия более эффективна, то она являлась «доминирующей», и коэффициент эффективности затрат не вычислялся. Если более дорогое лечение было более эффективным, то коэффициент эффек-

Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки лечения осложненных абдоминальных инфекций (ОАИ)

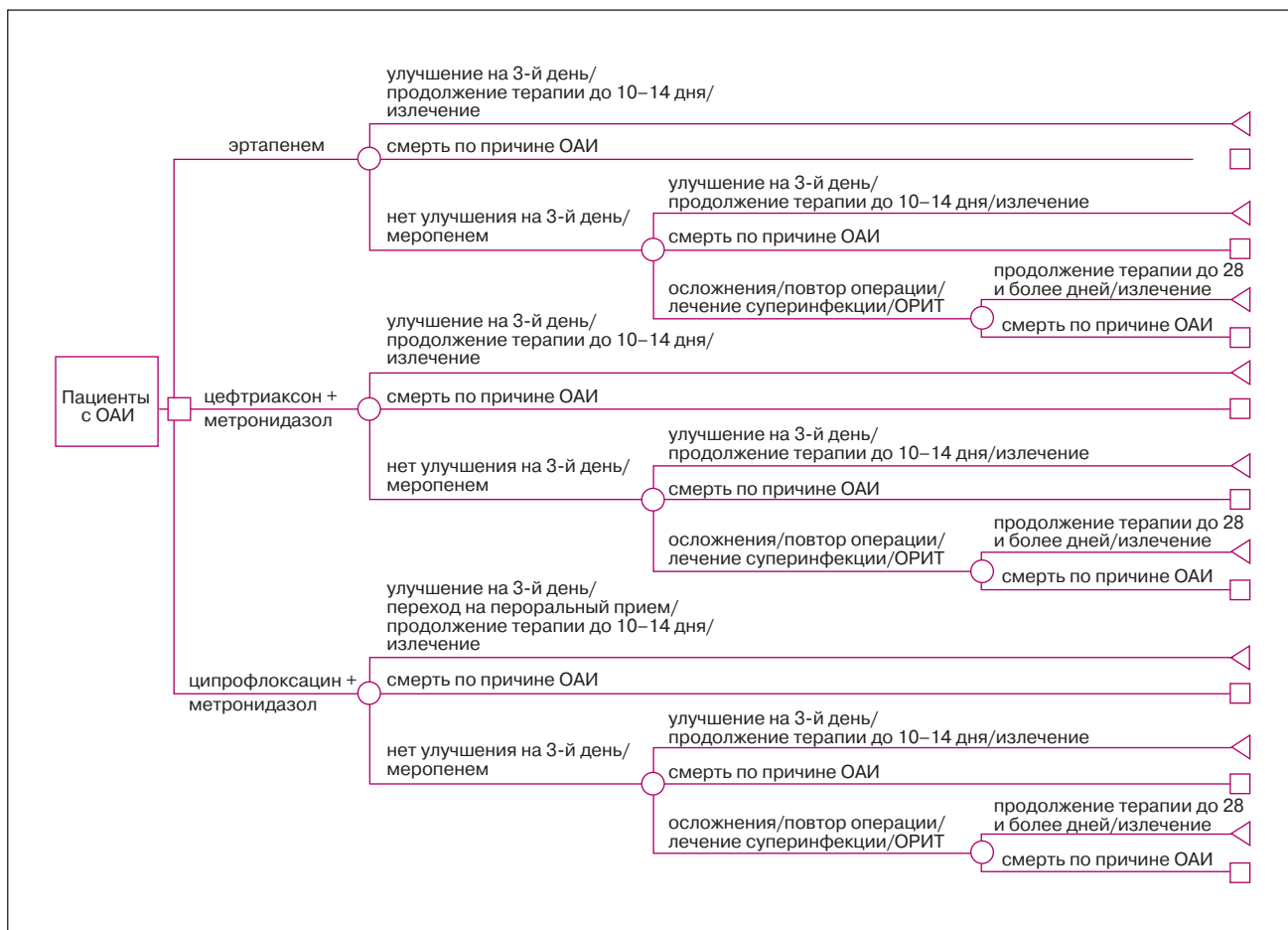


Таблица 4. Лечебно-диагностические процедуры при осложненных абдоминальных инфекциях (ОАИ)

Показатель	Значение (диапазон), руб. (*)	Средняя частота
Койко-день при ОАИ	3956	15
Консультации специалистов (клинического фармаколога, клинического микробиолога)	170	1
Компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости	2205	1
Лапароскопия диагностическая	1184	1
Микроскопия и посев отделяемого из очага	400	2
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	300	1
Уход за дренажем	150	5
Посев крови	400	2
Оперативное вмешательство	12 000	1

Примечание.

