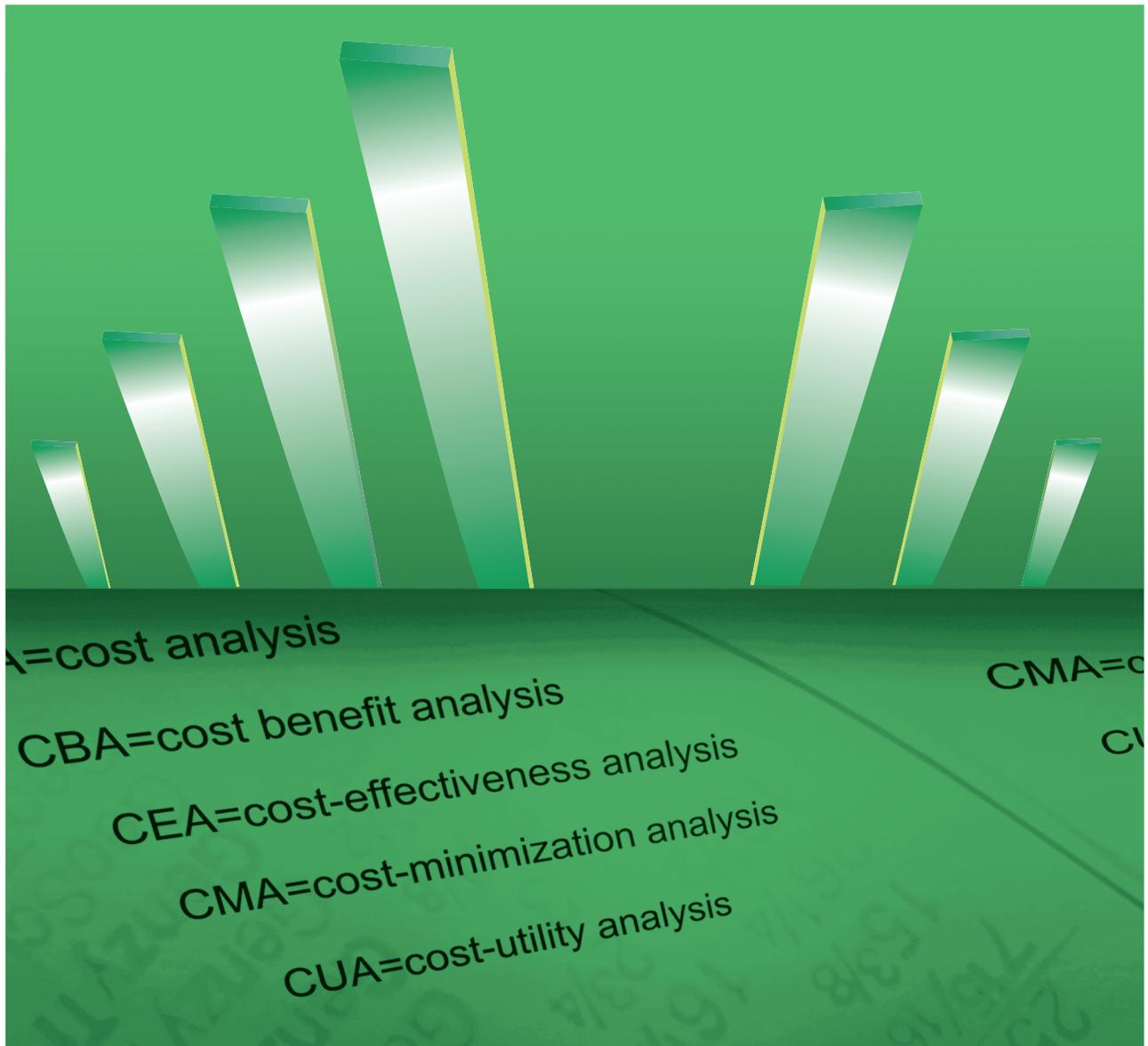


Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2019 Vol. 12 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Мониторинг заболеваемости патологиями костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации
- Эффективный поиск научных разработок с инновационным потенциалом в медицине
- Персонифицированный учет затрат в управленческом учете медицинских организаций

№2

Том 12

2019



DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.72-84

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономический анализ применения препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями

Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград 400131, Россия)

Для контактов: Недогода Сергей Владимирович, e-mail: nedogodasv@rambler.ru

Резюме

Цель – провести оценку экономических последствий применения препарата цефтазидим+авибактам в сравнении с рекомендованными схемами терапии у взрослых пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Материалы и методы. Оценка экономических последствий проведена с использованием анализа «затраты-эффективность» и анализа влияния на бюджет. Расчет затрат проводился в модели, разработанной в программе Microsoft Excel.

Результаты. Анализ эффективности показал, что пациенты, получавшие фиксированную комбинацию цефтазидим/авибактам, характеризовались меньшим количеством дней, проведенных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и более высокими показателями клинического излечения, чем пациенты, получающие комбинации сравнения в течение 14 дней от начала лечения (8 против 18 дней и 75% против 34,8% соответственно, $p=0,031$). Стоимость курса цефтазидим+авибактам составила 228,3 тыс. руб., что на 34,5-229,5 тыс. руб. (13,12-50,14%) ниже расходов на альтернативные схемы лечения. По результатам анализа «затраты-эффективность» показано, что применение препарата цефтазидим+авибактам фармакоэкономически эффективно и позволяет снизить стоимость случая клинического излечения больного на 61-72% в зависимости от используемой схемы терапии, при этом характеризуясь наименьшей стоимостью ведения больного, позволяя сократить сумму прямых затрат на ведение больного на 76-270 тыс. руб. (16-40%). Медиана экономической выгоды при использовании фиксированной комбинации цефтазидим+авибактам составляет 154 тыс. руб. (28% экономии в сравнении с текущей практикой). Анализ влияния на бюджет показал, что это приведет к снижению нагрузки на бюджет системы здравоохранения на 29%, или на 34,3 млн руб. в год. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Заключение. На основании комплексного фармакоэкономического исследования можно сделать вывод о том, что применение препарата цефтазидим+авибактам у пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными бактериями с экономической точки зрения является предпочтительной опцией по сравнению с применением текущих схем антибактериальной терапии.

Ключевые слова

Сепсис, карбапенеморезистентные энтеробактерии, бактерии с множественной резистентностью, цефтазидим+авибактам, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты-эффективность».

Статья поступила: 22.04.2019 г.; в доработанном виде: 28.05.2019 г.; принята к печати: 27.06.2019 г.

Конфликт интересов

Данная статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ применения препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 72-84. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.72-84.

Pharmacoeconomic analysis of ceftazidime+avibactam (Zavicefta®) in the treatment of sepsis caused by carbapenem-resistant enterobacteria

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O.

Volgograd State Medical University (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia)

Corresponding author: Sergei V. Nedogoda, e-mail: nedogodasv@rambler.ru.

Summary

Aim: to assess the economic outcomes of using ceftazidime + avibactam (compared with the recommended treatments) in adult patients with sepsis caused by carbapenem-resistant enterobacteria.

Methods. The economic assessment was made using the cost-effectiveness analysis and budget impact analysis. The cost-effectiveness and budget impact analyses were performed using the Microsoft Excel software.

