

Фармакоэкономика режимов антибактериальной терапии внегоспитального неосложнённого острого пиелонефрита в многопрофильном стационаре

Гомон Ю.М.^{1,2}, Колбин А.С.^{1,3}, Балыкина Ю.Е.³, Арепьева М.А.³, Сидоренко С.В.^{4,5},
Стрижелецкий В.В.^{2,3}, Иванов И.Г.^{2,3}

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

² — СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург

³ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

⁴ — Федеральная Государственной Бюджетное Учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального Медико-биологического Агентства», Санкт-Петербург

⁵ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Санкт-Петербург

Резюме. Введение. Несмотря на высокий уровень резистентности *E.coli* как основного возбудителя мочевых инфекций, фторхинолоны остаются одними из наиболее часто используемых антимикробных средств в эмпирической терапии уроинфекций. Цель. Клинико-экономическая оценка эффективности различных стратегий назначения антимикробных препаратов (АМП) при внегоспитальных неосложнённых острых пиелонефритах с учётом прогнозируемой динамики резистентности *E.coli* как основного возбудителя уроинфекций. Материалы и методы. При проведении расчётов учтены данные литературы об эффективности и безопасности стартового режима антибактериальной терапии неосложнённых пиелонефритов цефалоспоридами 3 поколения, фторхинолонами, аминогликозидами и карбапенемами в условиях оказания стационарной специализированной медицинской помощи. Построена модель «дерева решений». Составлен перечень прямых и не прямых затрат, на основании которого рассчитана стоимость 1 случая терапии острого неосложнённого пиелонефрита для каждой стратегии антибактериальной терапии. Произведён анализ «затраты—эффективность», анализ «влияния на бюджет». Результаты. Стоимость 1 случая терапии острого неосложнённого пиелонефрита гентамицином была наименьшей в сравнении с альтернативными стратегиями (33 679,89 руб.). Анализ «затраты—эффективность» показал, что стратегия антибактериальной терапии острого неосложнённого пиелонефрита гентамицином доминировала альтернативные стратегии: при меньших затратах, она была ещё и более эффективной. Выводы. Для более точного расчёта клинико-экономической эффективности применения АМП необходим мониторинг динамики уровня резистентности на территории РФ.

Ключевые слова: анализ затраты—эффективность; острый неосложнённый пиелонефрит

Для цитирования:

Гомон Ю.М., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Арепьева М.А., Сидоренко С.В., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. Фармакоэкономика режимов антибактериальной терапии внегоспитального неосложнённого острого пиелонефрита в многопрофильном стационаре // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.14—25. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10048.

Pharmacoeconomics modes of antibiotic therapy of uncomplicated community-acquired acute pyelonephritis in a multidisciplinary hospital

Gomon Y.M.^{1,2}, Kolbin A.S.^{1,3}, Balykina J.E.³, Arepeva M.A.³, Sidorenko S.V.^{4,5}, Strizheletskii V.V.^{2,3}, Ivanov I.G.^{2,3}

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

² — St. George the Martyr city hospital, Saint-Petersburg

³ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University»

⁴ — Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg

⁵ — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Abstract. Introduction. Despite the high level of resistance of *E.coli* as the main causative agent of urinary tract infections, fluoroquinolones are among the most frequently used antimicrobial agents in empirical therapy of uroinfections. Aim. Clinical and economic evaluation of the effectiveness of different antibacterial strategies of community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis with the predicted dynamics of resistance of *E.coli* as the main causative agent of uroinfections. Materials and methods. The calculations

take into account the literature data on the effectiveness and safety of the starting regime of antibacterial therapy of uncomplicated pyelonephritis with cephalosporins of the 3rd generation, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems in terms of hospital specialized medical care. The model of «decision tree» is constructed. A list of direct and indirect costs was compiled, on the basis of which the cost of 1 case of acute uncomplicated pyelonephritis therapy for each strategy of antibacterial therapy was calculated. The «cost-effectiveness analysis» and budget impact analysis were performed. *Results.* The cost of 1 case of therapy with acute uncomplicated pyelonephritis gentamicin was the lowest in comparison with alternative strategies (33 679,89 rubles). Cost-effectiveness analysis showed that the strategy of antibacterial therapy of acute uncomplicated pyelonephritis with gentamicin dominated alternative strategies: at lower costs, it was also more effective. *Summary.* For a more accurate calculation of clinical and economic efficiency of antimicrobial agents it is necessary to monitor the dynamics of the resistance level in the territory of the Russian Federation.

Keywords: cost-effectiveness analysis; acute uncomplicated pyelonephritis

For citations:

Gomon YM, Kolbin AS, Balykina JE, Arepeva MA, Sidorenko SV, Strizheletskii VV, Ivanov IG. Pharmacoeconomics modes of antibiotic therapy of uncomplicated community-acquired acute pyelonephritis in a multidisciplinary hospital. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2018;3:14—25. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2018-10048.

Введение

Острый неосложнённый пиелонефрит — одна из часто встречающихся в клинической практике патологий. Так, в США ежегодно отмечается до 250 000 случаев заболевания в год [1]. В Российской Федерации заболеваемость острым пиелонефритом составляет 100 больных на 100 тыс. человек [2, 3]. Основным возбудителем инфекции является *Escherichia coli*, при этом уровень чувствительности штаммов различен для разных регионов [4, 5]. Российское общество урологов рекомендует применение фторхинолонов в качестве стартового режима терапии острого пиелонефрита в регионах с уровнем резистентности внегоспитальных уропатогенов к фторхинолонам менее 10 % [3]. В регионах с высоким уровнем распространения фторхинолонорезистентных и продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) штаммов *E.coli* (> 10%) рекомендуют начальную эмпирическую терапию аминогликозидами или карбапенемами до получения данных бактериологического исследования о чувствительности к другим антибиотикам [6, 7]. Согласно данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II (2004), в Санкт-Петербурге уровень резистентности *E.coli* к фторхинолонам составляет 13 % [8]. Несмотря на это, фторхинолоны остаются одними из наиболее часто используемых антимикробных средств в эмпирической терапии уроинфекций [9]. Сведения о текущем уровне резистентности в Санкт-Петербурге ограничены. Тем не менее, существует возможность статистического моделирования, которое, исходя из текущего потребления антимикробных препаратов (АМП), позволяет прогнозировать уровень резистентности [10, 11]. Уровень антибиотикорезистентности является не единственным фактором, определяющим выбор эмпирического режима терапии: крайне важны экономическая целесообразность, а также безопасность различных режимов терапии [3, 12].