* — усредненные показатели Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе прайс-лист, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва.

тивности вычислялся как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности. Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Альтернативный сценарий. Был проведен 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 для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лечения, смертность, финансовые затраты. Это определялось изменением параметров по одному от 75 до 125% их ценностей; от полученного результата вычислялась рентабельность.

Общий период наблюдения в рамках исследований составил 8–10 недель. Были зарегистрированы следующие клинические исходы эффективности лечения осложненных абдоминальных инфекций: летальный исход, связанный с ОАИ; другой летальный исход, не связанный с ОАИ. Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп профилактики смоделирована в дереве решений.

Модель «восприимчивый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model). Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций были использованы результаты модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model) для развития антимикробной резистентности (то есть снижение чувствительности/эффективности с течением времени) для эртапенема и сравниваемых антибиотиков (цефтриаксон/метронидазол; цефтриаксон; ципрофлоксацин/метронидазол, эртапенем) [21]. Результат расчетов по модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый», который нас интересовал, — это помесечные изменения в чувствительности бактерий к антибиоти-

кам как функция от распределения предписанных антибиотиков (т.е. от выбора стратегии лечения), исходной резистентности ($1 - W_{t=0}$), естественной скорости отмирания бактерий под действием факторов защиты хозяина и скорости отмирания при лечении антибиотиками. Чем большая доля пациентов принимает определенный антибактериальный препарат, тем быстрее будет развиваться резистентность. 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 расчетам авторов данной модели, показатели скорости естественного отмирания бактерий и скорости отмирания при лечении антибиотиками не изменяются во времени и одинаковы для всех антибиотиков [21]. Учитывая этот факт, хотя он и обсуждаем для разных групп антибиотиков (к примеру, β -лактамы и фторхинолоны), нами была выбрана эта SIS-model.

Чувствительность с течением времени превращается в эффективность лечения по формуле:

$$p_{\text{success}_t} = \frac{w_t}{w_0} p_{\text{success}_0}, \text{ где}$$

p_{success_0} — доля зараженных пациентов, успешно вылеченных согласно клиническим критериям с помощью антибиотика 1 в момент времени $t = 0$ (исходная эффективность); p_{success_t} — доля зараженных пациентов, успешно вылеченных согласно клиническим критериям с помощью антибиотика 1 за t (1-й, 2-й...) месяц; w_t — чувствительность штаммов к антибиотикам в момент времени t [21].

Были последовательно проведены два вида анализа:

- 1) анализ базового сценария с учетом данных о резистентности;
- 2) анализ альтернативного сценария.

Рис. 2. Структура затрат в расчете на одного пациента

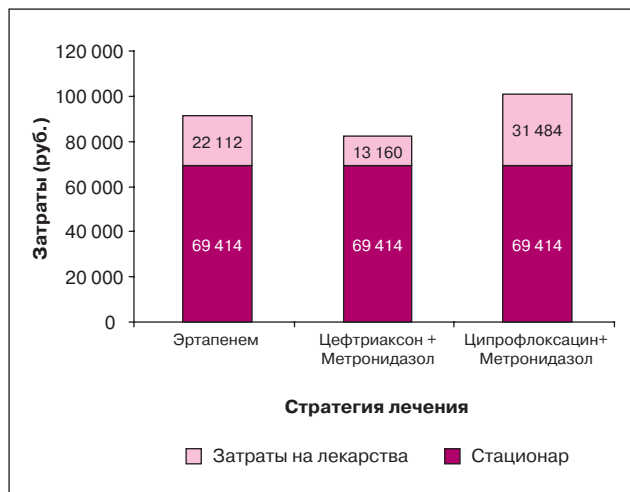


Рис. 3. Показатели эффективности лечения осложненных абдоминальных инфекций, в расчете на одного пациента (по итогам периода наблюдения)