Results. The treatment efficacy analysis showed that patients treated with the fixed-dose combination ceftazidime + avibactam had fewer days spent in the ICU and higher clinical cure rates than patients receiving the reference drug combinations (8 vs 18 days and 75% vs 34.8%, respectively, $p=0.031$). The cost of treatment with ceftazidime + avibactam amounted to 228.3 thousand rubles, which was lower than the cost of using the alternative treatment regimens by 34.5-229.5 thousand rubles or 13.12-50.14%. According to the cost-effectiveness analysis, the use of ceftazidime + avibactam is pharmacoeconomically effective as it reduces the cost of patient clinical cure case by 61-72% (depending on the treatment regimen used); in addition, the ceftazidime + avibactam allows for managing the hospitalized patient at a cost lower by 76-270 thousand rubles or 16-40% than the compared treatment. The median economic benefit from using the fixed dose combination ceftazidime + avibactam is 154 thousand rubles (28% savings compared with the current practice). The budget impact analysis showed that the reduction in the health budget burden would reach 29% or 34.3 million rubles in year. The sensitivity analysis confirmed the above results.

Conclusion. Based on the obtained results, we conclude that the ceftazidime + avibactam combination in patients with sepsis caused by carbapenem-resistant bacteria is economically preferable as compared with the current antibiotic therapy regimens.

Key words

Sepsis, carbapenem-resistant enterobacteria, bacteria with multiple resistance, ceftazidime + avibactam, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis.

Received: 22.04.2019; **in the revised form:** 28.05.2019; **accepted:** 27.06.2019.

Conflict of interests

Publication of this article was supported by Pfizer Inc. All authors retained full control over the article content and the decisions of the editorial board. The authors declare no conflict of interest and confirm accuracy, independency and objectivity of the data included in the paper.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O. Pharmacoeconomic analysis of the ceftazidime+avibactam (Zavicefta®) in the treatment of sepsis caused by carbapenem-resistant enterobacteria. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]. 2019; 12 (2): 72-84 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.72-84.

Введение / Introduction

Согласно определению, принятому на конференции АССР/SCCM и на Калужской согласительной конференции Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) в 2004 г., сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [1]. Тяжелый сепсис и септический шок (СШ) являются наиболее тяжелыми формами такой реакции и сопровождаются нарушениями функций систем и органов, дистантных от основного инфекционно-воспалительного процесса [2].

Нарастание устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам отнесено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к глобальным угрозам человечеству. В 2017 г. по просьбе членов-участников ВОЗ был разработан список наиболее опасных патогенов и внесены изменения в Примерный перечень основных лекарственных средств (WHO Model List of Essential Medicines), касающиеся использования антибактериальных препаратов. В последние пять лет особую тревогу вызывает распространение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) энтеробактерий и особенно

Klebsiella pneumoniae с множественной резистентностью к большинству антибиотиков, включая карбапенемы [3].

Обычно карбапенеморезистентные энтеробактерии (КРЭ) характеризуются устойчивостью не только к карбапенемам и другим бета-лактамам, но и к большинству антибиотиков других классов (фторхинолонам, аминогликозидам), но часто сохраняют чувствительность к тигециклину, полимиксинам и фосфомицину. В то же время необходимо отметить, что уровень устойчивости к карбапенемам, опосредуемый отдельными карбапенемами, может существенно различаться. Так, для продуцентов карбапенемаз VIM- и OXA-типов характерны относительно невысокие значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) карбапенемов, наибольшие значения МПК отмечают у продуцентов карбапенемаз NDM-типа. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что меропенем (в максимальных дозах и при продленной инфузии) сохраняет клиническую эффективность при МПК в отношении возбудителей $\leq 8-16$ мг/мл. Насколько данное наблюдение справедливо для других карбапенемов, в настоящее время не установлено.

До настоящего времени инфекции, вызванные антибиотикорезистентными бактериями, представляют серьезную проблему для си-

стемы здравоохранения, поскольку они ассоциированы с высокой летальностью, значительным финансовым бременем и снижением терапевтических возможностей. В связи с этим остро стоит необходимость внедрения в практику новых препаратов-антибиотиков, позволяющих преодолеть лекарственную устойчивость патогенов.

В последние годы для борьбы с резистентными грамотрицательными патогенами были разработаны новые комбинации β-лактам/ингибитор β-лактамаз [4]. Одним из них является цефтазидим+авибактам. Цефтазидим является цефалоспорином третьего поколения с хорошей активностью против грамотрицательных бацилл, а авибактам – не-β-лактамный ингибитор β-лактамаз, проявляющий высокую ингибирующую активность *in vitro* в отношении β-лактамаз [5]. Фиксированная комбинация цефтазидим+авибактам обладает активностью против многих грамотрицательных возбудителей, в том числе *E.coli* и *K.pneumoniae*, продуцирующих широкий спектр β-лактамаз, карбапенеморезистентных энтеробактерий и *P.aeruginosa* [6].

Препарат цефтазидим+авибактам в настоящее время зарегистрирован в России, однако он не входит в государственные перечни, согласно которым происходит возмещение лекарственных затрат за счет бюджетных средств. В связи с этим представлялось актуальным сопоставить фармакоэкономическую эффективность данного представителя нового класса антибиотиков с комбинациями препаратов, в настоящее время применяемыми для лечения пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными энтеробактериями (КРЭ).

Выбор показания для проведения фармакоэкономического исследования обусловлен тем фактором, что бактерии с множественной резистентностью являются серьезным фактором риска назначения неадекватной антимикробной терапии, при этом неадекватная антимикробная терапия сепсиса, обусловленного грамотрицательными бактериями, в 3 раза повышает риск летального исхода [7].

Цель – провести оценку экономических последствий применения препарата цефтазидим+авибактам в сравнении с рекомендованными схемами терапии у взрослых пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Материалы и методы / Materials and Methods

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel (Microsoft, Inc, США),

которая позволяет провести анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет при применении препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) и других стратегий антимикробной терапии при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Выбор альтернативы для сравнения с исследуемым препаратом

Режимы антибактериальной терапии сепсиса, вызванного КРЭ, не отработаны, поскольку проспективные рандомизированные исследования практически отсутствуют [2,3].

Таким образом, однозначных рекомендаций по выбору оптимального антибиотика не существует. Результаты некоторых клинических исследований показали, что эффективность тигециклина и полимиксинов В и Е (антибиотиков к которым КРЭ, как правило, сохраняют чувствительность) в монотерапии не превышает 50%. Наряду с этим в большинстве ретроспективных исследований или исследованиях «случай – контроль» документирована более высокая эффективность комбинированного применения антибиотиков (два или три препарата) по сравнению с монотерапией.

Показана эффективность различных комбинированных режимов антибактериальной терапии (карбапенем+колистин или полимиксин В; карбапенем+тигециклин; тигециклин+колистин или полимиксин В; карбапенем+тигециклин+колистин; фосфомицин+тигециклин или колистин). Важно отметить, что в большинство исследований были включены пациенты с инфекциями, вызванными продуцентами карбапенемаз КРС-типа, насколько полученные данные можно экстраполировать на инфекции, вызванные продуцентами других карбапенемаз, неизвестно.

Таким образом, на фоне существенного дефицита надежной информации наиболее обоснованы в настоящее время рекомендации о применении комбинированной антибактериальной терапии при выделении КРЭ. Однако данные, которые позволили бы отдать предпочтение какой-либо конкретной схеме, отсутствуют. Перспективным представляется применение цефтазидима/авибактама для лечения инфекций, вызванных продуцентами сериновых карбапенемаз (КРС-типа и ОХА-48-типа).

Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению сепсиса, при выявлении инфекции,

Таблица 1. Рекомендованные схемы антибактериальной терапии инфекции, вызванной карбапенеморезистентными энтеробактериями.

