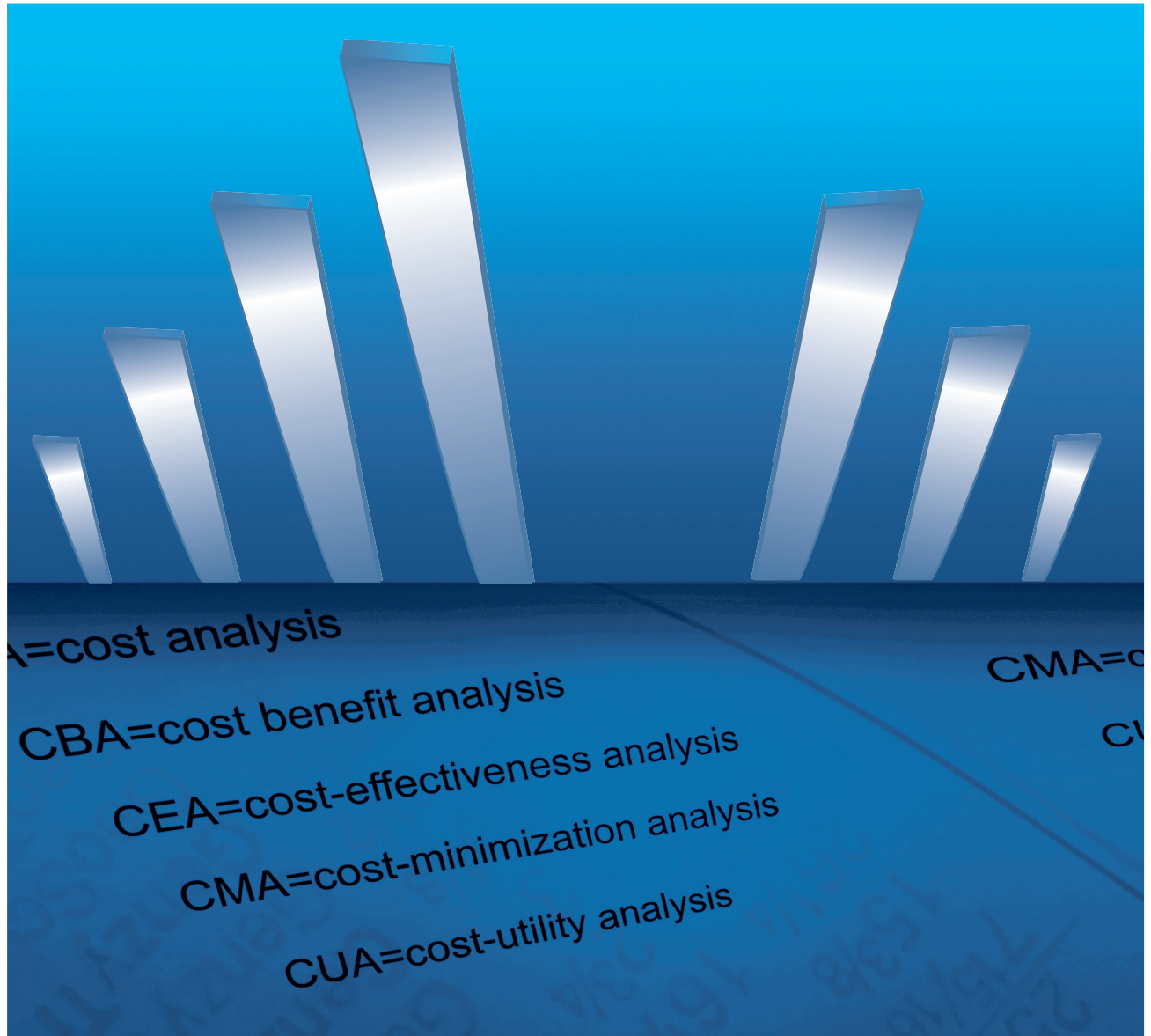


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2018 Vol. 11 No1

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике
- Обзор мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания

№1 Том 11  
2018

# Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике

Гомон Ю. М.<sup>1,2</sup>, Арепьева М. А.<sup>3</sup>, Балыкина Ю. Е.<sup>3</sup>, Колбин А. С.<sup>1,3</sup>,  
Курылев А. А.<sup>1</sup>, Проскурин М. А.<sup>3</sup>, Сидоренко С. В.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Северный проспект, 1, Санкт-Петербург 194354, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Университетская набережная, 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального Медико-биологического Агентства» (ул. Профессора Попова, 9, Санкт-Петербург 197022, Россия)

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург 191015, Россия)

## Резюме

Осложненная интраабдоминальная инфекция (ИАИ) ассоциирована с повышенным потреблением ресурсов системы здравоохранения и дополнительными расходами, связанными с неэффективностью стартового режима антибактериальной терапии. **Цель** – выбор оптимальной с точки зрения влияния на уровень резистентности микробной флоры и экономической целесообразности структуры потребления antimicrobных препаратов (АМП) в многопрофильном стационаре на примере оказания специализированной стационарной медицинской помощи пациентам с осложненной ИАИ. **Методы.** На основании литературных данных, а также реальной практики применения АМП рассчитана стоимость лечения одного случая осложненной ИАИ при эффективном и неэффективном стартовом режиме антибактериальной терапии. С помощью математического моделирования спрогнозирована динамика резистентности *E. coli* на фоне реальной практики применения АМП. Спрогнозирован оптимальный режим потребления АМП, при котором рост резистентности окажется минимальным. **Результаты.** Реальный уровень потребления АМП, при котором более 60% потребления приходится на фторхинолоны, цефалоспорины 3-го поколения и ингибитор-защищенные пенициллины, приведет к росту доли БЛРС-резистентных штаммов *E. coli* на 7% в течение 5-летнего периода. В то же время при альтернативном (оптимальном) потреблении АМП (практически полный вывод из клинической практики ингибитор-защищенных пенициллинов и фторхинолонов, на фоне увеличения потребления карбапенемов на 30% и прироста потребления цефалоспоринов 3-го поколения на 20%) приведет к снижению доли бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) (+) штаммов *E. coli* на 7%. Стоимость случая осложненной ИАИ при назначении АМП в соответствии с текущей практикой потребления будет расти ввиду роста доли БЛРС (+) штаммов *E. coli*. В то же время проведение антибактериальной терапии в условиях альтернативной (оптимальной) структуры потребления приводит к значимому снижению доли БЛРС (+) штаммов *E. coli* и практически сравнивает суммарную стоимость одного случая терапии, осложненной ИАИ, при реальной и альтернативной (оптимальной) структуре потребления. **Заключение.** Применение математического моделирования позволяет рассчитать динамику резистентности возбудителей инфекций различной локализации и выбрать оптимальную структуру потребления АМП, для снижения роста резистентности.

## Ключевые слова

Математическое моделирование, резистентность, antimicrobные препараты, осложненные интраабдоминальные инфекции.

Статья поступила: 26.12.2017 г.; в доработанном виде: 20.02.2018 г.; принята к печати: 14.03.2018 г.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования**

Гомон Ю. М., Арепьева М. А., Балькина Ю. Е., Колбин А. С., Курьев А. А., Проскурин М. А., Сидоренко С. В. Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 27-36. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036.

**Modeling microbial drug-resistance: from mathematics to pharmacoeconomics**

Gomon Yu. M.<sup>1,2</sup>, Arepyeva M. A.<sup>3</sup>, Balykina Yu. E.<sup>3</sup>, Kolbin A. S.<sup>1,3</sup>, Kurylev A. A.<sup>1</sup>, Proskurin M. A.<sup>3</sup>, Sidorenko S. V.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Sankt-Peterburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation (6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia)

<sup>2</sup> St. Petersburg State Budget Institute of Healthcare "St. George the Martyr City Hospital" (1 Severnyi prospekt, Sankt-Peterburg 194354, Russia)

<sup>3</sup> Sankt-Peterburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Sankt-Peterburg 199034, Russia)

<sup>4</sup> Federal State Budget Institution "Childhood Scientific and Clinical Center of Infectious Disease of Federal Medical and Biological Agency" (9 Professora Popova ul., Sankt-Peterburg 197022, Russia)

<sup>5</sup> "North-West State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (41 Kirochnaya Str., Sankt-Peterburg 191015, Russia)