Настоящее исследование включает анализ «затраты—эффективность», а также анализ «влияния на бюджет» различных режимов антибактериальной терапии внегоспитальных неосложнённых острых пиелонефритов с учётом прогнозируемой динамики резистентности *E.coli* как основного возбудителя уроинфекций. В качестве альтернативы наиболее часто используемым АМП из группы фторхинолонов и цефалоспоринов 3 поколения выбраны стратегии, рекомендуемые Российским урологическим обществом в качестве стартовых режимов эмпирической терапии в регионах с уровнем устойчивости уропатогенов к фторхинолонам более 10 %: аминогликозиды или карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем).

Цель

Клинико-экономическая оценка эффективности различных стратегий назначения АМП при внегоспитальных неосложнённых острых пиелонефритах с учётом прогнозируемой динамики резистентности *E.coli* как основного возбудителя уроинфекций.

Методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы методические рекомендации «Клинико-экономического исследования» [13]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор исходов; проведение анализа основного и альтернативного сценариев; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [14—17]. При проведении, собственно, фармако-экономического анализа были использованы: анализ эффективности затрат с расчётом соответственного коэффициента (cost-effectiveness — CER), а также

анализ «влияния на бюджет». Расчёт коэффициента эффективности затрат осуществляли по формуле:

$$CER = Z/\Delta\Phi$$

где: Z — затраты;
 $\Delta\Phi$ — эффективность.

При превышении $\Delta\Phi$ и Z одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведён инкрементальный анализ, с расчётом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs). Формула $ICER = Z\ 1\ метода - Z\ 2\ метода / \Delta\Phi\ 1\ метода - \Delta\Phi\ 2\ метода$. Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохранённой жизни (или других показателей). Анализ «влияния на бюджет» проведён на основе методологии, описанной в методических рекомендациях по оценке «влияния на бюджет» в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [18]. В то же время, кроме прямых затрат, при проведении настоящего исследования также учитывали и непрямые затраты, что отличает применённую методику от рекомендаций, указанных выше. Основной целью анализа «влияния на бюджет» является оценка применения новой терапевтической методики (метода лечения, лекарственного средства и т. д.) с точки зрения затрат системы здравоохранения в целом при внедрении этого метода в практику. Этот анализ ставит целью ответ на вопрос: как именно изменятся затраты системы здравоохранения на лечение определённой патологии, если в медицинскую практику будет внедрена новая методика лечения [18]. С точки зрения оценки затрат при выполнении анализа «влияния на бюджет» опираются в первую очередь на затраты системы здравоохранения, в РФ — это в большей степени возмещение из фонда ОМС стоимости лечения различных нозологий. С точки зрения оценки эффективности учитывают долю пациентов с той или иной формой заболевания, вариантом течения, степенью выраженности в общей популяции пациентов с этой нозологией. Это позволяет учесть частоту встречаемости той или иной формы заболевания при оценке «влияния на бюджет» в целом по нозологии. Предпочтительной с позиции анализа «влияния на бюджет» считается технология, суммарный экономический эффект которой ниже.

Характеристика затрат и показателей эффективности. При проведении клинико-экономической оценки антибактериальной терапии при неосложнённых острых пиелонефритах у госпитализированных пациентов использовали модель «дерева решений» [13]. Модель «дерева решений» основана на сведениях о реальной клинической практике применения АМП в терапии внегоспитальных неослож-

нённых острых пиелонефритов, полученных в рамках кросс-секционного исследования «Повышение эффективности расходования средств обязательно медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга [9], а также сведениях из других источников. В связи с этим, был проведён анализ данных литературы по эффективности и безопасности различных режимов эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с внегоспитальными неосложнёнными острыми пиелонефритами.

Структура «дерева решений». В качестве исходных при построении модели анализа решений выбраны выздоровление и нежелательные явления (НЯ) (табл. 1). Структура модели представлена на рис. 1.

Эффективность лечения. Критерием эффективности был выбран показатель частоты наступления выздоровления, которое определялось как разрешение инфекции, без развития рецидива в течение последующего 30-дневного периода наблюдения, не требующее продолжения антибактериальной терапии.

Безопасность лечения. Учитывалась вероятность развития НЯ, требующих отмены антибактериальной терапии, и/или серьёзных НЯ на фоне проводимой терапии и в течение последующего 30-дневного периода наблюдения. Под серьёзными НЯ понимают реакции, влекущие за собой смерть пациента, угрожающее жизни состояние, состояния, требующие экстренной госпитализации или увеличение сроков текущей госпитализации, развитие генетических нарушений, дефектов развития, злокачественных и доброкачественных образований, снижение жизненной активности на срок 3 мес. и более, инвалидизацию пациента [19].

Определение случая внегоспитального острого неосложнённого пиелонефрита [3]. Пиелонефрит — неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, характеризующийся одновременным или последовательным поражением чашечно-лоханочной системы и паренхимы почек (преимущественно интерстициальная ткань). Неосложнённый пиелонефрит — пиелонефрит, развивающийся в интактной почке (без аномалий развития и видимых нарушений уродинамики верхних мочевых путей).

Стандарт антибактериальной терапии острого неосложнённого пиелонефрита [3]. В качестве терапии первой линии рекомендовано назначение фторхинолонов на срок 7—10 дней как АМП выбора для лечения острого пиелонефрита, если уровень резистентности *E.coli* к ним в данном регионе составляет < 10 %. В регионах с высоким уровнем распространения фторхинолонорезистентных и продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БРЭС) штаммов *E.coli* (> 10 %), рекомендуется начальная эмпирическая терапия аминогликозидами или карбапенемами до получения данных бактериологического исследования о чувствительности к другим антибиотикам.