Table 1. Recommended antibacterial therapy regimens for infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria.

Микроорганизм	Схема терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Pseudomonas aerug.</i>	При МПК меропенема или дорипенема $\leq 8,0$ мкг/мл Максимальные дозы меропенема или дорипенема (продленная инфузия)+полимиксины или тигециклин** в зависимости от чувствительности возбудителя; Меропенем* или дорипенем*+сульбактам (ампициллин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам)±тигециклин**; Цефтазидим/авибактам
	При МПК меропенема $>8,0$ мкг/мл Полимиксины+тигециклин**±аминогликозиды±фосфомицин; Эртапенем+меропенем; Цефтазидим/авибактам
	При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации трех или четырех антибиотиков: карбапенем*; тигециклин**; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид; цефтазидим/авибактам

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация.

* Рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем – 4-6 г, дорипенем – 3 г, имипенем – 4 г);

** Препарат не активен при инфекции вызванной *Ps. aeruginosae*.

Note. MПК – the minimum inhibitory concentration.

* Recommended maximum daily doses (meropenem – 4-6 g, doripenem – 3 g, imipenem – 4 g);

** The drug is not active against infection caused by *Ps. aeruginosae*.

Таблица 2. Препараты, применяющиеся для лечения септической инфекции, включенные в перечень ЖНВЛП.

Table 2. Drugs included in the VED list for the treatment of septic infections.

Группа препаратов	Препарат
Карбапенемы	Меропенем
	Эртапенем
Сульбактамы (в комбинации)	Цефоперазон-сульбактам
	Ампициллин-сульбактам
Полимиксины	Колистин
	Фосфомицин
Тетрациклины	Тигециклин
Аминогликозиды	Стрептомицин
	Амикацин
	Гентамицин
	Канамицин
	Тобрамицин

вызванной карбапенеморезистентными энтеробактериями, рекомендовано применение схем терапии, представленных в **таблице 1** [2,3].

В соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) он рекомендован для лечения следующих инфекций у взрослых пациентов:

- осложненных интраабдоминальных инфекций;
- осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальной пневмонии, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

В рамках данного исследования рассматривалось применение ЛС у пациентов, страдающих сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными энтеробактериями, так как данное осложнение коррелирует с повышенным риском неблагоприятного исхода [7].

Препараты, применяющиеся в такой же клинической ситуации, включенные в перечень ЖНВЛП, приведены в **таблице 2**.

Таким образом, в настоящем исследовании рассматривается применение препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) в сравнении с комбинированными режимами антибиотикотерапии у взрослых пациентов при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями (**таблица 3**).

Алгоритм поиска и идентифицированные исследования

В ходе информационного поиска был проведен анализ сравнительной эффективности и безопасности сравниваемых стратегий терапии. Поиск результатов опубликованных клинических исследований был осуществлен в следующих базах данных: Кокрановская библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>); Medline/Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), eLIBRARY, а также был проведен простой информационный поиск в Google с использованием сле-

дующих ключевых терминов: “ceftazidime/avibactam”, “sepsis”, “carbapenemase-producing Enterobacteriaceae”, “bacteremia”.

По результатам поиска было найдено 368 статей, среди которых были отобраны РКИ, ретроспективные исследования и метаанализы. Среди 30 обнаруженных клинических исследований нам не удалось найти ни одного РКИ, изучающего эффективность препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями. В связи с ограниченностью данных при указанной нозологии в качестве основы анализа эффективности нами были проанализированы результаты мультицентрового ретроспективного исследования Castón J. J. с соавт. (2017) [7], в котором авторы оценивали эффективность препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) в сравнении с другими эффективными режимами антибиотикотерапии у пациентов с бактериемией. Данное исследование было отобрано в связи с клинической характеристикой включенных пациентов – диагноз сепсиса был выставлен у 12 (38,7%) пациентов, тяжелый сепсис – у 4 (12,9%) пациентов и септический шок – у 13 (41,9%) пациентов.

В исследование был включен 31 пациент. Общая смертность за 30 дней составила 45,2% (n=14). Восемь пациентов (25,8%) получали лечение цефтазидимом/авибактамом. 17 пациентов (54,8%) получали комбинированную терапию, включавшую аминогликозид (n=7; 87,5%), карбапенемы (n=3; 37,5%), фосфомицин (n=2; 55%), тигециклин (n=2; 25%) или колистин (n=2; 25%), что согласуется с отечественными рекомендациями по лечению сепсиса, представленными выше. Пять пациентов не получали специфического лечения. Общая смертность через 30 дней составила 25% (n=2) у пациентов основной группы и 52,2% (n=12) в группе сравнения. Тем не менее не было обнаружено существенных различий между двумя группами (p=0,19), что авторы связывают с небольшой выборкой исследования. При этом пациенты, получавшие цефтазидим+авибактам, характеризовались более высокими показателями клинического излечения, чем пациенты в группе сравнения в течение 14 дней от начала лечения (75% против 34,8% соответственно; p=0,031) (**табл. 4**).

Таблица 3. Сравнимые стратегии терапии.

Table 3. Therapy strategies under comparison.

Цефтазидим+авибактам	Альтернативы сравнения	Меропенем+тигециклин+колистин
		Меропенем+тигециклин+цефоперазон+фосфомицин
		Меропенем+тигециклин+цефоперазон+гентамицин
		Эртапенем+меропенем
		Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин

Таблица 4. Эффективность антибиотикотерапии по данным исследования Castón J.J. с соавт. (2017) [8].

Table 4. Efficacy of the compared antibiotic therapies according to Castón et al. (2017) [8].

Режим терапии	Длительность терапии, дни*	Клиническое излечение через 14 дней (p=0,031), %	30-дневная выживаемость (p=0,19), %
Цефтазидим+авибактам	8	75	75
Терапия сравнения	18	34,8	47,8

Безопасность сравниваемых альтернатив и частота развития различных НЯ в данном исследовании не оценивалась, в связи с чем сделано допущение о равнозначной безопасности сравниваемых стратегий.

Анализ затрат

В модели были учтены прямые медицинские затраты на одного пациента, включая следующие виды затрат:

- затраты на лекарственную терапию: (включая стоимость антибиотикотерапии)
- Затраты на стационарное лечение (нахождение в ОРИТ)

Расчет стоимости курса

В рамках оценки прямых затрат на лекарственную терапию было принято, что в течение всего времени пребывания в стационаре пациенты получают лечение сравниваемыми режимами антибактериальной терапии в дозах, определенных на основании инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов и в рекомендациях по лечению сепсиса (табл. 5) [2,3].

В данном исследовании стоимость лекарственных препаратов сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (ГРЛС, расчет проводился 01 марта 2019 г.) с учетом 10% НДС и предполагаемой 11,845% оптовой

надбавки по данным мониторинга ФАС за предельными размерами оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации за 2018 г. Стоимость препарата колистин, не входящего в перечень ЖНВЛП, была получена на основании результатов оптовых закупок IMS за первые два квартала 2018 г. Стоимость препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) определена на основании цены, рекомендованной производителем для включения в перечень ЖНВЛП. Данные представлены в таблице 6.

Поскольку в исследовании Castón J.J. с соавт. (2017), взятом в качестве основы анализа эффективности [8], не было данных о статистически значимых различиях в частоте прекращения терапии или редукции дозы в связи с развитием СНЯ между препаратами сравнения, в исследовании использовали только данные о стоимости полнодозовой терапии с учетом допущения о равной частоте отказов от терапии.

