

Фармакоэкономическая оценка применения препарата цефтолозан + тазобактам при лечении осложнённых нозокомиальных интраабдоминальных инфекций

Дьяков И.Н.¹, Зырянов С.К.², Хачатрян Н.Н.³

¹ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

² — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

Аннотация. Цель. Провести оценку фармакоэкономической эффективности применения препарата цефтолозан+тазобактам (Зербакса®) по сравнению с рутинной практикой антибактериальной терапии осложнённых интраабдоминальных инфекций (оИАИ) и препаратом цефтазидим+авибактам (Завицефта®). Материалы и методы. Авторами были рассчитаны прямые медицинские затраты, ассоциированные с антибактериальной терапией пациентов с оИАИ, на основе марковского моделирования на горизонт исследования длительностью в 1 курс терапии пациента с оИАИ для анализа «затраты-эффективность» и 3 года для анализа «влияния на бюджет». Был проведён сравнительный анализ «затраты-эффективность» с учётом данных по чувствительности более чем 40 тыс. клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ за 1997-2016 гг. в общей популяции пациентов согласно данным программы мониторинга антибиотикорезистентности, проводящегося в РФ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (AMRmap), а также с учётом ожидаемой частоты чувствительности к цефтолозану+тазобактаму, исходя из распространённости продуцентов метало-β-лактамаз (далее-MBL) в РФ. В ходе анализа «влияния на бюджет» было выполнено моделирование экономического влияния внедрения на рынок препарата цефтолозан+тазобактам (Зербакса®) по сравнению с действующей практикой антибактериальной терапии оИАИ. Результаты. Применение препарата цефтолозан+тазобактам в качестве стартовой терапии в общей популяции пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, позволяет снизить прямые медицинские затраты на 1 законченный случай терапии пациента с оИАИ в сравнении с применением в начальной терапии меропенема — на 37 009 руб. (14,1 %), цефтазидим+авибактама — 30 987 руб. (12,1 %). Применение препарата цефтолозан+тазобактам позволит добиться снижения стоимости года сохранённой жизни (коэффициента «затраты-эффективность») в сравнении с цефтазидим+авибактам на 16 %, меропенемом — на 28 %. Применение препарата цефтолозан+тазобактам с достижением доли рынка 12 % в течение трёх лет позволяет снизить нагрузку на бюджет в сравнении с текущей практикой на 291 511 151 руб. (в среднем 1,3 %) за 3 года. Данная экономия позволит дополнительно обеспечить терапией цефтолозан+тазобактамом 1 296 человек в течение 3 лет. Применение препарата цефтолозан+тазобактама приводит к увеличению выживаемости у пациентов с оИАИ в сравнении с цефепимом на 2,98 %, цефтазидимом — на 3,96 %, цефтазидим+авибактамом — на 1,79 %, меропенемом — на 7,71 %. При этом число сохранённых лет жизни в пересчёте на 1 000 человек возрастает в сравнении с цефепимом на 699 лет, цефтазидимом — на 931, цефтазидим + авибактамом — на 421, меропенемом — на 1 811. Стоимость курса эмпирической лекарственной терапии (3 дня) без чувствительности составляет: 55 432 руб. для препарата цефтолозан+тазобактама, что на 17 801 руб. дешевле по сравнению с терапией ЛП цефтазидим+авибактамом, и на 41 563 руб., на 48 444 руб., и на 52 775 руб. дороже по сравнению с эмпирической терапией меропенемом, цефепимом и цефтазидимом соответственно. Заключение. Схема цефтолозан+тазобактам (Зербакса®) при лечении оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, предпочтительна с точки зрения фармакоэкономического анализа по сравнению с препаратами, используемыми в рутинной практике при лечении оИАИ в России, ввиду более высокой эффективности и меньших ассоциированных прямых медицинских затрат, в том числе по сравнению с препаратом класса новых ингибиторов β-лактамаз/β-лактамаз — цефтазидим + авибактам.

Ключевые слова: фармакоэкономика; осложнённые интраабдоминальные инфекции; анализ «затраты-эффективность»; анализ «влияния на бюджет»; цефтолозан+тазобактам; цефтазидим+авибактам

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К., Хачатрян Н.Н. Фармакоэкономическая оценка применения препарата цефтолозан + тазобактам при лечении осложнённых нозокомиальных интраабдоминальных инфекций // Качественная клиническая практика. — 2019. — №2. — С.55—68. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10073.

Pharmacoeconomic evaluation of the ceftolosan + tazobactam in the treatment of complicated nosocomial intraabdominal infections

Dyakov IN¹, Zyryanov SK², Khachatryan NN³

¹ — Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

² — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

³ — Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Abstract. Objective. To perform the pharmacoeconomic analysis of ceftolosan + tazobactam (Zerbaxa®) compared with the routine practice of antibacterial therapy of complicated intra-abdominal infections (cIAI) and ceftazidime + avibactam (Zavicefta®). **Methods.** The direct medical costs associated with antibacterial therapy of patients with cIAI were calculated using the Markov model. The study horizon of cost-effectiveness analysis was 1 course of patient with cIAI therapy and 3 years for the budget impact analysis. A comparative cost-effectiveness analysis was based on the monitoring program of antibiotic resistance, held in the Russian Institute of antimicrobial chemotherapy, the Interregional Association for clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy (AMRmap) and expected frequency sensitivity to ceftolosan + tazobactam, based on the prevalence of producers of metal- β -lactamase (hereinafter MBL) in Russia. The analyzing data considered the sensitivity of more than 40 thousand clinical isolates of microorganisms in 52 cities of the Russian Federation for 1997-2016 in the general population of patients. In the budget impact analysis was evaluated the economic impact of the market introduction of the ceftolosan + tazobactam (Zerbaxa®) compared with the current practice of antibiotic therapy of cIAI. **Results.** Using ceftolosan + tazobactam as initial therapy in the general population of patients with cIAI, caused by *P. aeruginosa*, reduced direct medical costs of 1 completed case of cIAI treatment in comparison with the initial therapy of meropenem by 37 009 RUB (14,1 %), ceftazidime+avibactam — RUB 30 987 (12,1 %). Ceftolosan + tazobactam reduced the cost of life years gained (the coefficient of cost-effectiveness) in comparison with ceftazidime + avibactam by 16 %, meropenem — 28 %. Achieving over three years 12 % rate of the market ceftolosan + tazobactam will reduce the budget impact compared to current practice 291 511 151 RUB (average 1.3 %) for 3 years. This saving will further provide therapy ceftolosan + tazobactam 1296 people for 3 years. The administration ceftolosan + tazobactam led to increasing survival in patients with cIAI compared with cefepime — by 2.98 %, ceftazidime — 3.96 %, ceftazidime + avibactam — 1,79 %, meropenem — 7.71 %. The amount of life years gained in terms of 1,000 people increased in comparison with cefepime — on 699 years, ceftazidim — 931, ceftazidime+avibactam — 421, meropenem — 1811. The cost of the empirical drug course (3 days) without sensitivity was: 55 432 RUB for ceftolosan + tazobactam, which is cheaper than therapy ceftazidime+avibactam for 17 801 RUB, and more expensive for 41 563 RUB, 48 444 and 52 775 RUB compared to empirical therapy with meropenem, cefepime and ceftazidime respectively. **Conclusion.** Ceftolosan + tazobactam (Zerbaxa®) in the treatment of cIAI caused by *P. aeruginosa*, is dominant option in comparison with the drugs used in routine practice in the treatment of cIAI in Russia and the drug of a new class of inhibitors of β -lactam/ β -lactamase — ceftazidime+avibactam, due to higher efficiency and lower associated direct medical costs.