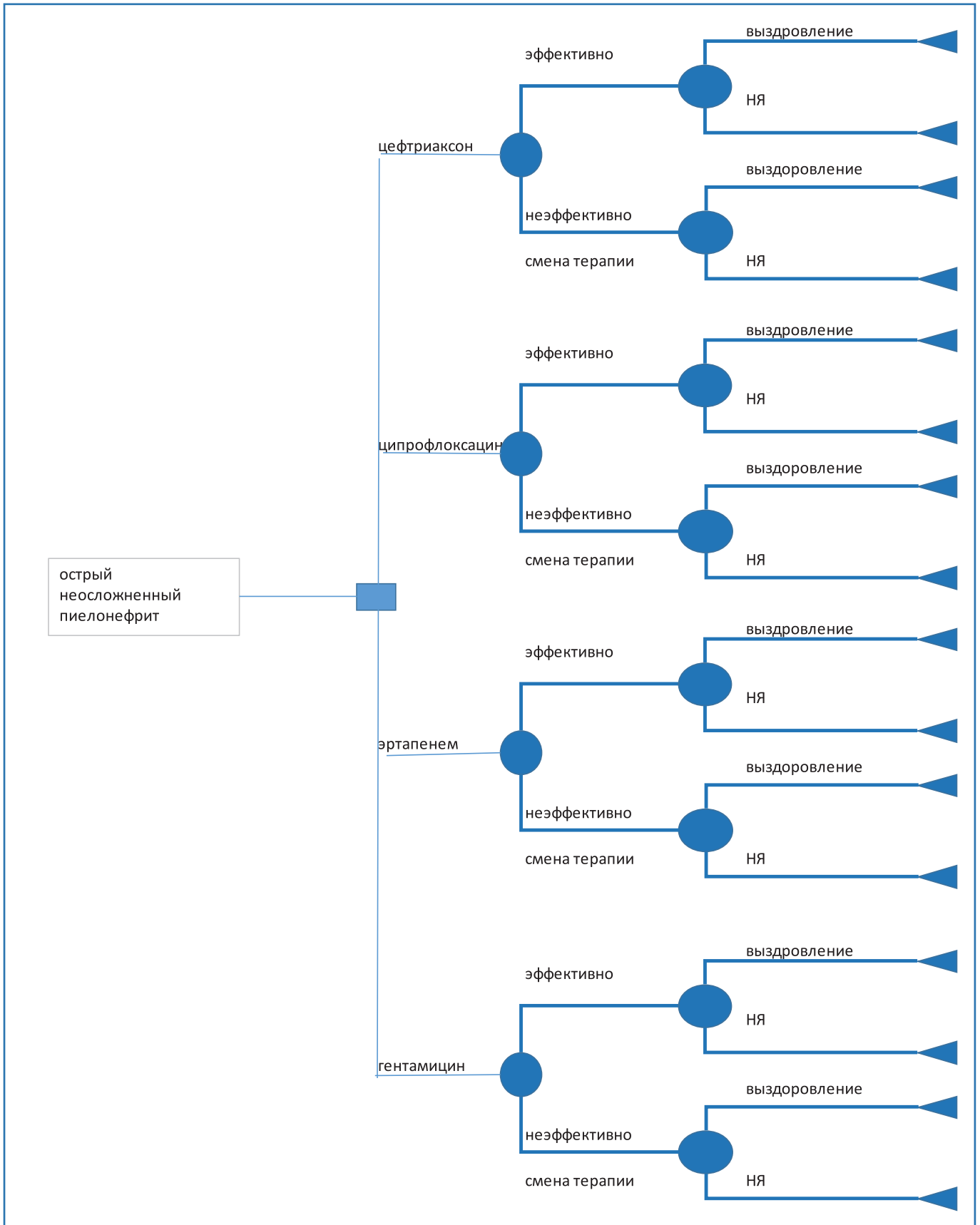


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки эффективности и безопасности терапии внегоспитального неосложненного острого пиелонефрита
 Примечание: НЯ — нежелательные явления.

Таблица 1

Данные для построения модели

Показатель	Высокочувствительный штамм <i>E.coli</i>	БЛРС (+) штамм <i>E.coli</i>	Источник данных
Цефтриаксон			
Длительность госпитализации (дни)	7,3	13,3	[20]
Средневзвешенная длительность (дни)	8,97		
Клиническая эффективность (%)	93	65	[21]
Средневзвешенная эффективность (%)	85,16		
Безопасность (НЯ %)	ААД — 6,6 НЯ, потребовавшие отмены — 0		[22]
Ципрофлоксацин			
Длительность госпитализации (дни)	7	9,6	[23]
Средневзвешенная длительность (дни)	7,73		
Клиническая эффективность на 7—10 сутки (%)	87	76,9	[24]
Средневзвешенная эффективность (%)	84,17		
Безопасность (НЯ %)	Разрыв сухожилия — 3,5; Отслойка сетчатки — 0,26 (исследование <i>Etmiman M, et al.</i> — 3,3); Аневризма аорты — 1,7; из них 17 % — разрыв, 53 % — потребовали экстренной госпитализации. ААД — 3; НЯ, потребовавшие отмены лекарства — 3		[25—27]
Эртапенем			
Длительность терапии (дни)	—	7,8	[28]
Клиническая эффективность (%)	98	90,3	[29, 30]
Средневзвешенная эффективность (%)	95,84		
Безопасность (НЯ %)	ААД — 7,2; НЯ, потребовавшие отмены (сыпь, зуд, рвота, парестезия, диарея) — 2,7		[22]
Гентамицин			
Длительность госпитализации (дни)	7,89	9,72	[31]
Средневзвешенная длительность (дни)	8,4		
Клиническая эффективность (%)	98,7	100	[29, 31]
Средневзвешенная эффективность (%)	99,06		
Безопасность (Гентамицин однократно 1 раз/сут. внутривенно) (НЯ %)	Вестибулотоксичность — 0,13, у 0,045 — резидуальная; Нефротоксичность — 1,2, потребовавшая отмены терапии, что привело к разрешению НЯ		[32]

Примечания: ААД — антибиотик-ассоциированная диарея; НЯ — нежелательное явление; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра действия.