Стоимость курса терапии из расчета на одного пациента представлена в таблице 7. С учетом используемых цен модели затраты на стоимость курса фиксированной комбинации цефтазидим+авибактам составила 228,3 тыс. руб. Медиана разницы стоимости с остальными стратегиями терапии составляет 111,4 тыс. руб. (32,8%).

Таблица 5. Режимы применения стратегий сравнения.

Table 5. Regimens of the reference therapeutic strategies.

Лекарственное средство	Режим дозирования	Суточная доза, мг
Завицефта® флакон 2000 мг + 500 мг №10	6 г + 1,5 г один раз в сутки	
Гентамицин 40 мг/мл, 2 мл №10	5-7 мг/кг один раз в сутки	560
Тигециклин 50 мг №10	100 мг далее 50 мг два раза в 12 ч	150 100
Меропенем, 1000 мг №10	1-2 г три-четыре раза в сутки (3-часовая инфузия)	8000
Цефоперазон+сульбактам 2 г №50	4 г в сутки	8000
Фосфомицин 4 г №1	3-4 г два-три раза в сутки	12000
Полимиксин В 50 мг №1	1-1,25 мг/кг два раза в сутки или 10000-12500 МЕ/кг два раза в сутки	200
Колистин 1 млн ЕД №1	2-3 млн ЕД три раза в сутки	9
Эртапенем 1 г №1	1 г один раз в сутки	1000

Таблица 6. Стоимость лекарственного препарата для анализа.

Table 6. Drug prices used in the analysis.

Лекарственное средство	Цена упаковки (ЖНВЛП), руб.	Цена упаковки (ЖНВЛП+НДС+ТН), руб.	Количество в упаковке, шт.	Стоимость 1 мг, руб.
Завицефта® флакон 2000 мг + 500 мг №10	78 051,84	95 106,2	–	–
Гентамицин 40 мг/мл, 2 мл №10	23,8	29,0	800	0,04
Тигециклин 50 мг №10	22 315,0	27 190,8	500	54,38
Меропенем, 1000 мг №10	12 525,0	15261,7	10000	1,53
Цефоперазон+сульбактам 2 г №50	15 823,6	15 261,7	100000	0,19
Фосфомицин 4 г №1	1 540,0	19 281,1	4000	0,47
Колистин 1 млн ЕД №1	–	848,0	1	848,0
Эртапенем 1 г №1	1 958,0 руб.	2 385,8	1000	2,39

Таблица 7. Стоимость курса лекарственной терапии, руб.

Table 7. Cost of one course of drug therapy, rub.

Стратегия терапии	Стоимость курса, руб.	Разница, руб.	Разница, %
Цефтазидим+авибактам (Завицефта®)	228252	–	–
Меропенем+тигециклин+колистин	457751	229498	50,14
Меропенем+тигециклин+цефоперазон+фосфомицин	449470	221217	49,22
Меропенем+тигециклин+цефоперазон+гентамицин	272624	44371	16,28
Эртапенем+меропенем	262713	34461	13,12
Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин	339677	111425	32,8

Таблица 8. Стоимость нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Table 8. The cost of treatment in the ICU (per patient).

83040	Реанимация 4-й категории сложности (до 192 ч включительно)	171170,91 руб.
83050	Реанимация 5-й категории сложности (более 192 ч)	213294,12 руб.

Затраты на медицинские услуги

Расчет прямых медицинских затрат на оказание помощи при сепсисе (нахождение пациента в ОРИТ) осуществлялся в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год»^a и Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год^b. Согласно расчету, учет первого койко-дня допускается при нахождении пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии 12 ч и более.

Итоговые затраты, связанные с нахождением пациента в ОРИТ при лечении сепсиса, представлены в **таблице 8**.

При расчете затрат было учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования, равное 5%, по следующей формуле:

$$\text{Costs}_{\text{disc}} = \sum \text{Costs}_t \times (1+i)^{-t},$$

где $\text{Costs}_{\text{disc}}$ – дисконтированные затраты, руб.; Costs_t – недисконтированные затраты; i – ставка дисконтирования; t – период дисконтирования (в годовом выражении).

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» был выполнен в соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. №145-од^c.

Поскольку при проведении анализа эффективности была выявлена различная клиническая эффективность сравниваемых стратегий терапии, при проведении собственно фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (CEA – cost-effectiveness analysis) с расчетом соответствующего

коэффициента (cost-effectiveness ratio – CER). Показатель соотношения «затраты-эффективность» рассчитывали по формуле:

$$\text{CER} = \text{DC} / \text{Ef},$$

где CER – соотношение затраты/ эффективность; DC – прямые затраты на фармакотерапию; Ef – эффективность терапии.

На заключительном этапе была проведена экономическая оценка применения лекарственного препарата цефтазидим+авибактам в системе льготного лекарственного обеспечения РФ с использованием метода анализа влияния на бюджет (АВБ). АВБ проводили по общепринятой методике в соответствии с методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. №145-од^d.

Анализ «влияния на бюджет» (АВБ) выполнялся с годичной и 3-летней временной перспективой по следующим формулам:

$$\text{АВБ (руб.)} = \text{C1} - \text{C0},$$

$$\text{АВБ (\%)} = (\text{C1} / \text{C0}) - 1,$$

где АВБ (руб.) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), руб.; АВБ (%) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), %; C0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении; C1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, использующих цефтазидим+авибактам (Завицефта®).

Определение популяции пациентов, которым требуется применение препарата, проводилось на основании данных государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» [9]. Так, в России за год было зарегистрировано 22963 случая инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. При исключении инфекций, связанных с оказанием родовспомогательной помощи и нозокомиальных инфекций у детей (25,96 и 8,53% соответственно), получено 15 043 случая. При этом, по данным исследования ЭРГИНИ, нозокомиальные инфекции по сравнению с внебольничными характеризуются более тяжелым течением: у 43,8% пациентов инфекция характеризовалась как тяжелый

^d Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. [Электронный ресурс] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravoohraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 21.04.2019 г.

^a Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».

^b Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год (г. Москва, 17 декабря 2018 г.) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi>. Дата обращения: 21.04.2019 г.

^c Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. [Электронный ресурс] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravoohraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 21.04.2019 г.

Таблица 9. Процент пациентов, получающих сравнимые режимы терапии при различной доле препарата цефтазидим+авибактам.

Table 9. The number of patients (% of total) receiving the reference treatments at various proportions of the ceftazidime+avibactam combination.

Режим терапии	Процент пациентов, получающих различные комбинации в зависимости от доли цефтазидим+авибактам				
	0	25	50	75	100
Меропенем+тигециклин+колистин	14,3	10,74	7,16	3,58	0
Меропенем+тигециклин+цефоперазон+фосфомицин	24,2	18,15	12,10	6,05	0
Меропенем+тигециклин+цефоперазон+гентамицин	25,6	19,20	12,80	6,40	0
Меропенем+эртапенем	19,6	14,67	9,78	4,89	0
Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин	16,3	12,24	8,16	4,08	0
Цефтазидим+авибактам	0,0	25,0	50,0	75,0	100,0

сепсис или септический шок [10]. По данным AMRmap (онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России), карбапенморезистентные энтеробактерии (с резистентностью ко всем препаратам класса карбапенемов) у взрослых пациентов при нозокомиальной инфекции выявляются в 3,48% случаев [11]. Исходя из этого, можно рассчитать размер целевой популяции: $15043 \times 43,8\% \times 0,0348 = 229$ человек (при допущении, что сепсис развивается у пациента не более одного раза в год).