**Summary**

*Complicated intra-abdominal infection (IAI) requires increased health care expenditures and additional resources to compensate for an ineffective starting therapy. **Aim.** To select the economically optimal algorithm for using antimicrobial agents (AMA) that would minimize the evolving drug-resistance of microbial flora exemplified by *E. coli*. **Methods.** Based on the published data and our own clinical experience with antimicrobial drugs, we calculated the cost of treatment of complicated IAI when either effective or ineffective starting antibiotic therapy was applied. The developing drug-resistance of *E. coli* was simulated by a mathematical model that incorporated real data on the antimicrobial drugs usage. The model was also able to propose the optimal mode of AMA consumption, which is expected to minimize the microbial drug-resistance. **Results.** According to the model, the current volume of AMA consumption (which includes more than 60% of fluoroquinolones, 3d generation cephalosporins and inhibitor-protected penicillin derivatives) will increase the proportion of the Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive strains of *E. coli* by 7% over the next 5 years. In contrast, the proposed alternative (optimized) mode of AMA consumption (almost complete withdrawal of inhibitor-protected penicillins and fluoroquinolones, against an increase in carbapenems by 30% and an increase in 3d generation cephalosporins by 20%), will decrease the proportion of ESBL (+) *E. coli* strains by 7%. The cost of care of complicated IAI under the current AMA regimen will grow due to the increase in the proportion of ESBL (+) strains of *E. coli*. In contrast, the alternative (optimal) AMA therapy leading to the decrease in *E. coli* drug-resistance is expected to reduce the cost of care of complicated IAI to the level where the real and alternative (optimized) AMA consumption expenditures are comparable. **Conclusion.** The proposed mathematical model allows one to predict the changes in microbial drug-resistance and choose the optimal algorithm of AMA consumption able to restrain the growth of drug-resistance.*

**Key words**

Mathematic modeling, drug-resistance, antimicrobial medication, complicated intra-abdominal infections.

**Received:** 26.12.2017; **in the revised form:** 20.02.2018; **accepted:** 14.03.2018.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Gomon Yu. M., Arepyeva M. A., Balykina Yu. E., Kolbin A. S., Kurylev A. A., Proskurin M. A., Sidorenko S. V. Modeling microbial drug-resistance: from mathematics to pharmacoeconomics. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. [ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология]. 2018; 11 (1): 27-36 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036.

**Corresponding author**

Address: 6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia.

E-mail address: gomonmd@yandex.ru (Gomon Yu. M.).

**Введение**

Рост резистентности возбудителей инфекционных заболеваний тесно связан с объемом и характером потребления антимикробных препаратов (АМП) [1,2]. Так, при каждом успешном назначении АМП имеются повышенные риски меньшей эффективности последующего назначения данного препарата как для данного

пациента, так и для вновь заболевших. В частности, резистентность *E. Coli* к бета-лактамам преимущественно обусловлена синтезом бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). При этом *E. Coli* утрачивает чувствительность к большинству бета-лактамов, за исключением карбапенемов [3,4]. В пилотном проекте Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии,

**Таблица 1.** Структура потребления антимикробных препаратов (АМП) для системного применения в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2014 г. [16].

**Table 1.** Consumption of antimicrobial agents (AMA) for systemic use in the hospital network of St. Petersburg in 2014 [16].

АМП / AMA	Текущий уровень потребления / Current consumption rate, %
Цефалоспорины / Cephalosporins	20
Ингибиторозащищенные цефалоспорины / Inhibitor protected cephalosporins	0,4
Ингибиторозащищенные пенициллины / Inhibitor protected penicillins	11
Фторхинолоны / Fluoroquinolons	31
Нитроимидазолы / Nitroimidazoles	3
Карбапенемы / Carbapenemes	1

касающемся мониторинга резистентности возбудителей интраабдоминальных инфекций в Российской Федерации (РФ), было продемонстрировано, что в структуре возбудителей штаммы *E. coli*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия, составляют 21% для внегоспитальных и 57% для внутригоспитальных интраабдоминальных инфекций, при сохраненной чувствительности к карбапенемам [5,6]. Таким образом, карбапенемы являются идеальным АМП для терапии среднетяжелой и тяжелой полимикробной инфекции, в случаях высоких рисков БЛРС-продуцирующих возбудителей, при этом риски развития антибиотикорезистентности минимальны [7]. Сведения о динамике бактериальной резистентности *E. Coli*, как основного возбудителя осложненных ИАИ, в Российской Федерации ограничены. Тем не менее, существующие возможности статистического модели-