Таблица 2

Стоимость антибактериальной терапии с учётом прогнозируемого уровня резистентности
(максимально зарегистрированная цена + 10 % НДС + 10 % торговая надбавка)

	БЛРС (+) штаммы <i>E.coli</i> (28 %)	БЛРС (-) штаммы <i>E.coli</i> (72 %)
<p>Ципрофлоксацин <u>БЛРС (+)</u> Эффективность: 800 мг/сут. внутривенно 5 дней, затем 4,6 дня 1000 мг/сут. р.о. Неэффективность: 800 мг/сутки внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 6,6 дня <u>БЛРС (-)</u> Эффективность: 800 мг/сутки внутривенно 3 дня, затем 4 дня 1000 мг/сут. р.о. Неэффективность: 800 мг/сутки внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4 дня</p>	3 448,71	1 323,85
Итого: 1 918,8 руб.		
<p>Цефтриаксон <u>БЛРС(+)</u> Эффективность: 2 г/сут. внутривенно 13,3 дня Неэффективность: 2 г/сут. внутривенно 3 дней, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 10,3 дня <u>БЛРС (-)</u> Эффективность: 2 г/сут. внутривенно 7,3 дня Неэффективность: 2 г/сут. внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4,3 дня</p>	74 69,94	599,97
Итого: 2 523,56 руб.		
<p>Гентамицин <u>БЛРС(+)</u> Эффективность: 240 мг/сут. однократно внутривенно 9,72 дня <u>БЛРС (-)</u> Эффективность: 240 мг/сут. однократно внутривенно 7,89 дня Неэффективность: 240 мг/сут. однократно внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4,89 дня</p>	94,32	81,64
Итого: 85,18 руб.		
<p>Эртапенем <u>БЛРС(+)</u> Эффективность: 1 г/сут. внутривенно 7,8 дня Неэффективность: 1 г/сут. внутривенно 3 дней, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4,8 дня <u>БЛРС (-)</u> Эффективность: 1 г/сут. внутривенно 7,8 дня Неэффективность: 1 г/сут. внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4,8 дня</p>	22 128,62	18 923,48
Итого: 19 820,91 руб.		

Примечание: БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра действия.

Таблица 3

Факторы, влияющие на объём затрат при лечении пациентов с неосложнённым острым пиелонефритом

Параметр	Стоимость (руб.)	Источник данных
Ципрофлоксацин		
Стоимость антибактериальной терапии	1 918,8	
Стоимость тарифа 351 040 (острый пиелонефрит) с учётом сроков госпитализации	11 071,62	[33]
Стоимость лечения разрыва сухожилия с учётом частоты встречаемости: Тариф ОМС 391320 (14 дней) Оперативное вмешательство 631 208 Анестезиологическое пособие НК301в	3,5 %*(19 576,2+ 5 290,3+2 764)= 967,06	[33]
Стоимость лечения отслойки сетчатки с учётом частоты встречаемости: Тариф ОМС амбулаторный 751 130 (2 посещения) Тариф ОМС стационарный 271 020 (длительность 9 дней) Оперативное вмешательство 640 215	3,3 %*(1 958,10+ 9 630,90+2 885)= 477,64	[33]
Госпитализация по поводу аневризмы аорты с учётом частоты встречаемости Тариф ОМС 421 070 (21 день) Оперативное вмешательство 650 731 Анестезиологическое пособие НК354в	0,009*(17 9587,80+ 24 570,80+14 658) = 1 969,34	[33]
Стоимость лечения антибиотик-ассоциированной диареи с учётом встречаемости	3 %*12 759,88=382,79	[34]
Недополученный ВВП в связи с нетрудоспособностью	11 640,22+695,7+ 737,86=13 073,78	
Выплаты по временной нетрудоспособности	7 723,52+754,39+ 800,11=9 278,02	
ИТОГО ТЕРАПИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ: 39 139,05 руб.		
Цефтриаксон		
Стоимость антибактериальной терапии	2 523,56	
Стоимость тарифа 351 040 (острый пиелонефрит) с учётом сроков госпитализации	12 711,86	[33]
Стоимость лечения антибиотик-ассоциированной диареи с учётом встречаемости	6,6 %*12 759,88= 842,15	[34]
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	13 507,47	
Выплаты по временной нетрудоспособности	9 748,3	
ИТОГО ТЕРАПИЯ ЦЕФТРИАКСОНОМ: 39 333,34 руб.		
Эртапенем		
Стоимость антибактериальной терапии	19 820,91	
Стоимость тарифа 351 040 (острый пиелонефрит) с учётом сроков госпитализации	10 251,50	[33]
Стоимость лечения антибиотик-ассоциированной диареи с учётом встречаемости	7,2 %*12 759,88=918,71	[34]
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	11 745,63	
Выплаты по временной нетрудоспособности	7 837,82	
ИТОГО ТЕРАПИЯ ЭРТАПЕНЕМОМ: 50 574,57 руб.		
Гентамицин		
Стоимость антибактериальной терапии	85,18	
Стоимость тарифа 351 040 (острый пиелонефрит), с учётом сроков госпитализации	11 071,62	[33]
Лечение вестибулотоксичности с учётом частоты встречаемости Тариф амбулаторный 761 130 (2 посещения) Тариф стационарный 281 080 (18 дней)	0,13 %*(1 397,50+ 23 110,20)=31,86	[33]
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	12 694,14	
Выплаты по временной нетрудоспособности	9 797,09	
ИТОГО ТЕРАПИЯ ГЕНТАМИЦИНОМ: 33 679,89 руб.		