Таким образом, ежегодно можно ожидать возникновения порядка 299 случаев сепсиса, вызванного карбапенморезистентными энтеробактериями.

Доли пациентов, получающих сравнимые схемы лечения, рассчитаны на основе данные IMS за 2018 г. и представлены в **таблице 9**. Также в таблице 9 представлены доли пациентов, переводимые на терапию цефтазидим+авибактам (Завицефта®) в рамках анализа влияния на бюджет.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выступали цены на ЛП, число пациентов, эффективность схем лечения. Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20%.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Затраты на лечение пациентов с использованием различных режимов антибактериальной терапии рассчитывали по описанной

ранее методике. При этом учитывали затраты на антибактериальную терапию и пребывание в ОРИТ. Результаты расчетов приведены в **таблице 10** и на **рисунке 1**.

Как видно из приведенных в таблице 10 и на рисунке 1 данных, схема антибактериальной терапии, включающая фиксированную комбинацию цефтазидим+авибактам (Завицефта®) характеризуется наименьшей стоимостью ведения больного, позволяя сократить сумму прямых затрат на ведение больного на 76-270 тыс. руб. (16-40%). Медиана экономической выгоды при использовании фиксированной комбинации цефтазидим+авибактам составляет 154 тыс. руб. (28% экономии в сравнении с текущей практикой).

Учитывая представленные данные о сумме прямых затрат на антибактериальную терапию больных, с точки зрения анализа «влияние на бюджет», переключение пациентов на схему лечения, включающую цефтазидим+авибактам (Завицефта®), также позволит достигнуть экономии ресурсов системы здравоохранения тем большей, чем большая доля пациентов будет переведена. В связи с этим расчет проводили для разных ситуаций с изменением доли препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) от 0% (текущая клиническая практика) до 100% (перевод всех пациентов на схему лечения препаратом цефтазидим+авибактам (Завицефта®)) с шагом в 25%.

Число пациентов, получающих сравнимые схемы лечения в каждом из оцениваемых случаев, было рассчитано и представлено в **таблицах 11** и **12**. Суммарные затраты по годам были рассчитаны с учетом дисконтирования 5% в год. Результаты расчета приведены в **таблицах 11-12**.

Как видно из приведенных в таблице 11-12 данных, увеличение доли пациентов, получающих цефтазидим+авибактам (Завицефта®), приводит к большому снижению нагрузки на бюджет. Макси-

Таблица 10. Сумма прямых затрат, руб.

Table 10. Direct costs, rub.

Структура затрат	Цефтазидим+авибактам	Меропенем+тигециклин+колистин	Меропенем+тигециклин+цефоперазон+фосфомицин	Меропенем+тигециклин+цефоперазон+гентамицин	Меропенем+эртапенем	Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин
Лекарственная терапия	228 252	457 751	449 470	272 624	262 713	339 677
Пребывание в стационаре	171 171	213 294	213 294	213 294	213 294	213 294
Сумма затрат	399 423	671 045	662 764	485 918	476 007	552 971
Разница затрат	-	271 621	263 341	86 494	76 584	153 548
		40,5%	39,7%	17,8%	16,1%	27,8%
Медиана	-	153 548 (27,8%)				

Таблица 11. Снижение нагрузки на бюджет по годам в зависимости от доли пациентов, получающих цефтазидим+авибактам (Завицефта®), с учетом расходов только на ЛС.

Table 11. Reduction in the budget burden by years with an increasing proportion of patients receiving ceftazidime+avibactam (based on medication costs alone).

Параметр	Текущая практика	Моделируемый сценарий
1-й год		
Процент пациентов, получающих терапию цефтазидим+авибактам	0%	25%
Сумма затрат, руб.	80 465 075	73 432 889
Разница затрат, руб.	-7 032 186	
Процент изменения затрат	-9%	
2-й год		
Процент пациентов, получающих терапию цефтазидим+авибактам	0%	50%
Сумма затрат, руб.	76 633 405	63 238 765
Разница затрат, руб.	-13 394 640	
Процент изменения затрат	-17%	
3-й год		
Процент пациентов, получающих терапию цефтазидим+авибактам	0%	75%
Сумма затрат, руб.	72 984 195	53 848 995
Разница затрат, руб.	-19 135 199	
Процент изменения затрат	-26%	

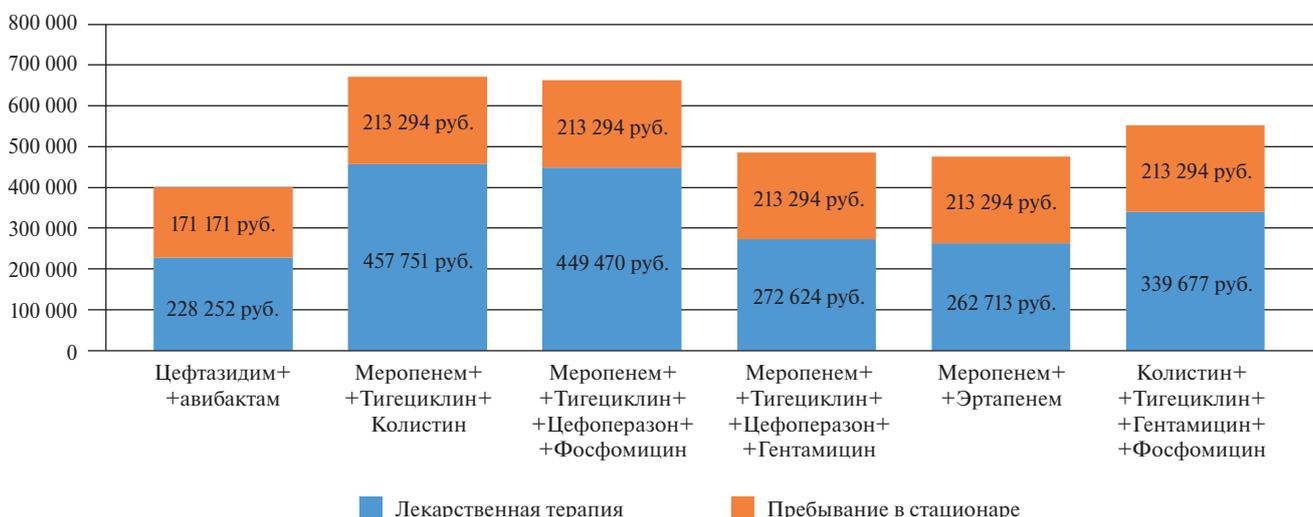


Рисунок 1. Сумма прямых затрат при сравниваемых схемах антибактериальной терапии, руб.

Figure 1. Direct costs of antibiotic therapies under comparison.

Таблица 12. Снижение нагрузки на бюджет по годам в зависимости от доли пациентов, получающих цефтазидим+авибактам (Завицефта®), с учетом суммы прямых затрат.

Table 12. Reduction in the budget burden by years with an increasing proportion of patients receiving ceftazidime+avibactam (based on medication costs alone).

Параметр	Текущая практика	Моделируемый сценарий
1-й год		
Процент пациентов, получающих терапию цефтазидим+авибактам	0%	25%
Сумма затрат, руб.	129 371 587	119 924 779
Разница затрат, руб.	-9 446 808	
Процент изменения затрат	-7%	
2-й год		
Процент пациентов, получающих терапию цефтазидим+авибактам	0%	50%
Сумма затрат, руб.	123 211 035	105 217 115
Разница затрат, руб.	-17 993 921	
Процент изменения затрат	-15%	
3-й год		
Процент пациентов, получающих терапию цефтазидим+авибактам	0%	75%
Сумма затрат, руб.	117 343 843	91 638 242
Разница затрат, руб.	-25 705 601	
Процент изменения затрат	-22%	

мальная экономия ресурсов системы здравоохранения возможна при полной замене используемых в настоящее время комбинаций у 229 пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными бактериями. В данном случае нагрузка на бюджет системы здравоохранения снизится до 29%, или на 34,3 млн руб. в год.