рования позволяют прогнозировать динамику резистентности и возможные экономические последствия определенной терапевтической стратегии [8]. Осложненная ИАИ ассоциирована с повышенным потреблением ресурсов системы здравоохранения и дополнительными расходами, связанными с неэффективностью проводимой терапии и включающими удлинение сроков госпитализации, потребность в дополнительных хирургических вмешательствах, обследованиях и т.д. [8,9]. С учетом экономических последствий резистентности возбудителей ИАИ выбор тактики лечения должен основываться на анализе затрат и эффективности существующих альтернатив антибактериальной терапии [10].

**Цель** – выбор оптимальной, с точки зрения влияния на уровень резистентности, микробной флоры и экономической целесообразности структуры потребления АМП в многопрофильном ста-

**Таблица 2.** Стоимость поддерживающей суточной дозы (DDD) антимикробных препаратов (АМП), принятая в расчет при оценке стоимости антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций (ИАИ) (максимальная зарегистрированная цена + 10% НДС + 10% торговая надбавка).

**Table 2.** The real costs of maintenance daily doses (DDD) of antimicrobial drugs (AMP) used for calculating the cost of antibiotic therapy for complicated intra-abdominal infections (IAI) (maximum registered price + 10% VAT + 10% trade mark-up).

Класс АМП	АМП	Стоимость одной DDD в руб.	Количество DDD	Доля потребления АМП в классе	Взвешенная стоимость одной DDD препарата внутри группы АМП	Стоимость одной DDD для группы АМП, руб.
Цефалоспорины	Цефтриаксон	39,67	47464	100%	39,56	40,08
	Цефуросим аксетил	195,21	126	0%	0,52	
	Цефотаксим	58,71		0%	0,00	
	Цефоперазон	240		0%	0,00	
Ингибитор-защищенные цефалоспорины	Цефоперазон/сульбактам	888,73	2715	100%	888,73	888,73
Ингибитор-защищенные пенициллины	Амоксициллин/клавуланат	189,9	2846	64%	120,72	164,43
	Ампициллин/сульбактам	120	1631	36%	43,72	
	Пиперациллин/тазобактам	1200		0%	0,00	
Фторхинолоны	Левифлоксацин	825,72	3650	14%	119,58	170,75
	Ципрофлоксацин	59,84	21554	86%	51,17	
Нитроимидазолы	Метронидазол	45,64	19669	100%	45,64	45,64
Карбапенемы	Имипенем/циластатин	1965,6	350	58%	1146,60	2163,95
	Меропенем	2441,65	250	42%	1017,35	
	Эртапенем	3000		0%	0,00	

Таблица 3. Расчет других затрат, связанных с лечением пациентов с осложненной интраабдоминальной инфекцией [17].

Table 3. Other costs associated with the treatment of patients with complicated intra-abdominal infection [17].

Показатель / Parameter	Стартовый режим терапии эффективен / Effective starting therapy	Стартовый режим терапии неэффективен / Ineffective starting therapy
Длительность госпитализации (дни) / Hospital stay duration (days)	11,5	18,7
Релапаротомия / Re-laparotomy	9,3%	17,6%
Гемотрансфузии / Hemotransfusions	5,6%	14,2%
Абсцесс / Abscess	7,4%	10,1%
Пневмония / Pneumonia	7,4%	16,2%
Госпитализация в ОРИТ / Hospitalization in ICU	22,8%	41,2%
Длительность госпитализации в ОРИТ (дни) / Hospital stay in ICU (days)	1,8	6,2

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. ICU – intensive care unit.

ционаре на примере оказания специализированной стационарной медицинской помощи пациентам с осложненной ИАИ.

## Методы

### Стандартное определение случая осложненной ИАИ

Под осложненными ИАИ понимают инфекционный процесс, распространяющийся за пределы зоны его возникновения и вызывающий развитие перитонита или формирование абсцесса в брюшной полости или забрюшинном пространстве [11-14].