Примечания: ОМС — обязательное медицинское страхование; ВВП — валовый внутренний продукт.

Результаты

Были рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий антибактериальной терапии острого пиелонефрита (табл. 2, 3). Для всех стратегий горизонт моделирования составил 1 год.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, при горизонте моделирования 1 год максимальные затраты на 1 случай острого неосложнённого внегоспитального пиелонефрита были при применении стратегии терапии эртапенемом (50 574,57 руб.), приблизительно равные при стратегиях лечения ципрофлоксацином и цефтриаксоном (39 139,05 и 39 333,34 руб., соответственно). Наименьшие затраты (33 679,89 руб.) отмечали на фоне терапии гентамицином. При этом разница в затратах обусловлена стоимостью АМП: наименьшие

затраты были при стратегии терапии гентамицином (0,3%), наибольшие при терапии эртапенемом — 39,2%. При этом разница в затратах на АМП не компенсировалась уменьшением не прямых затрат. Наибольшие затраты на купирование НЯ отмечали на фоне терапии ципрофлоксацином (до 9,7%), наименьшие на фоне терапии гентамицином (0,1%). Наименьшая стоимость тарифа была у пациентов на фоне терапии эртапенемом (20,3%), наибольшая на фоне терапии цефтриаксоном (32,3%), что связано с большими сроками госпитализации.

В качестве критерия эффективности рассматривали частоту выздоровления на один случай острого неосложнённого пиелонефрита. На рис. 3 приведён результат эффективности для сравниваемых стратегий терапии.

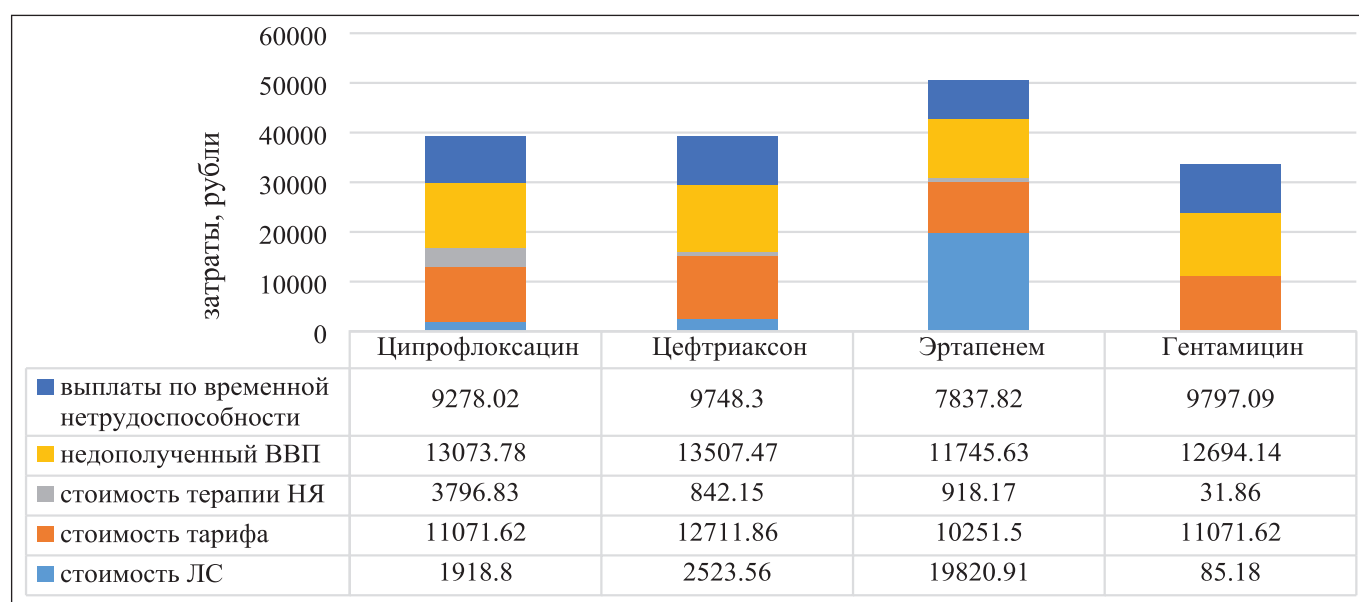


Рис. 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на один случай неосложнённого внегоспитального острого пиелонефрита в год