Анализ чувствительности результатов АВБ к изменениям исходных параметров для целевой популяции пациентов

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа влияния на бюджет был проведен однофакторный анализ чувстви-

тельности. Как было указано ранее, уровень неопределенности был равен 20%. Таким образом, выбранные параметры были изменены на $\pm 20\%$ от базового уровня (детерминированного уровня). В анализе были учтены изменения цен на лекарственные препараты, количество дней, проведенных в стационаре и количество пациентов. Результаты представлены в **таблице 13**.

По результатам анализа чувствительности установлено, что полученные в ходе анализа «влияние на бюджет» данные устойчивы к значительному колебанию цен на сравниваемые схемы антибактериальной терапии, эффективности препаратов и коли-

Таблица 13. Анализ чувствительности (АЧ) результатов АВБ к изменениям исходных параметров (стоимости ЛС и объему целевой популяции пациентов) на $\pm 20\%$ от базового уровня.

Table 13. Sensitivity of the BIA results to changes in the initial parameters (cost of medications and size of target population) by $\pm 5, 10, 15,$ and 20% from the baseline.

Показатель	-20%	-15%	-10%	-5%	0	5%	10%	15%	20%
Стоимость одной упаковки препарата Завицефта® / Zavicefta® price per pack	62 441	66 343	70 246	74 148	78 051	81 954	85 856	89 759	93 661
Стоимость одной упаковки меропенема / Meropenem price per pack	10 020	10 646	11 273	11 899	12 525	13 151	13 778	14 404	15 030
Количество дней в стационаре (Завицефта®) / Days of hospital stay on Zavicefta®	6,40	6,80	7,20	7,60	8,00	8,40	8,80	9,20	9,60
Количество дней в стационаре стратегии сравнения / Days of hospital stay on the reference therapy	14,00	15,00	16,00	17,00	18,00	19,00	20,00	21,00	22,00
Количество пациентов / The number of patients	183	195	206	218	229	241	252	264	275
<i>Результаты АЧ для BIA – разница затрат 1 год / Sensitivity of BIA – difference in the costs</i>									
Стоимость одной упаковки препарата Завицефта® / Zavicefta® price per pack	-23 983 852	-22 695 309	-21 406 766	-20 118 222	-14 000 434	-17 541 136	-16 252 593	-14 964 049	-13 675 506
Стоимость одной упаковки меропенема / Meropenem price per pack	-15 947 631	-16 668 143	-17 388 655	-18 109 167	-14 000 434	-19 550 191	-20 270 703	-20 991 215	-21 711 727
Количество дней в стационаре (Завицефта®) / Days of hospital stay on Zavicefta®	-23 983 852	-22 695 309	-21 406 766	-20 118 222	-14 000 434	-17 541 136	-16 252 593	-14 964 049	-13 675 506
Количество дней в стационаре стратегии сравнения / Days of hospital stay on the reference therapy	-10 046 491	-12 242 288	-14 438 085	-16 633 882	-14 000 434	-21 025 476	-23 221 273	-25 417 070	-27 612 867
Количество пациентов / The number of patients	-15 028 173	-16 013 627	-16 916 960	-17 902 414	-14 000 434	-19 791 201	-20 694 534	-21 679 988	-22 583 321
<i>Результаты АЧ для BIA / Sensitivity of BIA, %</i>									
Стоимость одной упаковки препарата Завицефта® / Zavicefta® price per pack	71%	-62%	-53%	-44%	100,00%	-25%	-16%	-7%	2%
Стоимость одной упаковки меропенема / Meropenem price per pack	-14%	-19%	-24%	-29%	100,00%	-40%	-45%	-50%	-55%
Количество дней в стационаре (Завицефта®) / Days of hospital stay on Zavicefta®	-71%	-62%	-53%	-44%	100,00%	-25%	-16%	-7%	2%
Количество дней в стационаре стратегии сравнения / Days of hospital stay on the reference therapy	28%	13%	-3%	-19%	100,00%	-50%	-66%	-82%	-97%
Количество пациентов / The number of patients	-7%	-14%	-21%	-28%	100,00%	-41%	-48%	-55%	-61%

Таблица 14. Стоимость случая клинического излечения в зависимости от режима антибиотикотерапии.

Table 14. Costs of a clinical cure case at various antibiotic therapy regimens.

Схема лечения	Сумма прямых затрат, руб.	Разница прямых затрат, %	Клиническое излечение через 14 дней, %	Разница эффективности, %	Стоимость случая излечения (CER), руб.	Разница CER, %
Цефтазидим+авибактам	399 423	–	75,0	–	532 564	–
Меропенем+тигециклин+колистин	671 045	40,5	34,8	40,2	1 928 290	72
Меропенем+тигециклин+цефоперазон+фосфомицин	662 764	39,7			1 904 494	72
Меропенем+тигециклин+цефоперазон+гентамицин	485 918	17,8			1 396 315	62
Меропенем+эртапенем	476 007	16,1			1 367 837	61
Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин	552 971	27,8			1 588 998	66
Медиана						66

честву пациентов. Внедрение лекарственного средства цефтазидим+авибактам (Завицефта®) в текущую клиническую практику позволяет экономить ресурсы системы здравоохранения даже при увеличении цены на цефтазидим+авибактам (Завицефта®) до 20%, так и при одновременном снижении на меропенем до 20%.

Анализ «затраты-эффективность»

Как было отмечено ранее, в качестве критерия эффективности использовали показатели клинического излечения в течение 14 дней от начала лечения в связи с наличием статистической значимости данного показателя.

В качестве единицы эффективности использовали один случай излечения пациента в течение 14 дней. Был рассчитан показатель

эффективности затрат (CER), позволяющий определить, какой объем прямых затрат необходим для достижения одного случая излечения пациента в течение 14 дней. Результаты расчетов приведены в таблице 14.

По результатам расчетов видно, что применение препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными возбудителями, фармакоэкономически эффективно и позволяет снизить стоимость случая клинического излечения больного на 61–72% в зависимости от используемой схемы терапии. В данном случае цефтазидим+авибактам (Завицефта®) является доминантной схемой лечения, обладающей одновременно большей клинической эффективностью и требующей меньших затрат, при этом способствуя снижению суммы прямых издержек на 28% (медиана).

Таблица 15. Результаты анализа чувствительности показателя эффективности затрат к изменению цены на препараты и клинического излечения в течение 14 дней.

Table 15. Sensitivity of the cost-effectiveness parameter to changes in the drug prices and the clinical efficacy for 14 days.