Keyword: pharmacoeconomics; complicated intraabdominal infections; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis; ceftolosan + tazobactam; ceftazidime+avibactam

For citations:

Dyakov IN, Zyryanov SK, Khachatryan NN. Pharmacoeconomic evaluation of the ceftolosan + tazobactam in the treatment of complicated nosocomial intraabdominal infections. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:55—68. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10073.

Введение

Осложненные интраабдоминальные инфекции являются основной причиной госпитализации в хирургические отделения, характеризуются высоким уровнем летальности, большим количеством послеоперационных осложнений и огромными экономическими затратами. Данные инфекции ассоциируются с большой вероятностью развития сепсиса, занимают второе место в этиологической структуре сепсиса, уступая по частоте лишь лёгочной инфекции [14, 18].

Антибактериальная терапия является одним из основных компонентов лечения больных с осложнёнными формами интраабдоминальной инфекции [2—4, 22, 31]. Клинические исследования показали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности применения цефтолозана+тазобакта-

ма для лечения оИАИ [14, 24, 25]. Наиболее частыми возбудителями интраабдоминальных инфекций являются грамотрицательные микроорганизмы, такие как *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* [14, 19]. Для терапии таких инфекций, как правило, назначаются β -лактамы антибиотиков, однако к ним грамотрицательные микроорганизмы часто развивают устойчивость путём выработки различных β -лактамаз, способных гидролизовать β -лактамоное кольцо [8, 13, 23].

В последние годы количество микроорганизмов, устойчивых к проводимой в настоящее время антибиотикотерапии, постоянно возрастает, что создаёт серьёзные угрозы здоровью пациентов, мешает повысить эффективность оказания медицинской помощи и увеличивает вероятность развития антимикробной резистентности (АМР). АМР является общепризнанной глобальной проблемой для врачебного сообще-

ства. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует предоставить стационарам возможность иметь различные опции для антибиотикотерапии, но использовать антибиотики нового поколения рационально во избежание развития АМР [46]. Кроме того, устойчивые к антибиотикам бактериальные инфекции ассоциированы со значительным финансовым бременем и ограниченными терапевтическими возможностями. В связи с этим необходимо внедрение в практику новых антибиотиков, позволяющих преодолеть лекарственную устойчивость патогенов [11].

В последние годы для борьбы с резистентными грамотрицательными патогенами были разработаны новые антибиотики, представляющие собой комбинацию β -лактама+ингибитор β -лактамаз [10]. Одним из них является препарат цефтолозан+тазобактам. Цефтолозан представляет собой новый цефалоспорин с повышенной активностью против *P. aeruginosa* [21], а тазобактам является традиционным ингибитором β -лактамаз, который играет важную роль в сохранении активности цефтолозана. Цефтолозан+тазобактам показал высокую эффективность против энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, и *P. aeruginosa*, обладающей множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью [7]. Другой препарат этого класса — цефтазидим + авибактам. Цефтазидим является цефалоспорином третьего поколения, а авибактам — не- β -лактамным ингибитором β -лактамаз, проявляющим сильную активность *in vitro* против β -лактамаз [9, 20, 24].

Цефтолозан+тазобактам был разработан для лечения инфекций, вызванных бактериями, которые ВОЗ определила как крайне приоритетную группу, а именно бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Такие бактерии представляют серьёзную опасность для пациентов больниц и лечебно-реабилитационных центров и в том числе для пациентов на лечении с использованием медицинских устройств, таких как аппараты для искусственной вентиляции лёгких и венозные катетеры [46]. В эту группу входят *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* и *Proteus*). Кроме того, согласно глобальной стратегии ВОЗ по предотвращению АМР [47], применение цефтолозана+тазобактама на рынке позволит снизить нагрузку на карбапенемы во избежание дальнейшего развития АМР [48]. При применении цефтолозана+тазобактама вероятность развития к нему резистентности существенно ниже, чем для других антисинегнойных антибиотиков [41]. Карбапенемы относятся к β -лактамным антибиотикам и обладают высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий и часто назначаются в качестве первой линии терапии [15]. Однако по оценке отечественных экспертов чувствительность *P. aeruginosa* к цефтолозан+тазобактаму в российской популяции достигнет

70 %, тогда как по данным карты антибиотикорезистентности за 2015-2018 гг. чувствительность карбапенемов не превышает 39 %, а цефалоспоринов — 55 %, что говорит о недостаточной эффективности карбапенемов в отношении *P. aeruginosa* [34, 35].

Информационный поиск выявил отсутствие фармакоэкономической оценки новых антибиотиков в комбинации β -лактама/ингибитор β -лактамаз — цефтолозан+тазобактама и цефтазидим+авибактама, в частности при терапии оИАИ. Учитывая значительные дополнительные расходы, ассоциированные с неудачной стартовой проводимой терапией, удлинение сроков госпитализации, потребность в дополнительных хирургических вмешательствах, представляется актуальным проведение сравнительного фармакоэкономического анализа описанных выше препаратов.

Материалы и методы

Целевая группа пациентов, которым показано назначение препарата цефтолозан+тазобактам в комбинации с метронидазолом — пациенты в возрасте 18 лет и старше при лечении осложнённых интраабдоминальных инфекций (ОИАИ), вызванных грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellates* и *Streptococcus salivarius*.

ОИАИ ассоциированы с повышенным потреблением ресурсов системы здравоохранения и дополнительными затратами. Дополнительные расходы связаны с неэффективностью проводимой терапии и включают удлинение сроков госпитализации, потребность в дополнительных хирургических вмешательствах, обследованиях [6]. Целью данной работы было получение данных о фармакоэкономической эффективности антибактериальных препаратов в отношении оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*.

Проводимый анализ включал анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности полученных результатов и анализ «затраты-эффективность». Анализ «влияния на бюджет» проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» [1]. Горизонт анализа «влияния на бюджет» составил 3 года. Влияние на бюджет оценивалось для каждого года отдельно.