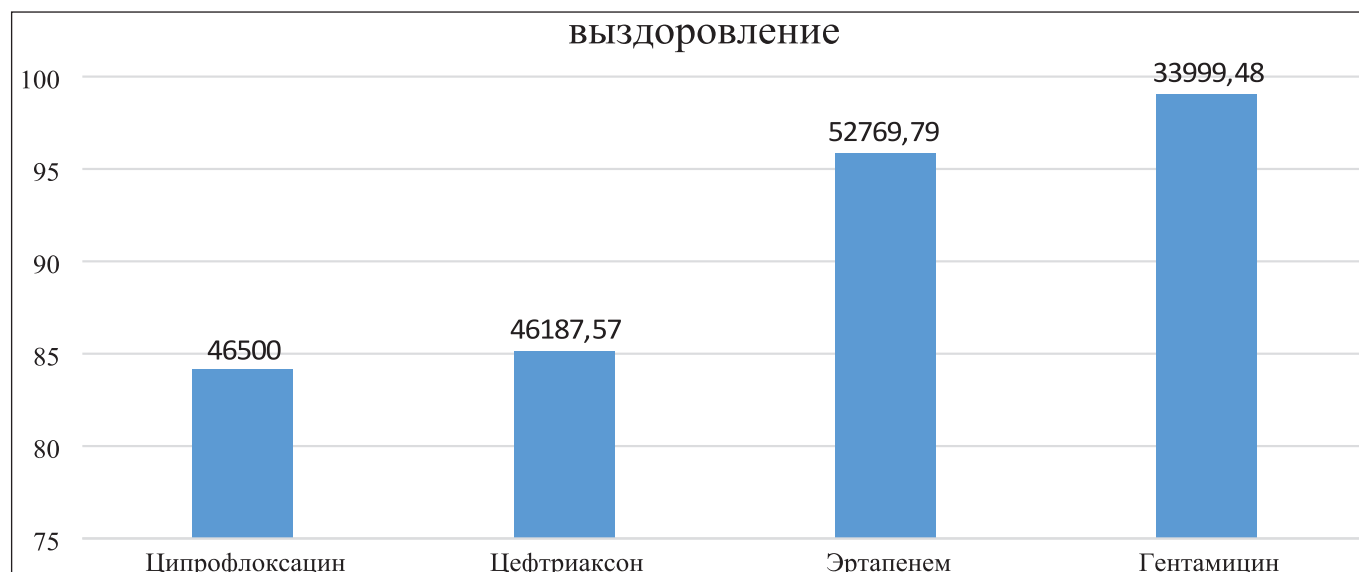


Рис. 3. Эффективность в группах сравнения (частота выздоровления)

Как видно из данных, представленных на рис. 4, относительно показателя «частота выздоровления» наибольшей эффективностью обладала стратегия проведения антибактериальной терапии острого неосложнённого пиелонефрита гентамицином, затем эртапенемом, значительно уступают стратегии терапии ципрофлоксацином и цефтриаксоном: показатель эффективности при использовании данных стратегий составлял, соответственно, 99,06; 95,84; 85,16 и 84,17 %.

В связи с тем, что стратегия с эртапенемом была более эффективна, но более затратная, был проведён расчёт ICER. Результаты представлены в табл. 4.

Как видно из данных, представленных в табл. 4,

наиболее экономически эффективной стратегией терапии острого пиелонефрита в регионах с уровнем резистентности *E.coli* к ципрофлоксацину > 10 % была стратегия применения аминогликозидов. Широко применяемые в реальной практике фторхинолоны и цефалоспорины 3-го поколения показали меньшую эффективность при больших затратах.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость АМП, отклоняя параметры на $\pm 5\%$ и $\pm 25\%$ их значения соответственно от исходного результата. Результаты представлены на рис. 4.

Таблица 4

Результаты инкрементального анализа эффективности затрат для стратегий антибактериальной терапии острого пиелонефрита

Стратегия	Общие затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффективность	Прирост эффективности	ICER
Гентамицин	33 679,89	-16 894,68	99,06	3,22	Доминирует
Эртапенем	50 574,57		95,84		
Гентамицин	33 679,89	-5 653,45	99,06	13,9	Доминирует
Цефтриаксон	39 333,34		85,16		
Гентамицин	33 679,89	-5 459,16	99,06	14,89	Доминирует
Ципрофлоксацин	39 139,05		84,17		

Примечание: ICER — инкрементальный коэффициент эффективности затрат.

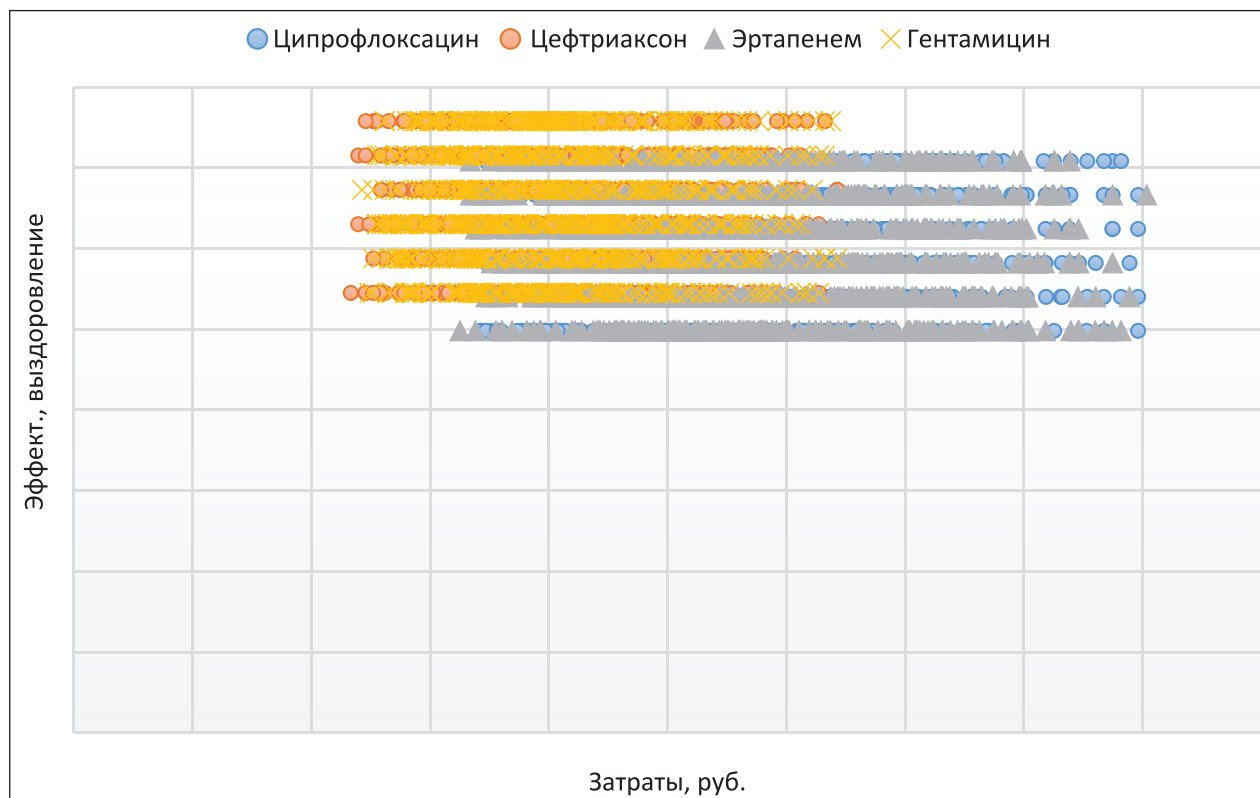


Рис. 4. Соотношение эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей (горизонт моделирования 1 год)