		Цефтазидим+авибактам / Ceftazidime+avibactam								
Cost, руб.		353 775	365 187	376 600	388 013	399 426	410 838	422 251	433 664	445 077
Eff		–20%	–15%	–10%	–5%	0%	5%	10%	15%	20%
60%	–20%	589 625	608 646	627 667	646 688	665 710	684 731	703 752	722 773	741 794
64%	–15%	554 941	572 843	590 745	608 648	626 550	644 452	662 355	680 257	698 159
68%	–10%	524 111	541 019	557 926	574 834	591 742	608 650	625 557	642 465	659 373
71%	–5%	496 526	512 544	528 562	544 580	560 597	576 615	592 633	608 651	624 669
75%	0%	471 700	486 917	502 134	517 351	532 568	547 785	563 002	578 219	593 436
79%	5%	449 238	463 730	478 223	492 715	507 207	521 700	536 192	550 684	565 177
83%	10%	428 818	442 652	456 485	470 319	484 152	497 986	511 820	525 653	539 487
83%	15%	428 818	442 652	456 485	470 319	484 152	497 986	511 820	525 653	539 487
83%	20%	428 818	442 652	456 485	470 319	484 152	497 986	511 820	525 653	539 487
		Меропенем+тигециклин+колистин / Meropenem+tigecycline+colistin								
Cost, руб.		579 495	602 382	625 270	648 157	671 045	693 932	716 820	739 707	762 595
Eff		–20%	–15%	–10%	–5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	–20%	2 081 518	2 163 729	2 245 940	2 328 151	2 410 362	2 492 573	2 574 784	2 656 995	2 739 206
30%	–15%	1 959 076	2 036 451	2 113 826	2 191 201	2 268 576	2 345 951	2 423 326	2 500 701	2 578 076
31%	–10%	1 850 238	1 923 315	1 996 391	2 069 468	2 142 544	2 215 621	2 288 697	2 361 773	2 434 850
33%	–5%	1 752 858	1 822 088	1 891 318	1 960 548	2 029 779	2 099 009	2 168 239	2 237 470	2 306 700
35%	0%	1 665 215	1 730 983	1 796 752	1 862 521	1 928 290	1 994 059	2 059 827	2 125 596	2 191 365
37%	5%	1 585 919	1 648 556	1 711 193	1 773 830	1 836 466	1 899 103	1 961 740	2 024 377	2 087 014
38%	10%	1 513 831	1 573 621	1 633 411	1 693 201	1 752 991	1 812 781	1 872 570	1 932 360	1 992 150
40%	15%	1 448 013	1 505 203	1 562 393	1 619 583	1 676 774	1 733 964	1 791 154	1 848 344	1 905 535

Таблица 15 (окончание). Результаты анализа чувствительности показателя эффективности затрат к изменению цены на препараты и клинического излечения в течение 14 дней.

Table 15 (ending). Sensitivity of the cost-effectiveness parameter to changes in the drug prices and the clinical efficacy for 14 days.

42%	20%	1 387 679	1 442 486	1 497 294	1 552 101	1 606 908	1 661 715	1 716 523	1 771 330	1 826 137
<i>Меропенем+тигециклин+цефоперазон+фосфомицин / Meropenem+tigecycline+cefoperazone+fosfomycin</i>										
Cost, руб.		572 870	595 344	617 817	640 291	662 764	685 238	707 711	730 185	752 658
Eff		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	-20%	2 057 723	2 138 447	2 219 170	2 299 894	2 380 618	2 461 342	2 542 065	2 622 789	2 703 513
30%	-15%	1 936 680	2 012 656	2 088 631	2 164 606	2 240 582	2 316 557	2 392 532	2 468 507	2 544 483
31%	-10%	1 829 087	1 900 841	1 972 596	2 044 350	2 116 105	2 187 859	2 259 614	2 331 368	2 403 123
33%	-5%	1 732 819	1 800 797	1 868 775	1 936 753	2 004 731	2 072 709	2 140 687	2 208 665	2 276 642
35%	0%	1 646 178	1 710 757	1 775 336	1 839 915	1 904 494	1 969 073	2 033 652	2 098 231	2 162 810
37%	5%	1 567 789	1 629 293	1 690 796	1 752 300	1 813 804	1 875 308	1 936 812	1 998 316	2 059 819
38%	10%	1 496 526	1 555 234	1 613 942	1 672 650	1 731 358	1 790 067	1 848 775	1 907 483	1 966 191
40%	15%	1 431 459	1 487 615	1 543 771	1 599 926	1 656 082	1 712 238	1 768 393	1 824 549	1 880 705
42%	20%	1 371 815	1 425 631	1 479 447	1 533 263	1 587 079	1 640 894	1 694 710	1 748 526	1 802 342
<i>Меропенем+тигециклин+цефоперазон+гентамицин / Meropenem+tigecycline+cefoperazone+gentamicin</i>										
Cost, руб.		431 393	445 024	458 655	472 287	485 918	499 549	513 180	526 811	540 442
Eff		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	-20%	1 549 544	1 598 507	1 647 469	1 696 432	1 745 394	1 794 357	1 843 319	1 892 282	1 941 245
30%	-15%	1 458 394	1 504 477	1 550 559	1 596 642	1 642 724	1 688 806	1 734 889	1 780 971	1 827 054
31%	-10%	1 377 372	1 420 895	1 464 417	1 507 939	1 551 462	1 594 984	1 638 506	1 682 028	1 725 551
33%	-5%	1 304 879	1 346 111	1 387 342	1 428 574	1 469 806	1 511 037	1 552 269	1 593 501	1 634 732
35%	0%	1 239 635	1 278 805	1 317 975	1 357 145	1 396 315	1 435 485	1 474 656	1 513 826	1 552 996
37%	5%	1 180 605	1 217 910	1 255 215	1 292 519	1 329 824	1 367 129	1 404 434	1 441 739	1 479 043
38%	10%	1 126 941	1 162 550	1 198 159	1 233 768	1 269 378	1 304 987	1 340 596	1 376 205	1 411 814
40%	15%	1 077 944	1 112 005	1 146 065	1 180 126	1 214 187	1 248 248	1 282 309	1 316 370	1 350 431
42%	20%	1 033 029	1 065 671	1 098 313	1 130 954	1 163 596	1 196 238	1 228 880	1 261 521	1 294 163
<i>Меропенем+эртапенем / Meropenem+ertapenem</i>										
Cost, руб.		423 465	436 600	449 736	462 872	476 007	489 143	502 279	515 414	528 550
Eff		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	-20%	1 521 066	1 568 249	1 615 431	1 662 614	1 709 797	1 756 979	1 804 162	1 851 345	1 898 527
30%	-15%	1 431 591	1 475 999	1 520 406	1 564 813	1 609 220	1 653 628	1 698 035	1 742 442	1 786 849
31%	-10%	1 352 059	1 393 999	1 435 939	1 477 879	1 519 819	1 561 759	1 603 700	1 645 640	1 687 580
33%	-5%	1 280 898	1 320 630	1 360 363	1 400 096	1 439 829	1 479 562	1 519 294	1 559 027	1 598 760
35%	0%	1 216 853	1 254 599	1 292 345	1 330 091	1 367 837	1 405 583	1 443 330	1 481 076	1 518 822
37%	5%	1 158 907	1 194 856	1 230 805	1 266 753	1 302 702	1 338 651	1 374 600	1 410 548	1 446 497
38%	10%	1 106 230	1 140 544	1 174 859	1 209 174	1 243 488	1 277 803	1 312 118	1 346 433	1 380 747
40%	15%	1 058 133	1 090 955	1 123 778	1 156 601	1 189 424	1 222 246	1 255 069	1 287 892	1 320 715
42%	20%	1 014 044	1 045 499	1 076 954	1 108 409	1 139 864	1 171 320	1 202 775	1 234 230	1 265 685
<i>Колистин+тигециклин+гентамицин+фосфомицин / Colistin+tigecycline+gentamicin+fosfomycin</i>										
Cost, руб.		485 036	502 020	519 004	535 988	552 971	569 955	586 939	603 923	620 907
Eff		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
28%	-20%	1 742 227	1 803 232	1 864 237	1 925 243	1 986 248	2 047 253	2 108 258	2 169 264	2 230 269
30%	-15%	1 639 743	1 697 160	1 754 576	1 811 993	1 869 410	1 926 827	1 984 243	2 041 660	2 099 077
31%	-10%	1 548 646	1 602 873	1 657 100	1 711 327	1 765 554	1 819 781	1 874 008	1 928 234	1 982 461
33%	-5%	1 467 138	1 518 511	1 569 884	1 621 257	1 672 630	1 724 003	1 775 376	1 826 748	1 878 121
35%	0%	1 393 782	1 442 586	1 491 390	1 540 194	1 588 998	1 637 803	1 686 607	1 735 411	1 784 215
37%	5%	1 327 411	1 373 891	1 420 371	1 466 852	1 513 332	1 559 812	1 606 292	1 652 772	1 699 253
38%	10%	1 267 074	1 311 442	1 355 809	1 400 177	1 444 544	1 488 911	1 533 279	1 577 646	1 622 014
40%	15%	1 211 984	1 254 422	1 296 861	1 339 299	1 381 738	1 424 176	1 466 615	1 509 053	1 551 491
42%	20%	1 161 485	1 202 155	1 242 825	1 283 495	1 324 165	1 364 835	1 405 506	1 446 176	1 486 846