В качестве целевой была выбрана общая популяция пациентов старше 18 лет с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*. Оценочная ежегодная частота нозокомиальных инфекций в России составляет 2 300 000 случаев [28], из которых оИАИ насчитывают 10,5 % или 241 500 случаев [29]. Согласно данным опубликованного в 2017 г. исследования МАРАФОН [25] доля изолятов *P. aeruginosa* среди всех бактериальных возбудите-

лей нозокомиальных инфекций, выделенных в рамках исследования, составила 18,2 % [25]. Ввиду недостатка информации о возрастном распределении пациентов с оИАИ было принято допущение о 79 % пациентов старше 18 лет с оИАИ согласно экстраполяции данных Росстата на 1 января 2019 года. Таким образом, можно ожидать порядка 33 578 случаев оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*. При расчётах было сделано допущение, что размер целевой популяции остаётся постоянным в рамках горизонта исследования.

В качестве препаратов сравнения использовали: цефтазидим+авибактам, а также антибиотики, применяемые в рутинной практике при лечении оИАИ в России: цефепим, цефтазидим, меропенем. Выбор данных препаратов обоснован клиническими рекомендациями Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям «Абдоминальные инфекции и сепсис», доступностью лекарственных препаратов в перечне ЖНВЛП, данными по чувствительности *P. aeruginosa*, а также экспертным мнением авторов фармакоэкономического исследования.

Доли пациентов, получающих перечисленные выше антибиотические препараты для терапии оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, были рассчитаны на основе данных о продажах антибиотиков соответствующих МНН в упаковках по данным тендерной статистики системы IMS за 2018 г. Число пациенто-дней, обеспечиваемых закупленным объёмом препаратов, рассчитывали исходя из установленной суточной дозы препарата в день (DDD, defined daily dose) согласно рекомендациям ВОЗ (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02&showdescription=yes). Ориентируясь на этот параметр, рассчитывали число пациентов, обеспечиваемых закупленными препаратами исходя из допущения о средней продолжительности лечения антибиотиком 12 дней. Рассчитанное число и доли пациентов, получающих анализируемые антибиотические препараты для терапии оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, в рамках Программы государственных гарантий приведены в табл. 1.

Таблица 1

Рассчитанное число и доли пациентов, получающих анализируемые антибиотические препараты для терапии оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, в рамках Программы государственных гарантий

Лекарственный препарат	Количество пациентов	Доли в %
Цефепим	83 798	37,3
Цефтазидим	57 140	25,4
Меропенем	83 948	37,3
Цефтазидим+авибактам	0*	0
Цефтолозан+тазобактам	0*	0
Всего пациентов:	224 885	100

Примечание: * — на момент проведения исследования не включены в ППГ.

В табл. 2 приведено ожидаемое распределение долей пациентов после предположительного включения препаратов цефтолозан+тазобактам и цефтазидим+авибактам в перечень ЖНВЛП, основанное на данных маркетингового плана, представленного компанией «МСД Фармасьютикалс».

Таблица 2

Ожидаемое распределение долей пациентов после предположительного включения препаратов цефтолозан+тазобактам и цефтазидим+авибактам в перечень ЖНВЛП, %

	Доли пациентов в 2019 г.	Доли пациентов в 2020 г.	Доли пациентов в 2021 г.	Доли пациентов в 2022 г.
Цефепим	37,3	37	37	37
Цефтазидим	25,4	25	25	25
Меропенем	37,3	32	27	21
Цефтазидим+авибактам	0	1	3	5
Цефтолозан+тазобактам	0	5	8	12
Всего:	100	100	100	100

В качестве источника данных о чувствительности антибиотиков использовали данные AMRmap, которая содержит информацию об антибиотико-чувствительности более чем 40 тыс. клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ за 1997-2016 гг. [34]. На момент проведения исследования AMRmap были доступны данные о чувствительности для всех препаратов, кроме цефтолозан+тазобактама, поскольку исследование чувствительности к данному препарату проводится в настоящее время. С другой стороны, чувствительность к цефтолозану+тазобактаму на основании зарубежных данных не представляется релевантной вследствие различной встречаемости механизмов резистентности *P. aeruginosa*, включая уровень MBL, за рубежом и в РФ. Именно поэтому для оценки локальной чувствительности *P. aeruginosa* к цефтолозану+тазобактаму были учтены данные из публикации Склееновой Е.Ю. [35].

Цефтолозан преодолевает большинство механизмов устойчивости *P. aeruginosa* к β-лактамам антибиотикам, за исключением MBL [9, 32, 41]. Исходя из распространённости MBL в РФ 29,2 % в 2015 г. [35], ожидаемая частота чувствительности к цефтолозан+тазобактаму была оценена экспертами и составила около 70 % [35], тогда как по данным карты антибиотикорезистентности за 2015-2018 гг. чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам не превышает 39 %, а к цефалоспорином — 55 % [34, 35].

Чувствительность *P. aeruginosa* к препаратам сравнения дополнительно приведена в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительная чувствительность штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам для лечения оИАИ

Лекарственный препарат	Чувствительность	Источник
Цефтолозан+тазобактам	70,00 %	Склеенова Е.Ю. [35]
Цефепим	55,34 % (95 % ДИ: 45,72-64,58)	Кузьменков А.Ю. [34] http://map.antibiotic.ru/?id=NdGok27nV59nV23
Цефтазидим	50,49 % (95 % ДИ: 40,99-59,95)	Кузьменков А.Ю. [34] http://map.antibiotic.ru/?id=vVVJm07Ki58Ki23
Цефтазидим+авибактам	61,17 % (95 % ДИ: 51,51-70,01)	Кузьменков А.Ю. [34] http://map.antibiotic.ru/?id=9JcfW08ZJ49ZJ21
Меропенем	32,04 % (95 % ДИ: 23,81-41,56)	Кузьменков А.Ю. [34] http://map.antibiotic.ru/?id=pNYtX265O475O23

Таблица 4

Сравнительная эффективность терапии оИАИ при успешной и неуспешной начальной антибиотикотерапии

Показатель	Успешная начальная антибиотикотерапия	Неуспешная начальная антибиотикотерапия	Источник
Смертность	6,3 %	26,6 %	Carmeli, 1999 [36]
Длительность антибиотикотерапии (дней)	4,8	10,4	Edelsberg, 2008 [26]
Длительность начальной антибиотикотерапии (дней)	3,00	3,0	Edelsberg, 2008 [26]
Длительность госпитализации (дней)	6,90	11,5	Edelsberg, 2008 [26]
Частота госпитализации в ОРИТ	22,8 %	41,2 %	Guilbart, 2016 [37]
Длительность госпитализации в ОРИТ (дней)	1,8	6,2	Guilbart, 2016 [37]
Частота осложнений при адекватно и неадекватно подобранной терапии			
Инфицирование послеоперационной раны	14,4 %	26,5 %	Mosdell, 1991 [27]
Абсцесс брюшной полости	10,5 %	34,5 %	Mosdell, 1991 [27]
Повторная операция	13,9 %	36,7 %	Mosdell, 1991 [27]
Пневмония	7,4 %	16,2 %	Guilbart, 2016 [37]

Длительность антибиотикотерапии сравниваемыми препаратами оценивали с учётом адекватности подобранной терапии. Так, согласно данным исследования *Edelsberg J, et al.* [26], в случае неэффективности начальной терапии пациентам требовалась смена режима антибиотикотерапии, возрастала длительность антибиотикотерапии, длительность пребывания в стационаре. В ходе информационного поиска также были отобраны данные о различиях в частоте и длительности госпитализации в ОРИТ при успешной и неуспешной начальной терапии оИАИ и оценены различия в частоте инфицирования послеоперационной раны, абсцессе брюшной полости, повторной операции, пневмонии.