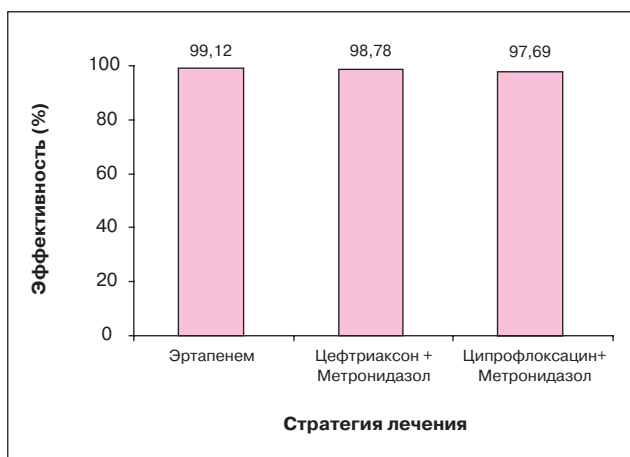
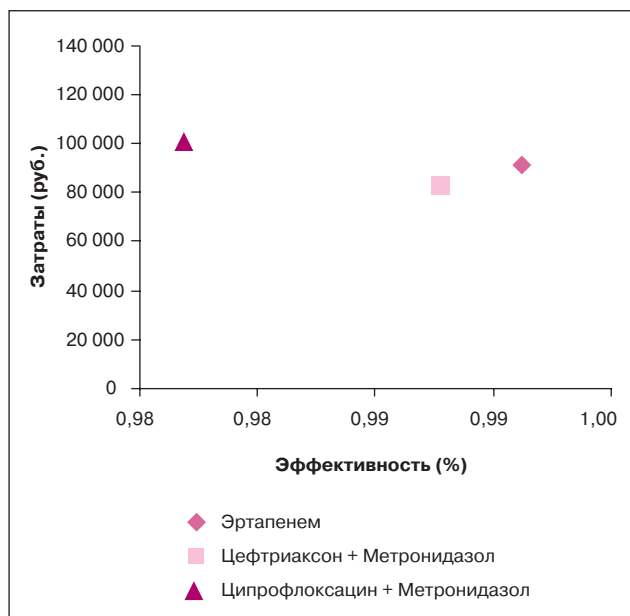


Рис. 4. Соотношение эффективности и затрат, в расчете на одного пациента



Безусловно, можно допустить, что исходные данные могут характеризоваться некоторыми неточностями. Чтобы учесть неточность при оценке, был проведен вероятностный анализ чувствительности для измерения неточности результатов по каждому сценарию модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый» [21].

Для начальной эффективности основного курса лечения и смертности было использовано бета-распределение. Для определения дозировки и длительности лечения, расходов на продолжительность пребывания в больнице и других медицинских ресурсов применяли треугольные распределения в связи с тем, что данных в литературе недостаточно. Каждый результат был представлен в виде точечной оценки с доверительным интервалом 2,5–97,5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной сценарий. На рис. 2 отражена предполагаемая стоимость лечения осложненных абдоминальных инфекций по каждой стратегии из расчета на одного пациента (рассчитывается с учетом вероятностей изменений состояния больного).

Суммарные затраты в случае стратегии лечения комбинации ципрофлоксацин + метронидазол были оценены как наиболее высокие (100 898 руб.) по сравнению с монотерапией эртапенемом (91 526 руб.) и комбинацией цефтриаксон + метронидазол (82 547 руб.) (см. рис. 2).

Структура затрат на стационар составляла большую часть от общих затрат, а именно от 68 до 84%. В прямые затраты на стационар были включены затраты на гостиничные услуги, консультации специалистов, анализы, обследования.

Затраты на лекарственные средства включали в себя затраты на эртапенем, цефтриаксон, ципрофлоксацин, меропенем и метронидазол. При этом прямые затраты на лекарства в случае стратегии лечения комбинацией ципрофлоксацин + метронидазол были в 2,3 раза больше, чем затраты на лекарства в случае стратегии лечения цефтриаксон + метронидазол и в 1,4 раза больше, чем затраты на лекарства в случае стратегии лечения монотерапии эртапенемом.

На рис. 3 отображены результаты по эффективности лечения осложненных абдоминальных инфекций в группах сравнения (в качестве показателя эффективности — излечение инфекций без осложнений).

Эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций можно считать сравнимой (учитывая погрешности вычислений), а именно для эртапенема — 99,1%; цефтриаксон + метронидазол — 98,7%; ципрофлоксацин + метронидазол — 97,7% (рис. 3).