Примечание. Eff – эффективность терапии; ярко-зеленый цвет ячеек – текущее значение анализа, остальное – при изменении параметров, в красный – в пользу препаратов сравнения, в зеленый – в пользу препарата Завицефта®.

Note. Eff – therapy efficacy; the bright green cells are the current result of the analysis, the rest of the cells show the results calculated upon the parameter changes: in favor of the reference drugs (reddish colors) or in favor of Zavicefta® (greenish).

Анализ чувствительности результатов анализа «затраты-эффективность»

Анализ чувствительности проводили в отношении одновременного изменения стоимости лекарственной терапии, входящих в состав сравниваемых схем лечения, и частоты клинического излечения в течение 14 дней в диапазоне $\pm 20\%$. Результаты расчетов приведены в **таблице 15**.

Как видно из представленных данных, даже при одновременном колебании стоимости лекарственной терапии и показателей клинического излечения в течение 14 дней в пределах $\pm 20\%$, схема лечения, включающая фиксированную комбинацию цефтазидим+авибактам (Завицефта®), сохраняла более предпочтительные клинико-экономические показатели.

Выводы / Conclusions

1. Результаты анализа эффективности показали, что пациенты, получавшие фиксированную комбинацию цефтазидим+авибактам, характеризовались меньшим количеством дней, проведенных в ОРИТ, и более высокими показателями клинического излечения, чем пациенты, получавшие комбинации сравнения в течение 14 дней от начала лечения (8 vs 18 дней и 75% против 34,8% соответственно; $p=0,031$).

2. Стоимость курса препарата цефтазидим+авибактам составила 228,3 тыс. руб., что на 34,5-229,5 тыс. руб. (13,12-50,14%) ниже расходов на альтернативные схемы лечения. Медиана разницы стоимости с остальными стратегиями терапии составляет 111,4 тыс. руб. (32,80%) в пользу препарата цефтазидим+авибактам.

Литература:

1. Алгоритм антимикробной терапии сепсиса. Российская ассоциация специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ). Калуга. 2004; 19 с.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга, 2016.
3. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. 2017.
4. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20 (1): 24-34.
5. Zhanel G.G., et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013; 73 (2): 159-177. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7>.
6. Lagacé-Wiens P., Walkty A., Karlowsky J.A. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core evidence*. 2014; 9 (13): 13-25. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/CE.S40698>.
7. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Micek S.T. et al Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in

3. Схема антибактериальной терапии, включающая фиксированную комбинацию цефтазидим+авибактам (Завицефта®), характеризуется наименьшей стоимостью ведения больного, позволяя сократить сумму прямых затрат на ведение больного на 76,6-271,6 тыс. руб. (16,1-40,5%). Медиана экономической выгоды при использовании препарата цефтазидим+авибактам составляет 153,5 тыс. руб. (27,8% экономии в сравнении с текущей практикой).

4. Анализ «затраты-эффективность» показал, что препарат цефтазидим+авибактам характеризуется меньшей стоимостью единицы эффективности (показатель клинического излечения в течение 14 дней), показатель CER в сравнении с остальными стратегиями терапии, позволяя вылечить дополнительно до 40,2% пациентов (34,8 и 75,0% соответственно), при этом сократить издержки системы здравоохранения на 76,6-271,6 тыс. руб. (16,1-40,5%). Медиана стоимости излечения пациента снижалась на 1 056 тыс. руб., или 66%.

5. АВБ показал, что при полной замене используемых в настоящее время комбинаций у целевой популяции из 229 пациентов с сепсисом, вызванным карбапенеморезистентными бактериями, можно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения до 29%, или на 34 млн руб. в год. Средняя экономия в 3-летнем горизонте исследования с учетом постепенного переключения 25, 50 и 75% целевой популяции пациентов составила 17,7 млн руб. в год, или 14,6%.

6. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования к изменению цен на ЛП, эффективности препаратов сравнения, а также численности целевой популяции пациентов.

Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014; 18 (6): 596. DOI: 10.1186/s13054-014-0596-8.

8. Castón, Juan J., et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 59: 118-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>.

9. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». [Электронный ресурс] URL: http://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf. Дата обращения: 21.04.2019.

10. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., Портнягина У.С., Рог А.А., Руднов В.А., Барканова О.Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61 (5-6): 32-42.

11. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (2): 84-90.

References:

1. Algorithm of antimicrobial therapy for sepsis. Russian Association of Surgical Infection Specialists (RAAS). Kaluga 2004; 19 s. (in Russ.)
2. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in treatment-and-prophylactic organizations of St. Petersburg, 2016. (In Russ).
3. The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) for inpatient care. Russian clinical guidelines. 2017. (In Russ).
4. Kozlov R. S., Stetsyuk O. U., Andreeva I. V. Ceftazidim-avibakam: new "rules of the game" against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. (In Russ). 2018; 20 (1): 24-34.
5. Zhanel G.G., et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013; 73 (2): 159-177. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7>
6. Lagacé-Wiens P., Walkty A., Karlowsky J.A. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core evidence*. 2014; 9 (13): 13–25. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/CE.S40698>
7. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Micek S.T. et al Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014; 18 (6): 596. DOI: 10.1186/s13054-014-0596-8.
8. Castón J.J., et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 59: 118-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>
9. State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017". [Electronic resource] URL: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf. Accessed: 21.04.2019
10. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelonov S.V., Portnyagina U.S., Rog A.A., Rudnov V.A., Barkanova O.N. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotiki i khimioterapiya*. (In Russ). 2016; 61 (5-6): 32-42.
11. Kuz'menkov A.Ju., Trushin I.V., Avramenko A.A., Jejdel'shtejn M.V., Dehnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online antimicrobial resistance monitoring platform. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* (In Russ). 2017; 19 (2): 84-90.

Сведения об авторах:

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: nedogodasv@rambler.ru.

Барыкина Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

Саласюк Алла Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

About the authors:

Sergei V. Nedogoda – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Disease and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd National Medical University E-mail: nedogodasv@rambler.ru.

Irina N. Barykina – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Disease and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd National Medical University.

Alla S. Salasyuk – MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Disease and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd National Medical University.

Viktoriya O. Smirnova – MD, PhD Student at the Department of Internal Disease and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd National Medical University.