Учтённые в данном анализе показатели приведены в табл. 4.

Критерием эффективности, позволяющим провести фармакоэкономическую оценку применения сравниваемых технологий здравоохранения в лечении оИАИ в данном исследовании, является выживаемость на конец курса антибиотической терапии в процентах. Расчёт выживаемости проводили с учётом данных о чувствительности *P. aeruginosa* из базы

данных AMRmap (см. табл. 3), данных о смертности при успешной и неуспешной эмпирической терапии оИАИ, вызванной *P. aeruginosa*, из исследования *Yehuda Carmeli, et al.* [36]. Для расчётов использовали следующую формулу:

$$\text{Surv} = 100 \% - ((M_{\text{successful}} \times S) + (M_{\text{non-successful}} \times R))$$

где: *Surv* — выживаемость;
M_{successful} — смертность при успешной стартовой терапии;
S — чувствительность;
R — резистентность;
M_{non-successful} — смертность при неуспешной стартовой терапии.

Приведённая методика расчёта выживаемости из данных по чувствительности штаммов *P. aeruginosa* к исследуемой антибиотической терапии оИАИ, была адаптирована из 2 фармакоэкономических исследований цефтолозан+тазобактама и пиперациллин+тазобактама в условиях здравоохранения США и Великобритании [39, 40]. Рассчитанная средневзвешенная выживаемость приведена в табл. 5. В прово-

димой работе рассчитанная выживаемость использовалась для определения числа сохраненных лет жизни с поправкой на качество.

Таблица 5

Сравнительная средневзвешенная летальность и выживаемость при антибиотической терапии оИАИ, %

Лекарственный препарат	Средне-взвешенная летальность	Средне-взвешенная выживаемость
Цефтолозан+тазобактам	12,4	87,6
Цефепим	15,4	84,6
Цефтазидим	16,4	83,6
Цефтазидим+авибактам	14,2	85,8
Меропенем	20,1	79,9

Модель для проведения анализа была построена на базе программного обеспечения Microsoft Excel и приведена на рис. 1.

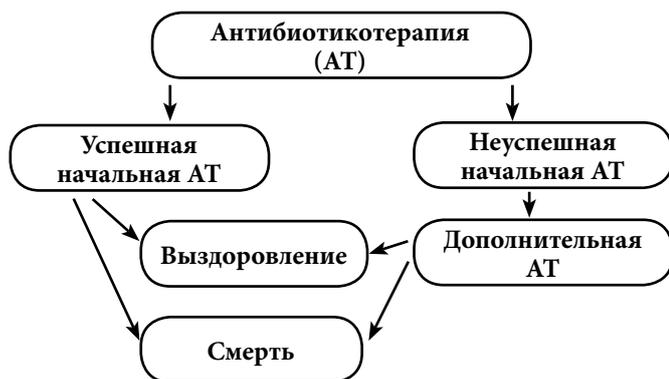


Рис. 1. Модель Маркова для оценки «влияния на бюджет» при использовании антибиотикотерапии осложнённых интраабдоминальных инфекций

Вероятности переходов между состояниями в модели определены по данным опубликованных литературных источников и по данным о чувствительности антибиотиков к *P. aeruginosa* из базы данных AMRmap. Значения представлены в табл. 6.

Таблица 6

Вероятности переходов между состояниями модели

Переход между состояниями в модели	Значение	Источник данных
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтолозан+тазобактам	0,7000	[35]
Неудачная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтолозан+тазобактам	0,3000	[35]
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтазидим+авибактам	0,6117	[34]
Неудачная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтазидим+авибактам	0,3883	[34]
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефепим	0,5534	[34]
Неудачная начальная антибиотикотерапия ЛП цефепим	0,4466	[34]
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтазидим	0,5049	[34]
Неудачная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтазидим	0,4951	[34]
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП меропенем	0,3204	[34]
Неудачная начальная антибиотикотерапия ЛП меропенем	0,6796	[34]
Успешная начальная антибиотикотерапия -> выздоровление	0,9370	[36]
Успешная начальная антибиотикотерапия -> смерть	0,0630	[36]
Неудачная начальная антибиотикотерапия -> дополнительная антибиотикотерапия	1,000	[39,40]
Дополнительная АТ -> выздоровление	0,734	[36]
Дополнительная АТ -> смерть	0,266	[36]

Формулы расчёта летальности и высчитываемой из неё выживаемости при успешной и неудачной начальной терапиях приведены ниже.

$$M_{successful X} = (M_{successful general} \times S_x)$$

где: $M_{successful X}$ — смертность при успешной начальной АТ препаратом X;
 $M_{successful general}$ — общая смертность при успешной стартовой терапии;
 S_x — чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотику X

$$S_{successful X} = 100 \% - (M_{successful general} \times S_x)$$

где: $S_{successful X}$ — выживаемость при успешной начальной АТ препаратом X;
 $M_{successful general}$ — общая смертность при успешной стартовой терапии;
 S_x — чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотику X

$$M_{non-successful X} = (M_{non-successful} \times R_X)$$

где: $M_{non-successful X}$ — смертность при неуспешной начальной АТ препаратом X;
 $M_{non-successful general}$ — общая смертность при неуспешной стартовой терапии;
 R_X — резистентность *P. aeruginosa* к антибиотику X,

$$S_{non-successful X} = 100\% - (M_{non-successful general} \times R_X)$$

где: $S_{non-successful X}$ — выживаемость при неуспешной начальной АТ препаратом X;
 $M_{non-successful general}$ — общая смертность при неуспешной стартовой терапии;
 R_X — резистентность *P. aeruginosa* к антибиотику X.