Стратегия лечения осложненных абдоминальных инфекций эртапенемом доминировала над стратегией применения комбинации ципрофлоксацин + метронидазол (эффективнее и дешевле) (рис. 4). При сравнении стратегии применения эртапенема и цефтриаксон + метронидазол вывод неочевиден, так как стратегия применения эртапенема эффективнее, но и затратнее. Для более подробного сравнения был проведен инкрементальный анализ эффективности затрат (табл. 5).

При использовании стратегии с эртапенемом, коэффициент ICER был 2 639 591. Таким образом, чтобы вылечить дополнительно 1 больного с применением эртапенема, потребуется потратить указанную сумму (при расчете затрат на 100 человек).

Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения были

Таблица 5. Эффективность затрат при лечении осложненных абдоминальных инфекций в режимах: эртапенем или цефтриаксон + метронидазол

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	Icer (1 дополнительно вылеченный пациент)
Цефтриаксон + метронидазол	82 574	–	0,9878	–	–
Эртапенем	91 526	8 953	0,9912	0,0034	2 639 591

использованы результаты модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model). Наиболее частыми возбудителями осложненных абдоминальных инфекций являются *E. coli* (в диапазоне от 22 до 51%), *K. pneumoniae* (6–53%) и *B. fragilis* (2–54%) (табл. 3). Вероятность устойчивости в диапазоне от 3 до 26% в зависимости от возбудителя.

Чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значимо дольше, чем к комбинациям цефтриаксона и метронидазола (рис. 5), а также дольше, чем к комбинации цiproфлоксацина и метронидазола (рис. 6). При этом прослеживается прямая зависимость между сохранением чувствительности и эффективностью лечения абдоминальных инфекций. Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность в процентном соотношении выше, чем клиническая эффективность. Исходные параметры для модели SIS при лечении ОАИ приведены в табл. 6 и 7 [13].

Альтернативный сценарий. Был рассмотрен случай, когда стоимость лечения (в сутки) эртапенемом, комбинацией цефтриаксон + метронидазол или цiproфлоксацин + метронидазол была одинакова и приравнена к стоимости терапии цефтриаксон + метронидазол как наиболее низкой (табл. 8, 9).

Стратегия применения эртапенема доминировала над стратегией применения комбинаций цефтриаксон + метронидазол или цiproфлоксацин + метронидазол.

Анализ чувствительности. Эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности препарата (табл. 10). Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на эртапенем, даже при отклонении ± 25% не оказывает столь существенного влияния на результаты модели. Односторонний анализ также показал, что при отклонении параметров результаты и выводы, полученные в ходе основного сценария, сохраняются.

Обсуждение полученных данных. Осложненные абдоминальные инфекции — актуальная проблема для врача-хирурга. Антибактериальная терапия ОАИ — ключевой момент лечения. Выбор антибактериальных средств должен опираться на четыре критерия. Во-первых, лекарство должно быть качественным.

Рис. 5. Динамика изменений уровня резистентности при осложненных абдоминальных инфекциях при сравнении эртапенема и комбинации цефтриаксон + метронидазол

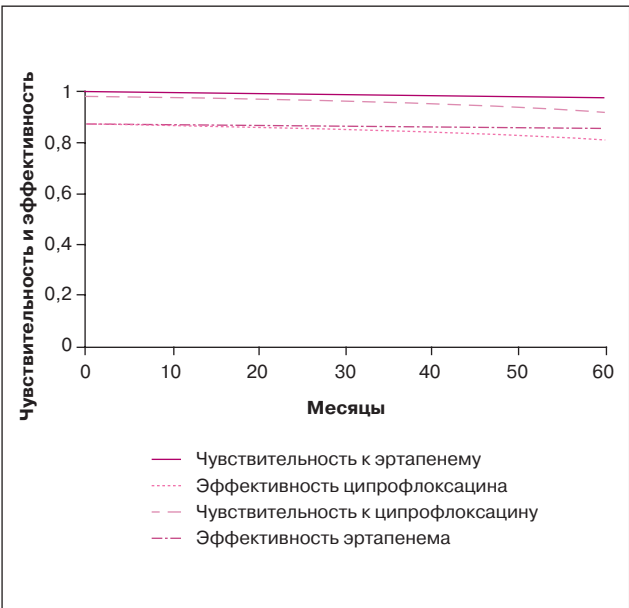


Рис. 6. Динамика изменений уровня резистентности при осложненных абдоминальных инфекциях при сравнении эртапенема и цiproфлоксацина + метронидазола