Как видно из представленных на рис. 4 данных, при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость антибактериальной терапии при рассмотрении показателя «частота выздоровления на 1 случай острого неосложнённого пиелонефрита» стратегия проведения антибактериальной терапии гентамицином при большей эффективности оставалась наименее затратной стратегией и продолжала доминировать остальные стратегии. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение

Выбор АМП определяется тяжестью заболевания, коморбидной патологией и ответом на стартовый режим терапии. В то же время роль резистентности штаммов *E.coli* на клинические исходы дискутабельна. Так, в исследовании *Park SH с соавт.* (2015) было показано, что некарбапенемные антибиотики также эффективны как карбапенемные в терапии острого осложнённого и неосложнённого пиелонефрита (отношение шансов (ОШ) 0,35 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09—1,38); $p=0,133$), а выбор антибактериальной терапии не влиял на исход заболевания [29]. Согласно Российским и международным рекомендациям, аминогликозиды рассматриваются как потенциальная альтернатива как эмпирической, так и целенаправленной терапии, так как уровень резистентности к аминогликозидам остаётся низким среди БЛРС-продуцирующих *E.coli* [3—6]. В то же время выбор этой группы АМП ограничивается представлениями лечащих врачей о высоких рисках нефро- и ототоксичности аминогликозидов. В исследовании *Nicolau DP с соавт.*, включавшем 2 184 пациентов, получавших гентамицин в режиме 240 мг 1 раз в сутки внутривенно, было показано, что нефротоксичность развилась у 1,2 % пациентов и разрешилась самостоятельно после отмены АМП; ототоксичность развилась в 0,13 % случаев [32]. В то же время в исследованиях *Park SH с соавт.*, *Wie SH с соавт.* была показана высокая клиническая эффективность аминогликозидов в терапии острого пиелонефрита как в случаях БЛРС-продуцирующих штаммов *E.coli*, так и случаях высокочувствительных штаммов [29, 31]. Высокая клиническая эффективность обусловлена в том числе уникальными фармакокинетическими характеристиками аминогликозидов: высокой концентрацией в моче, концентрация-зависимым бактерицидным эффектом, что является преимуществом при лечении острого пиелонефрита [31, 35]. Таким образом, аминогликозиды являются эффективной и экономически целесообразной аль-

тернативой карбапенемам в случаях нетяжёлых острых неосложнённых пиелонефритов, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *E.coli*. Требуется дополнительные усилия по поиску стратегии введения, минимизирующей потенциальные риски токсичности. Крупные когортные исследования показали повышенные риски коллаген-ассоциированных нежелательных побочных реакций на фоне приёма фторхинолонов, в том числе риски отслойки сетчатки, разрывов сухожилий, а также риски развития аневризм аорты, в том числе фатальных [25, 26, 35—37]. Высокие риски коллаген-ассоциированных осложнений на фоне терапии фторхинолонами, а также относительно низкая эффективность терапии острых неосложнённых пиелонефритов, в том числе в регионах с резистентностью *E.coli* > 10 %, ограничивают применение данной группы АМП в терапии восходящей уроинфекции.

Ограничения исследования

1. В модель не включены пациенты, у которых течение пиелонефрита осложнилось развитием сепсиса.
2. Не принимали в расчёт проводимые оперативные вмешательства в случаях неэффективности проводимой консервативной терапии в виду отсутствия доступных статистических данных о частоте и виде оперативных вмешательств.
3. В виду благоприятного прогноза заболевания при построении модели летальность была принята равной нулю.
4. Выбор клинических исследований, в которых оценивалась эффективность режимов эмпирической антибактериальной терапии, ограничивался тем, что во многих исследованиях в качестве критерия эффективности использовалась суррогатная конечная точка — микробиологическая излеченность, которая определялась как эрадикация возбудителя или уменьшение его титра менее 10^3 КОЕ/мл.
5. При расчёте не прямых затрат не учитывался недополученный ВВП вследствие смерти пациентов от разрыва аневризмы, так как в исследовании, данные которого приняты в расчёт, использовалась база данных пациентов старше 65 лет, т. е. лиц нетрудоспособного возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Балькина Ю.Е., Арепьева М.А., Сидоренко С.В., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. — написание текста, редактирование; Гомон Ю.М., Колбин А.С. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гомон Юлия Михайловна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: gomomnd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

к. м. н., врач-клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Gomon Yulia*Corresponding author*

e-mail: gomomnd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

Candidate of Medical Sciences, physician-clinical pharmacologist, St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg; professor assistant, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Балькина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Balykina Julia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

Candidate of Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Арепьева Мария Александровна

ORCID ID: 0000-0001-7923-1167

аспирант, кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Arepeva Maria

ORCID ID: 0000-0001-7923-1167

Postgraduate at the Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Сидоренко Сергей Владимирович

д. м. н., проф., заведующий отделом молекулярной микробиологии и эпидемиологии, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург

Sidorenko Sergei

MD, prof., Head of the Department of molecular microbiology and epidemiology, PRCCID, St. Petersburg

Стрижелецкий Валерий Викторович

д. м. н., проф., кафедра факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, главный врач, СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург

Strizheletskii Valerii

MD, prof., Department of faculty surgery, St. Petersburg State University, chief physician, St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg

Иванов Игорь Григорьевич

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет, заместитель главного врача, СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург

Ivanov Igor

assistant of the Department of propaedeutics of internal diseases, St. Petersburg state University, Deputy chief physician, St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg

Литература / References

1. Stamm WE, Hooton TM, Johnson JR. Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment. *J Infect Dis.* 1989; 159(3):400—6.
2. Маждраков Г., Попов Н. *Болезни почек.* — София: Медицина и физкультура; 1976. — 80 с. [Mazhdraikov G., Popov N. *Kidney diseases.* Sophia: 1976 (In Russ).]
3. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Острый пиелонефрит у взрослых. Клинические рекомендации, 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=54#/text> (дата обращения 25.02.2018) [Zaicev AV, Kasyan GR, Spivak LG. Acute pyelonephritis at adults. *Clinical recommendation*, 2016 (In Russ).]

4. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259—66. DOI: 10.1056/NEJMcp030027
5. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002; 113 (Suppl 1A): 14S-19S.
6. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2015> (дата обращения 25.02.2018).
7. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякova Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации.* — М.: 2015. — 72 с. [Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA.

Antimicrobial therapy and profilaxis kidney infections, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical recommendation*. Moscow: 2015 (In Russ).]

8. Рафальский В.В., Стречунский Л.С., Кречикова О.И. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // *Урология*. — 2004. — №2. — С.13-17. [Rafalskiy VV, Strachunskiy LS, Krechikova OI. Rezistentnost' vzbuditelej ambulatorny'x infekcij mochevy'vodyashhix putej po danny'm mnogocentrov'y'x mikrobiologicheskix issledovanij. *Urology* 2004;2:13—17 (In Russ).]

9. Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2017. — Т.62. — №7-8. — С.17—22 [Sidorenko S.V., Kolbin A.S., Shlyapnikov S.A. Pharmacoepidemiological Study of the Use of Antibacterial Agents in the Multi-Speciality Hospitals of St. Petersburg. *Antibiotics and chemotherapy*. 2017;62(7-8):17—22 (In Russ).]

10. Арепьева М, Колбин А, Сидоренко С, et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017;8:148—156. Doi: 10.1016/j.jgar.2016.11.010.

11. Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2016. — Т.18. — №3. — С. 200—211 [Arepieva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V. Prognostic model of microbial resistance based on the relationship between antibiotic resistance and consumption. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy* 2016;18(3):200—211 (In Russ).]

12. Yen ZS, Davis MA, Chen SC, et al. A cost-effectiveness analysis of treatment strategies for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *Acad Emerg Med*. 2003;10(4):309—14.

13. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под. общ. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ; 2013. — 42 с. [Osnoyny'e ponyatiya v ocenke medicinskih tekhnologij: metod. posobie. Ed by Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. Moscow: Publisher OCl; 2013. (In Russ).]

14. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка и выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / под общ. ред. П.А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед; 2004. — 404 с. [Avksentyeva M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. Kliniko-e'konomicheskij analiz (ocenka i vy'bor medicinskih tekhnologij i upravleniya kachestvom medicinskoj pomoshhi). Ed by Vorobyev P.A. Moscow: Newdiamed; 2004. (In Russ).]

15. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Белоусова Ю.Б. — М.: Общество клинических исследователей; 2000. — 579 с. [Planirovanie i provedenie klinicheskix issledovanij lekarstvenny'x sredstv. Ed by Belousov YuB. Moscow: Obshhestvo klinicheskix issledovatelej; 2000 (In Russ).]

16. Gold MR. Cost-effectiveness in Health and Medicine. 1996 New York: Oxford University Press. 425.

17. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics. 2004: Elsevier Health Sciences. 216.

18. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. Москва 2016. [Recommendations upon budget impact analysis within Free for pay medical care State program. FGBU "CEKKMP" (In Russ).]

19. Бурбелло А.Т., Бабак С.В., Андреев Б.В., и др. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств (пособие для врачей) / под ред. Бурбелло А.Т. — Санкт-Петербург: 2008. [Burbello T.A., Babak S.V., Andreyev B.V., et al. Neblagopriyatny'e pobochny'e reakcii lekarstvenny'x sredstv (posobie dlya vrachej). Ed by Burbello A.T. St. Petersburg; 2008. (In Russ).]

20. Lee S, Song DY, Cho SH, et al. Impact of extended-spectrum beta-lactamase on acute pyelonephritis treated with empirical ceftriaxone. *Microb Drug Resist*. 2014;20(1):39—44. DOI: 10.1089/mdr.2013.0075

21. Suankratay C, Jutivorakool K, Jirajariyavej S. A prospective study of ceftriaxone treatment in acute pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(8):1172—81.

22. Tomera KM, Burdman EA, Reyna OG, et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(9):2895—900.

23. Shin J, Kim J, Wie SH, et al. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact. *Microb Drug Resist*. 2012;18(2):169—75. DOI: 10.1089/mdr.2011.0139

24. Jeon JH, Kim K, Han WD, et al. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by Escherichia coli in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3043—3046. DOI: 10.1128/AAC.06212-11

25. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e010077. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010077

26. Arcieri GM, Becker N, Esposito B, et al. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. *Am J Med*. 1989;87(5A): 92S-97S.

27. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 2012;307(13):1414—9. DOI: 10.1001/jama.2012.383

28. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, et al. Ertapenem for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in children. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(5):339—43. DOI: 10.3109/00365548.2011.553241

29. Park SH, Choi SM, Chang YK, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2848—56. DOI: 10.1093/jac/dku215

30. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53 Suppl 2:ii67-74.

31. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Use of gentamicin for women with community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis caused by gentamicin-susceptible or -resistant Escherichia coli: 10-year experience. *Microb Drug Resist*. 2013;19(4):316—22. DOI: 10.1089/mdr.2012.0140

32. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(3):650—5.

33. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение. URL: <https://spboms.ru/page/docs> (дата обращения 25.02.2018) [General tariff agreement. St. Petersburg, 2017. (In Russ).]

34. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Сидоренко С.В. и др. Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2017. — Т.10. — №2. — С. 003—011. [Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., et al. Economic assessment of the effectiveness and safety of the commonly practiced perioperative antibiotic prophylaxis: (based on an earlier epidemiological survey of multidisciplinary hospitals). PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017;10(2):003—011. (In Russ).]. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011

35. Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):246—51. DOI: 10.1093/jac/dkn469

36. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 2012;307(13):1414—9. DOI: 10.1001/jama.2012.383

37. U.S. Food and Drug Administration Information for Healthcare Professionals Black Box Warning Fluoroquinolones and Tendinitis and Tendon Rupture. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> (дата обращения 25.02.2018).