Таблица 7
 Стоимость сравнимых препаратов, режимы терапии

Препарат	Форма упаковки	Стоимость упаковки с НДС и оптовой надбавкой	Разовая доза	Стоимость с учётом разовой дозы с учётом опт. надбавки и НДС, руб.	Кратность введения в сутк	Стоимость суточной дозы	Кол-во препарата в сутки	Стоимость курса эмпирической терапии в течение 3 дней без учёта чувствительности, руб.
Цефтолозан + тазобактам	порошок д/конц. для р-ра д/инф, 1 г/0,5 г во флак. №10	61 533,20	1 г + 0,5 г	6 153,30	3	18 459,90	1000 мг + 500 мг 3 раза в сутки	55 432*
Цефепим	Порошок д/пригот. р-ра д/в/в и в/м введения 0,5, 1 или 2 г: фл. 1	-	1 г	385,33	6	2 311,97	6000 мг в сутки	6 988*
Цефтазидим	Порошок д/пригот. р-ра д/в/в введения 500 мг, 1 или 2 г: фл. 1 или 10 шт.	-	1 г	147,64	6	885,81	6000 мг в сутки	2 657
Цефтазидим + авибактам	порошок д/пригот. концентрата д/пригот. р-ра д/инф. 2000 мг+500 мг: фл. 10 шт.	80 649,68	2 г + 5 г	8 131,19	3	24 393,57	2000 мг + 5000 мг 3 раза в сутки	73 233*
Меропенем	порошок д/пригот. р-ра д/в/в введения 500 мг или 1 г: фл.	-	1 г	1 541,00	3	4 623,01	1 мг каждые 8 ч	13 869
Метронидазол	все формы выпуска указаны в модели на листе «ЖНВЛП_метронидазол»	-	0,5 г	5,83	3	17,48	500 мг внутривенно каждые 8 часов	-
Терапия спасения								
Дорипенем	порошок д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг: фл. 1, 5 или 10 шт.	-	0,5 г	2 276,91	3	6 830,73	1 500 мг в сутки	-
Полимиксин В	Лиофилизат д/пригот. р-ра д/инъекц. 25 мг: фл. 1 или 5 шт.	-	1 мг/кг (70 мг**)	1 331,67	2	2 663,33	1,5-2,5 мг/кг в 2 введения с интервалом 12 ч	-

Примечания: * — в комбинации с метронидазолом; ** — при весе пациента в 70 кг.

Модель учитывала частоту успешной и неуспешной эмпирической терапии, исходя из чувствительности антибиотиков к штаммам *P. aeruginosa* у пациентов с оИАИ, следовательно, были учтены частота выздоровления и наступления летальных исходов. В случае неудачной начальной терапии предполагали, что по истечении 3 суток таких пациентов будут переводить на «терапию спасения» — комбинацию карбапенема с полимиксином (полимиксин В + дорипенем). Дорипенем и полимиксин В были выбраны как препараты, обладающие наибольшей эффективностью среди карбапенемов в отношении *P. aeruginosa* [5, 25, 30].

Учитывали прямые медицинские затраты [32]:

- Затраты на антибиотикотерапию при адекватном ответе;
- Стоимость дополнительной антибиотикотерапии;
- Затраты на лечение осложнений при успешной и неуспешной эмпирической терапии.

Для расчёта затрат на лекарственную терапию использовали оптовые цены на препараты, рассчитанные путём прибавления к зарегистрированным предельным отпускным ценам производителя [38] (на момент 24.02.2018 г.) 10 % НДС и средневзвешенной оптовой надбавки по РФ в 11,845 % в соответствии с Методическими рекомендациями ФГБУ ЦЭКМПП [1]. В расчёты были взяты медианные значения. Для препаратов, не включённых в перечень ЖНВЛП, учитывали средние медианные цены в аукционах на период январь 2018 — декабрь 2018.

В табл. 7 указана стоимость препаратов и режимы терапии сравниваемыми препаратами. Данные о стоимости препарата цефтолозан+тазобактам получены от производителя — использовали цену, планируемую к регистрации с учётом 10 % НДС и средневзвешенной оптовой надбавкой по РФ в 11,845 %. Для препаратов, представленных на рынке в разных дозировках и разных упаковках, стоимость упаковки не указана, приведена средняя стоимость указанного количества препарата.

Частота осложнений была экстраполирована для режимов адекватно и неадекватно подобранной терапии из работы *Mosdell DM, et al.* [27] и приведена в табл. 8. Затраты на лечение осложнений учитывали, используя данные о стоимости одного законченного случая согласно тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках ТФОМС по г. Москва за 2018 г. (табл. 9).

Таблица 8

Процент осложнений у больных с перитонитом при адекватно и неадекватно подобранной терапии, %

Осложнение	Частота при адекватно подобранной терапии	Частота при неадекватно подобранной терапии
Инфицирование послеоперационной раны	14,40	26,50
Абсцесс брюшной полости	10,50	34,50
Повторная операция	13,90	36,70
Пневмония	7,40	16,20

Таблица 9

Стоимость законченного случая согласно тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках ТФОМС г. Москва на 2018 г.

Название	Стоимость
Абсцесс брюшной полости	63 572,13
Инфекция кожи и подкожной клетчатки	62 014,17
Перитонит с открытым вмешательством (однократным)	158 200,04
Перитонит с лапароскопическим вмешательством (более одного вмешательства)	324 529,59
Пневмония	50 790,36

Ввиду различий в чувствительности и эффективности исследуемых ЛП проводили анализ «затраты-эффективность». В анализе «затраты-эффективность» учитывали прямые затраты на лечение оИАИ и сопутствующих осложнений. При оценке затрат на 1 вылеченного пациента определяли показатель отношения эффективности затрат CER (Cost-effectiveness Ratio), рассчитанный по формуле:

$$CER = \frac{DC}{Ef}$$

где: CER — показатель соотношения затрат и эффективности;
 DC — прямые лекарственные затраты;
 Ef — эффективность анализируемого режима терапии.

Анализ чувствительности проводился при использовании в качестве изменяемых входных параметров цены на препарат цефтолозан+тазобактам, чувствительность изолятов *P. aeruginosa* к цефтоло-

зан+тазобактаму. Анализ чувствительности проводили как для результатов анализа «затраты-эффективность», так и для результатов анализа «влияния на бюджет».

Анализ чувствительности КЭИ по цене

Согласно проведенному анализу чувствительности, препарат цефтолозан + тазобактам является фармакоэкономически доминирующим по сравнению меропенемом и цефтазидим+авибактамом. Данный результат исследования остаётся стабильным при повышении цены на цефтолозан+тазобактам на 58 % по сравнению с цефтазидим+авибактамом и на 100 % по сравнению с меропенемом.

Цефтолозан+тазобактам становится фармакоэкономически более предпочтительным по сравнению с цефтазидимом и цефепимом при понижении цены на 5 и 22 %. Препарат цефтазидим и цефепим сохраняют фармакоэкономическое доминирование над всеми препаратами сравнения при повышении цены до 117 и 208 %, соответственно. Цефтазидим+авибактам становится фармакоэкономически эффективным по сравнению с цефтолозан+тазобактамом при снижении цены до 49 %. Меропенем становится ФЭ эффективным при снижении цены на 945 %.