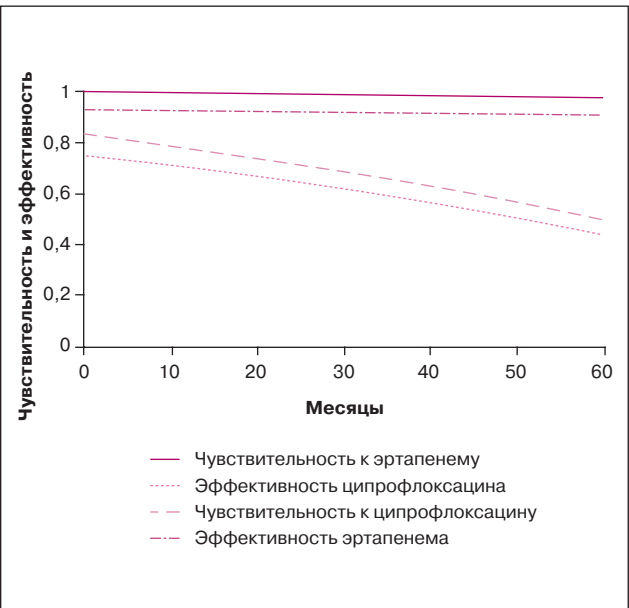


Таблица 6. Параметры для модели SIS при лечении осложненных абдоминальных инфекций эртапенемом или цефтриаксон метронидазол

Стратегия	<i>h</i>	<i>r</i>	<i>p₀</i>	<i>1 – w₀</i>
Эртапенем	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	1 – (0,979/0,984)
Цефтриаксон + метронидазол	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	1 – (0,967/0,984)

Таблица 7. Параметры для модели SIS при лечении осложненных абдоминальных инфекций эртапенемом или ципрофлоксацин + метронидазол

Стратегия	<i>h</i>	<i>r</i>	<i>p₀</i>	<i>1 – w₀</i>
Эртапенем	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	1 – (0,979/0,984)
Цефтриаксон + метронидазол	0,137	0,103	0,75 (0,71; 0,79)	1 – (0,825/0,984)

Таблица 8. Эффективность затрат при лечении осложненных абдоминальных инфекций — эртапенем или цефтриаксон + метронидазол

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	ICer (1 дополнительно вылеченный пациент)
Цефтриаксон + метронидазол	82 574	–	0,9878	–	–
Эртапенем	82 170	-404	0,9912	0,0034	Эртапенем доминировал

Таблица 9. Эффективность затрат при лечении осложненных абдоминальных инфекций — эртапенем или ципрофлоксацин + метронидазол

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	ICer (1 дополнительно вылеченный пациент)
Цефтриаксон + метронидазол	93 723	–	0,98	–	–
Эртапенем	82 170	-11 553	0,99	0,01	Эртапенем доминирует

Таблица 10. Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения эртапенема

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./1 дополнительно вылеченный пациент)	ICER для отклонения в большую сторону (руб./1 дополнительно вылеченный пациент)	Величина отклонения ICER
Эффективность эртапенема	0,93	0,88	0,976	Доминировал цефалоспорин	885 739	
Эффективность цефтриаксона	0,93	0,88	0,976	1 524 992	3 754 444	2 229 452
Стоимость эртапенема	1 816	1 362	2 270	1 370 699	3 908 484	2 537 785

Примечание.
* — значения эффективности вычислялись как отклонения ± 5% от значений модели.
Стоимость эртапенема отклонялась ± 25% от значения модели.

Во-вторых, соответствовать этиологической структуре выделяемых возбудителей и быть высокоэффективным. В-третьих, иметь высокий профиль безопасности. И, наконец, иметь удовлетворительные фармакоэкономические показатели.

Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинико-экономическое исследование использования эртапенема для лечения осложненных абдоминальных инфекций. Была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения, с учетом таких показателей, как эффективность лечения и вероятность связанной с инфекциями смертей (атрибутивная летальность). Критериями эффективности терапии бактериальных инфекций были также предупреждение развития осложнений, приведших к оперативному вмешательству, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (или развитию суперинфекции) и предупреждение развития приобретенной бактериальной резистентности. После проведенного систематического анализа литературы была предложена модель исследования [6, 14–17]. В качестве стартовой терапии после хирургического вмешательства был выбран эртапенем. Средствами сравнения были цефтриаксон и метронидазол или комбинация цiproфлоксацина и метронидазола. При неэффективности терапии в течение 4–14 дней — меропенем. Пациенты, получающие антибиотики 2-й линии, были подвержены риску летального исхода из-за инфекционного процесса, а также повторному оперативному вмешательству в связи с текущим инфекционным процессом. Также было учтено, что успех терапии каждым из рассматриваемых антибиотиков может изменяться со временем в связи с развитием резистентности.

Для выявления наиболее значимых показателей, был проведен альтернативный сценарий, в котором стоимость препаратов стартовой терапии (в сутки) была равноценной. При этом, за основу была взята минимальная стоимость — по цефтриаксону. Чтобы оценить степень неточности результатов, был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности.

Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций были использованы результаты модели «Восприимчивый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model) для эртапенема и сравниваемых антибиотиков (цефтриаксон/метронидазол; цефтриаксон; цiproфлоксацин/метронидазол; эртапенем) [21]. Наибольшие сложности представляло проведение именно этого раздела исследования, так как российские данные по структуре внебольничных возбудителей осложненных абдоминальных инфекций отличаются низкой степенью доказательности (некоторые авторы считают, что их вообще нет). В связи с этим, в анализ были взяты зарубежные данные. Так, наиболее частыми возбудителями абдоминальных инфекций считали *E. coli* (в диапазоне от 22 до 51%), *K. pneumoniae* (6–53%) и *B. fragilis* (2–54%) [6, 14–17]. Вероятность резистентности была в диапазоне от 3 до 26% в зависимости от возбудителя [19]. Необходимо также указать, что принятая нами SIS-model достаточно обоснована для анализа цефтриаксона и эртапенема (бета-лактамов антибиотиков) и спорна для метронидазола и цiproфлоксацина, учитывая разные механизмы формирования у микроорганизмов приобретенной резистентности.

В результате, при анализе модели фармакоэкономической целесообразности лечения осложненных абдоминальных инфекций было показано, что структура затрат на стационар составляла большую часть от общих затрат — от 68 до 84%. Затраты при лечении комбинацией цiproфлоксацин + метронидазол были больше (100 898 руб.), чем при монотерапии эртапенемом (91 526 руб.) или комбинацией цефтриаксон + метронидазол (82 547 руб.). При оценке эффективности лечения было показано, что все стратегии сравнимы, и эффективность находилась в пределах от 97 до 99%, хотя тактика применения эртапенема все же была более эффективна (99,1%). При анализе эффективности затрат, стратегия применения эртапенема доминировала над стратегией применения комбинации цiproфлоксацин + метронидазол (эффективнее и дешевле).

Результаты дополняются более благоприятными показателями и при анализе SIS модели — чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значимо дольше, чем к комбинации цiproфлоксацина и метронидазола (в течение 60 месяцев). Так как применение эртапенема было эффективнее, но и затратнее, чем применение комбинации цефтриаксон + метронидазол, был проведен инкрементальный анализ эффективности затрат (ICER). При этом, коэффициент ICER был 2639591, то есть, чтобы вылечить дополнительно 1 больного стратегией «эртапенем», потребуется потратить указанную сумму.

При анализе SIS модели было показано, что чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значимо дольше, чем к комбинации цефтриаксон и метронидазол (в течение 60 мес). Данный показатель может оправдать целесообразность применения эртапенема вместо комбинации цефтриаксон + метронидазол при лечении ОАИ. При этом дополнительным преимуществом эртапенема является тот факт, что применение препарата не приводит к селекции резистентности *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий [22].

При анализе альтернативного сценария, когда стоимость лечения (в сутки) эртапенемом, комбинацией цефтриаксон + метронидазол или цiproфлоксацин + метронидазол была одинакова и приравнена к стоимости терапии цефтриаксон + метронидазол как наиболее низкой, было показано, что стратегия применения эртапенема доминировала над стратегиями применения комбинаций цефтриаксон + метронидазол или цiproфлоксацин + метронидазол. Односторонний анализ чувствительности таких показателей как эффективность и стоимость препаратов показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности препарата. Односторонний анализ свидетельствует о том, что при отклонении параметров результаты и выводы, полученные в ходе основного сценария, сохраняются.