Анализ чувствительности КЭИ по эффективности

Фармакоэкономическое доминирование цефтолозана+тазобактама сохраняется при изменении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к ЛП цефтолозан+тазобактам на 24 % по сравнению с цефтазидимом+авибактамом, на 40 % по сравнению с меропенемом.

Фармакоэкономическое доминирование цефепима сохраняется при снижении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к ЛП цефепим на 9 % по сравнению с цефтолозаном+тазобактамом. Фармакоэкономическое доминирование цефтазидима по сравнению с цефтолозаном+тазобактамом сохраняется при снижении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* на 2 %.

Фармакоэкономическое доминирование цефтазидим+авибактама по сравнению с цефтолозан+тазобактамом сохраняется при снижении

чувствительности изолятов *P. aeruginosa* на 32 %. Фармакоэкономическое доминирование меропенема по сравнению с цефтолозан+тазобактамом сохраняется при снижении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* на 80 %.

Анализ чувствительности результатов КЭИ показал, что ФЭ доминирование цефтолозана+тазобактама над меропенемом и цефтазидимом+авибактамом сохраняется при изменении показателей, значительно превышающим диапазон ± 10 %, что свидетельствует о стабильности основных выводов исследования.

Результаты

При проведении расчётов было принято, что доли пациентов с адекватным и неадекватным ответом на антибиотикотерапию соответствовали частоте чувствительности и резистентности изолятов *P. aeruginosa* к антибиотикам. Частоту осложнений на успешной или неуспешной эмпирической терапии умножали на значения чувствительности и резистентности соответственно. Доля пациентов, нуждающихся в переходе на терапию спасения, равнялись проценту пациентов с неадекватной антибиотикотерапией. Результаты расчёта прямых медицинских затрат приведены в табл. 10.

Применение комбинированного препарата цефтолозан+тазобактам в качестве стартовой терапии в общей популяции пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, позволяет снизить прямые медицинские затраты на 1 законченный случай терапии пациента с оИАИ в сравнении с применением в начальной терапии меропенема — на 37 009 руб. (14,1 %), цефтазидим+авибактама — 30 987 руб. (12,1 %). Применение цефепима и цефтазидима экономичнее на 20 373 руб. (-10,0 %) и 12 662 руб. (-6,0 %) соответственно.

Как было отмечено в материалах и методах, в качестве критерия эффективности использовали выживаемость на конец курса лечения, %. Единицей эффективности был 1 выживший успешно вылеченный пациент. Летальность среди пациентов с оИАИ, вызванными любыми штаммами *P. aeruginosa*, была рассчитана с учётом чувствительности *P. aeruginosa*

Таблица 10

Результаты анализа прямых медицинских затрат

Препараты сравнения	Антибиотикотерапия при адекватном ответе, руб.	Дополнительная антибиотикотерапия в случае неадекватного ответа, руб.	Затраты на лечение осложнений, руб.	Всего прямые медицинские затраты, руб.	Разница в руб.	Разница в %
Цефтолозан+тазобактам	62 084	21 077	141 818	224 979	-	-
Цефепим	6 188	31 376	167 042	204 606	-20 373	-10,0
Цефтазидим	2 147	34 784	175 387	212 317	-12 662	-6,0
Цефтазидим+авибактам	71 675	27 280	157 011	255 966	30 987	12,1
Меропенем	7 110	47 746	207 132	261 987	37 009	14,1

к препаратам сравниваемых режимов терапии и данных исследования Carmeli Y, et al. [36]. Стоимость года терапии сравниваемыми режимами была рассчитана выше (табл. 10). Исходя из этого рассчитывали стоимость 1 сохранённой жизни при лечении оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, с учётом антибиотикорезистентности. Результаты расчётов приведены в табл. 11.

Применение препарата цефтолозан+тазобактам позволит добиться снижения стоимости года сохранённой жизни (коэффициента «затраты-эффективность») в сравнении с комбинацией цефтазидим+авибактамом — на 16 %, меропенемом — на 28 %, что обусловлено большей эффективностью комбинации цефтолозан+тазобактам в выделенной целевой группе и ассоциированной с этим меньшей летальностью. Коэффициент «затраты-эффективность» для цефтазидима и цефепима ниже по сравнению с Ц+Т на 6 и 1 % соответственно.

Исходя из рассчитанной средневзвешенной летальности пациентов, получавших сравниваемые режимы антибиотикотерапии, определили число сохранённых лет жизни на 1 000 пациентов. В случае успешной антибиотикотерапии число лет сохранённой жизни для каждого пациента в среднем составит 23,5 года (разность между средней продолжительностью жизни в РФ в 2018 году по данным Росстата и среднему возрасту пациентов с осложнёнными ИАИ) [19]. В табл. 12 приведены результаты расчёта числа сохранённых лет жизни на 1 000 пациентов общей группы с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*. В табл. 13 также приведены результаты расчёта числа койко-дней при использовании различных режимов терапии.

Таким образом, терапия цефтолозаном+тазобактамом позволит сохранить жизни 876 из 1 000 пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, что на 10 % больше, чем при терапии меропенемом [42].

Таблица 11

Результаты анализа «затраты-эффективность» антибиотикотерапии оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*

Сравниваемые препараты	Прямые медицинские затраты на 1 случай лечения, руб.	Выживаемость, %	Коэффициент «затраты-эффективность» (CER), руб.	ΔCER vs цефтолозан+тазобактам, руб.	ΔCER vs цефтолозан+тазобактам, %
Цефтолозан+тазобактам	224 979	87,61	256 796		
Цефепим	204 606	84,63	241 754	-15042	-6
Цефтазидим	212 317	83,65	253 818	-2978	-1
Цефтазидим+авибактам	255 966	85,82	298 268	41472	16
Меропенем	261 987	79,90	327 877	71081	28

Таблица 12

Число сохранённых лет жизни на 1 000 пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*

Режим терапии	Число спасённых пациентов	Дополнительное число выживших при использовании препарата цефтолозан + тазобактам	Число сохранённых лет жизни при использовании препарата цефтолозан + тазобактам
Цефтолозан + тазобактам	876		
Цефепим	846	30	699
Цефтазидим	836	40	931
Цефтазидим-авибактам	858	18	421
Меропенем	799	77	1811

Таблица 13

Число койко-дней в стационаре и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

Режим терапии	Средневзвешенное число дней пребывания в стационаре		Средневзвешенное число дней пребывания в ОРИТ	
	дни	разница	дни	разница
Цефтолозан + тазобактам	8,28	-	3,12	-
Цефепим	8,95	0,67	3,77	0,65
Цефтазидим	9,18	0,90	3,98	0,86
Цефтазидим-авибактам	8,69	0,41	3,51	0,39
Меропенем	10,03	1,75	4,79	1,67

Согласно проведённым расчётам, успешная эмпирическая терапия препаратом цефтолозан+тазобактам позволит сократить средневзвешенное число койко-дней в стационаре и ОРИТ из расчёта на 1 случай оИАИ в сравнении с цефепимом — на 0,67 и 0,65 соответственно, цефтазидимом — на 0,90 и 0,86 соответственно, цефтазидим+авибактамом — на 0,41 и 0,39 соответственно, меропенемом — на 1,75 и 1,67 соответственно. Таким образом, успешная терапия цефтолозаном+тазобактамом является стационар-сберегающей технологией.