Настоящие выводы основаны на «определенных предположениях» и на результатах анализа чувствительности. Конечно, результаты авторов не могут считаться окончательными, но, несомненно, могут служить как маркерами, отражающими современное состояние затрат на лечение осложненных абдоминальных инфекций в РФ, так и инструментом для разработки дизайна последующих исследований. Необходимость проведения подобных исследований обусловлена клинико-микробиологической ситуацией, сложившейся в РФ. Например, данные об уровне резистентности

и частоте выделения возбудителей при внебольничных осложненных абдоминальных инфекциях практически отсутствуют, а то, что есть, далеко не всегда не соответствует принципам доказательной медицины. Авторы исследования понимают, что изложенный материал не является окончательным инструментом для принятия решений по данной проблеме и с готовностью рассмотрят конструктивные замечания и пожелания. Необходимо также с клинко-экономических позиций определить место при лечении осложненных абдоминальных инфекций таких антибиотиков, как ампициллин/сульбактам, моксифлоксацин, пиперацillin/тазобактам, тикарциллин/клавуланат.

ВЫВОДЫ

При осложненных абдоминальных инфекциях, таких как вторичный перитонит, а также первичный перитонит; послеоперационный перитонит; инфицированные формы панкреонекроза, панкреатогенный абсцесс; третичный перитонит, когда основными возбудителями являются *E. coli*, *K. pneumoniae* и *B. fragilis*, с клинко-экономических позиций целесообразнее начинать лечение с эртапенема.

С фармакоэкономических позиций менее целесообразно начинать лечение с комбинации цефтриаксон + метронидазол или комбинации ципрофлоксацин + метронидазол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хирургические инфекции. Руководство для врачей / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. СПб.: Питер. 2003. 864 с.
2. Шляпников С.А. Сепсис. В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / Ред. В.П. Яковлев, С.В. Яковлев. М.: Литера. 2003. С. 435–442.
3. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M. et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-ninth edition). USA. 2009.
4. Pacelli P., Doglietto G., Alfieri S. et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients // Arch Surg. 1996. № 131. P. 641–645.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ. 2007. 464 с.
6. Navarro N.S., Campos M.I., Alvarado R. et al. Ertapenem vs ceftriaxone and metronidazole as treatment for complicated intra-abdominal infections // Int J Sur. 2005. № 4. P. 25–34.
7. Jansen J.P., Kumar R., Carmeli Y. Cost-Effectiveness Evaluation of Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections Accounting for Antibiotic Resistance // Value in Health. 2009. V. 12, № 2. P. 234–244.
8. Клинко-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед. 2004. 404 с.
9. Планирование и проведение клинческих исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. М.: Общество клинческих исследователей. 2000. 579 с.
10. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинко-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001–2002. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 мая 2002 года № 163.
11. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». 2009 (www.pharmindex.ru).
12. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J. et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections // Clin Infect Dis. 2003. 37 (8). P. 997–1005.
13. Белобородов В.П. Антибактериальная терапия абдоминальных инфекций // Consilium medicum (Хирургия). 2005. 7 (1).
14. Cohn S.M., Lipsett P.A., Buchman T.G. et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections // Ann Surg. 2000. № 2. P. 254–262.
15. Namias N., Solomkin J., Jensen E.H. et al. Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety and tolerability of intravenous ertapenem vs piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults // Surg Infect (Larchmt). 2007. 8 (1). P. 15–28.
16. Falagas M.E., Peppas G., Makris G.C. et al. Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections. Aliment Pharmacol Ther. 2008. 27. P. 919–931.
17. Paladino J.A., Gilliland-Johnson K.K., Adelman M.H., Cohn S.M. Pharmacoeconomics of ciprofloxacin plus metronidazole vs. piperacillin-tazobactam for complicated intra-abdominal infections // Sur Infect. 2008. 9 (3). P. 325–333.
18. Baquero F., Hsueh P.R., Paterson D.L. et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) // Surg Infect (Larchmt). 2009. 10 (2). P. 99–104.
19. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B. et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. Surg Infect (Larchmt). 2002. 3 (3). P. 175–233.
20. 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. P. 9–17.
21. Laxminarayan R., Brown G.M. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use // J Environ Econ Manage. 2001. 42. P. 183–206.
22. 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). P. 237–256.