- Полученные результаты устойчивы при повышении цены на цефтолозан+тазобактам на 58 % при сравнении с цефтазидим+авибактамом и на 100 % при сравнении с меропенемом
- Цефтолозан+тазобактам становится фармакоэкономически более предпочтительным по сравнению с цефтазидимом и цефепимом при понижении цены на цефтолозан+тазобактам на 5 и 22 % соответственно

- Фармакоэкономическое доминирование цефтолозана+тазобактама сохраняется также при изменении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к цефтолозан+тазобактаму на 24 % при сравнении с цефтазидимом+авибактамом и на 40 % при сравнении с меропенемом.

Анализ чувствительности результатов КЭИ показал, что ФЭ доминирование цефтолозана+тазобактама над меропенемом и цефтазидимом+авибактамом сохраняется при изменении показателей, значительно превышающим диапазон ± 10 %, что свидетельствует о стабильности основных выводов исследования.

Анализ «влияния на бюджет» рассчитывался на общую популяцию пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, 33 578 человек. Результаты анализа «влияния на бюджет» приведены в табл. 14—15.

Таблица 14

Анализ «влияния на бюджет» программы ПГГ 2020-2022 гг.

Лекарственный препарат	2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	% пациентов, получающих данный вариант терапии	Затраты на закупку ЛП, руб.	% пациентов, получающих данный вариант терапии	Затраты на закупку ЛП, руб.	% пациентов, получающих данный вариант терапии	Затраты на закупку ЛП, руб.	% пациентов, получающих данный вариант терапии	Затраты на закупку ЛП, руб.
Цефтолозан+тазобактам	0	0	5	377 716 982	8	604 347 172	12	906 520 758
Цефепим	37,3	2 562 607 145	37	2 541 996 364	37	2 541 996 364	37	2 541 996 364
Цефтазидим	25,4	1 810 814 305	25	1 782 297 544	25	1 782 297 544	25	1 782 297 544
Цефтазидим+авибактам	0	0	1	85 948 270	3	257 844 809	5	429 741 349
Меропенем	37,3	3 281 286 689	32	2 815 044 880	27	2 375 194 118	21	1 847 373 203
Влияние на бюджет за каждый отдельный год*, руб.	7 654 708 138		7 603 004 040		7 561 680 006		7 507 929 217	

Таблица 15

Результаты анализа «влияния на бюджет» на 3-летнем горизонте

Год	Затраты на вариант терапии по сценарию:		Разница затрат		Количество пациентов, дополнительно пролеченных с учётом экономии средств
	№1 «Без цефтолозан+тазобактам на рынке», руб.	№2 «С цефтолозан+тазобактам на рынке», руб.	Абс., руб.	%	Сценарий №2 «С цефтолозан+тазобактам в ПГГ»
1-й год (2020)	7 654 708 138	7 603 004 040	-51 704 098	-0,7	230
2-й год (2021)	7 654 708 138	7 561 680 006	-93 028 132	-1,2	413
3-й год (2022)	7 654 708 138	7 507 929 217	-146 778 921	-1,9	652
За три года	22 964 124 415	22 672 613 263	-291 511 151	-1,3	1 296

Применение комбинации цефтолозан+тазобактама с достижением доли рынка 12 % в течение трёх лет позволяет снизить нагрузку на бюджет в сравнении со сценарием «Без ЛП цефтолозан+тазобактама на рынке» на 291 511 151 руб. (1,3 %) за 3 года. Данная экономия позволит дополнительно обеспечить терапией ЛП цефтолозан+тазобактамом 1 296 человек в течение 3 лет.

Анализ чувствительности АВБ по цене показал, что полученные результаты устойчивы:

- к возрастанию цены на цефтолозан+тазобактам до 56 %;
- к возрастанию цены на цефтазидим+авибактам до 134 %;
- к снижению цены на меропенем до 13 %.

Полученные результаты индифферентны к возрастанию цены на цефепим и цефтазидим ввиду незначительного изменения долей рынка.

При колебании численности популяции с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, от -10 % до +10 % ежегодно, влияние на бюджет включения цефтолозан+тазобактама колеблется от 262 360 036 до 320 662 267 руб. Среднее значение экономии за 3 года в 1,3 % остаётся неизменным.

Заключение

Схема цефтолозан+тазобактам (Зербакса®) при лечении оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, является предпочтительной с точки зрения фармакоэкономического анализа по сравнению с препаратами, используемыми в рутинной практике при лечении оИАИ в России, ввиду более высокой эффективности и меньших ассоциированных прямых медицинских затрат, в том числе по сравнению с препаратом класса новых ингибиторов β-лактамаз/β-лактамаз — цефтазидим + авибактам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Дьяков И.Н. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Зырянов С.К. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Хачатрян Н.Н. — анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Хачатрян Нана Николаевна

ORCID ID: 0000-0003-1109-6864

SPIN-код: 4195-5610

д. м. н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

Dyakov Ilya

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 1854-0958

Candidate of Biological Sciences, General Director Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Khachatryan Nana

ORCID ID: 0000-0003-1109-6864

SPIN-code: 4195-5610

MD, professor, Professor of the department of Surgical Diseases and Clinical Angiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Литература / References

1. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», —2016. — 27С. [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhety v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi. Moscow: FGBU «Tsentr ekspertizy i kontrolya kachestva meditsinskoi pomoshchi», 2016. (In Russ).]

2. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β-lactam/β-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:266-271.

3. Lucasti C, Hershberger E, Miller B, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5350-7. DOI: 10.1128/AAC.00049-14

4. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus meropenem versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1183-92. DOI: 10.1093/jac/dks523
5. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;53(9):3782-92. DOI: 10.1128/AAC.00837-08. Epub 2009 Jul 6.
6. Laxminarayan R, Brown GM. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use. *J Environ Econ Manage.* 2001;42:183-206. DOI: 10.1006/jem.2000.1156
7. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4943-4960. DOI: 10.1128/AAC.00296-11
8. Qin X, Tran BG, Kim MJ, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus meropenem versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 May;49(5):579-588. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.010. Epub 2017 Mar 29.
9. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, piperacillin-tazobactam, and meropenem stratified by U.S. census divisions: results from the 2017 INFORM Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2018;62(12):e01587-18. DOI: 10.1128/AAC.01587-18
10. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Meropenem for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1462-71. DOI: 10.1093/cid/civ097
11. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;11(1):79-109. DOI: 10.1089/sur.2009.9930
12. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинико-экономической эффективности и безопасности лекарственного средства. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»; — 2016. — 27С [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva. Moscow: FGBU «Tsentr ekspertizy i kontrolya kachestva meditsinskoi pomoshchi»; 2016. (In Russ).]
13. Stachyra T, Levasseur P, Pchereau MC, et al. In vitro activity of the β -lactamase inhibitor NX1104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(2):326-329. DOI: 10.1093/jac/dkp197
14. Takeda S, Naka T, Wakai Y. In vitro and in vivo activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:826-830. DOI: 10.1128/AAC.00860-06
15. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):754-762. DOI: 10.1093/cid/ciw378. Epub 2016 Jun 16.
16. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 08.12.2017 N 1492 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2018 god i na planovyi period 2019 i 2020 godov» (In Russ).]
17. Zhanell GG, Lawson CD, Adam H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs.* 2013;73(2):159-177. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7>
18. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA.: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
19. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Балькина Ю.Е., и др. Осложненная интраабдоминальная инфекция в многопрофильном стационаре: экономический анализ существующей практики проведения антибактериальной терапии // *Фармакоэкономика: теория и практика.* — 2018. — Т.6. — №1. — С.13-23. [Gomon YM, Kolbin AS, Balykina YE, et al. Complicated intra-abdominal infection at multidisciplinary hospital: economics of real practice of antimicrobial treatment. *Pharmacoeconomics: theory and practice.* 2018;6(1):13-23. (In Russ).] DOI: 10.30809/phe.1.2018.2
20. Chen M, Zhang M, Huang P, et al. Novel β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus alternative antibiotics for the treatment of complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(2):111-120. DOI: 10.1080/14787210.2018.1429912
21. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, et al. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? A commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res.* 2011;16(3):115-126. DOI: 10.1186/2047-783x-16-3-115
22. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2011–2012). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6305-6310. DOI: 10.1128/AAC.01802-13
23. Kotra LP, Mobashery S. β -Lactam antibiotics, β -lactamases and bacterial resistance. *Bulletin de l'Institut Pasteur.* 1998;96:139-150.
24. Li H, Estabrook M, Jacoby GA, et al. In vitro susceptibility of characterized β -lactamase-producing strains tested with avibactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1789-1793. DOI: 10.1128/AAC.04191-14
25. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2017. — Т.19. — №1. — С.37-41. [Edelstein MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017;19(1):37-41. (In Russ).]
26. Edelsberg J, Berger A, Schell S, et al. Economic Consequences of Failure of Initial Antibiotic Therapy in Hospitalized Adults with Complicated Intra-Abdominal Infections. *Surgical infections.* 2008;9(3):335-347. <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2006.100>
27. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg.* 1991 Nov;214(5):543-9. DOI: 10.1097/0000658-199111000-00001
28. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин и др. — Н.Новгород, — 2012. — 84с. [Natsional'naya kontseptsiya profilaktiki infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi, i informatsionnyi material po ee polozheniyam / V.I. Pokrovskii, V.G. Akimkin i dr. N.Novgorod. 2012. (In Russ).]
29. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., и др. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование Эргини // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2016. — Т.61. — №5-6. — С.32-42. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotics and chemotherapy.* 2016;61(5-6):32-42. (In Russ).]
30. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Роль дорипенема в лечении тяжёлых госпитальных инфекций. Эффективная фармакотерапия // *Онкология, гематология и радиология.* — 2014. — Т.37. — №2. — С.12-19. [IN Petukhova, NV Dmitriyeva. Doripenem in severe hospital infections. *Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya.* 2014;37(2):12-19. (In Russ).]
31. Miller B, Popejoy MW, Hershberger E, et al. Characteristics and Outcomes of Complicated Intra-abdominal Infections Involving *Pseudomonas aeruginosa* from a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Ceftolozane-Tazobactam Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jun 20;60(7):4387-90. DOI: 10.1128/AAC.03074-15
32. Shortridge D, Castanheira M, Pfaller MA, Flamm RK. Ceftolozane-Tazobactam Activity against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from

- U.S. Hospitals: Report from the PACTS Antimicrobial Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;71(7): e00465-17. DOI: 10.1128/AAC.00465-17
33. Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam) FDA Summary Review. P.5 Accessed: March 5, 2015.
34. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., и др. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т.19. — №2. — С.84-90. URL: <http://map.antibiotic.ru> [Kuz'menkov AYu, Trushin IV, Avramenko AA, et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;19(2):84-90. (In Russ).]
35. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., и др. Pseudomonas aeruginosa в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2018. — Т.20. — № 3. — С.164-171. [Skleenova EYu, Azizov IS, Shek EA, et al. Pseudomonas aeruginosa: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2018;20(3):164-171. (In Russ).]
36. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1127-1132. DOI: 10.1001/archinte.159.10.1127
37. Guilbart M, et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. *British Journal of Anaesthesia*. 2016 Jul; 117(1):66-72. DOI: 10.1093/bja/aew117
38. Государственный реестр предельных отпускных цен. Поиск проводился 24.02.2019 [Gosudarstvennyi reestr predel'nykh otpusknykh tsen. Poisk provodilsya 24.02.2019] Ссылка: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
39. Vimalanand Prabhu, Jason Foo, Harblas Ahir, Eric Sarpong & Sanjay Merchant (2017): Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the UK, *Journal of Medical Economics*. 2017.
40. Vimalanand Prabhu, Jason Foo, Harblas Ahir, Eric Sarpong & Sanjay Merchant (2017): Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam as initial empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on pathogen distributions drawn from national surveillance data in the United States (2017) 6:107.
41. Mensa J, Barberan J, Soriano A, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by Pseudomonas aeruginosa: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(1):78-100.
42. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections*. 2017;18(1):1-76. DOI: 10.1089/sur.2016.261.
43. European Association of Urology Guidelines. 2017 edition. http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf
44. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12(29):1-34.
45. de Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tractinfection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(5):314-320. DOI: 10.1016/j.eimce.2017.03.021
46. WHO Model List of Essential Medicines, 20th List <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?ua=1>
47. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Женева, ВОЗ, 2001. URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf, дата обращения 30 октября 2018 г. [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Global'naya strategiya VOZ po sderzhivaniyu ustoichivosti k protivomikrobnym preparatam. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Zheneva, VOZ, 2001. (In Russ).]
48. Голуб А.В., Козлов Р.С. Цефтолозан+тазобактам — новый игрок на поле борьбы с полирезистентными возбудителями // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2018. — Т.20. — №4. — С.354-261. [Golub AV, Kozlov RS. Ceftolozane/tazobactam — the “new player” in a battle against multiresistant pathogens. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2018;20(4):354-261. (In Russ).]