### Расчет стоимости лечения

Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость различных схем антибактериальной терапии с учетом длительности пребывания пациентов в стационаре; стоимость нахождения в отделениях реанимации и интенсивной терапии с учетом длительности; стоимость ре-лапаротомий; стоимость гемотрансфузий; стоимость инфекционных осложнений (инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ), нозокомиальные пневмонии) [15].

Стоимость режимов антибактериальной терапии оценивали исходя из стоимости средних поддерживающих суточных доз (Defined Daily Dose, DDD) АМП.

В зависимости от стоимости одной DDD для каждого АМП с учетом текущей структуры потребления в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга была рассчитана средневзвешенная стоимость одной DDD для группы АМП по формуле:

$$C^i = \sum_{j=1}^{N_i} \frac{DDD_j^i}{\sum_{j=1}^{N_i} DDD_j^i} C_j^i,$$

где  $C^i$  – средняя стоимость одной DDD в  $i$ -той группе АМП;  $C_j^i$  – стоимость одной DDD  $j$ -того АМП в  $i$ -той группе АМП;  $DDD_j^i$  – количество потребленных DDD за период для  $j$ -того АМП  $i$ -той группы АМП;  $N_i$  – число АМП в  $i$ -той группе АМП.

При этом под текущим уровнем потребления понимали долю пациентов, принимающих ту или иную группу АМП, а под текущим уровнем резистентности понимали долю БЛРС (+) штаммов *E. coli*.

Данные о структуре потребления АМП в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга, а также расчеты стоимости DDD АМП приведены в **таблицах 1-2**.

Другие затраты, связанные с терапией осложненных ИАИ, рассчитывали исходя из данных исследования Guilbart M. с соавт. (2016), в котором сравнивали ПЗ при эффективном и неэффективном стартовом режиме антибактериальной терапии у пациентов с осложненной ИАИ (**табл. 3**) [17].

Таблица 4. Расчет других затрат на 100 пациентов с осложненной интраабдоминальной инфекцией при эффективности и неэффективности стартового режима антибактериальной терапии [17-19].

Table 4. Other costs for 100 patients with complicated intra-abdominal infection under efficient or inefficient starting antibacterial therapy [17-19].

Показатель / Parameter	Стартовый режим терапии эффективен / Effective starting therapy	Стартовый режим терапии неэффективен / Ineffective starting therapy
Тариф ОМС за один койко-день, руб. / Insurance premium per bed per day, Rub	$1\,979 \times 11,5 \times 93 = 2\,127\,849$	$1\,979 \times 18,7 \times 7 = 241\,410$
Релапаротомия / Relaparotomy, %	$17\,348 \times 9,3\% \times 93 = 150\,817$	$17\,348 \times 17,6\% \times 7 = 199\,14$
Гемотрансфузии / Hemotransfusions	$905 \times 5,6\% \times 93 = 4735$	$90 \times 14,2\% \times 7 = 838$
Абсцесс / Abscess	$3\,766 \times 7,4\% \times 93 = 26\,052$	$3\,766 \times 10,1\% \times 7 = 2481$
Пневмония / Pneumonia	$5\,300 \times 7,4\% \times 93 = 36\,662$	$5\,300 \times 16,2\% \times 7 = 5600$
Госпитализация в ОРИТ / Hospitalization in ICU	$26\,100 \times 22,8\% \times 1,8 \times 93 = 100\,1295$	$26\,100 \times 41,2\% \times 6,2 \times 7 = 434\,826$
Итого, руб / Total, Rub	3347410	705068

Примечание. ОМС – обязательное медицинское страхование; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. OMS – compulsory medical insurance; ICU – intensive care unit.

Таблица 5. Прогноз резистентности при текущем и оптимальном уровне потребления за 5 лет, %.

Table 5. Dynamics of microbial drug-resistance as predicted for the current and optimized drug consumption for the next 5 years, %.

Показатель / Parameter	Инг+пен	Инг+цеф	Карб	Нитр	Фтор	Цеф
Текущий уровень потребления АМП / Current AMA consumption rate	11	0,4	1,0	3,0	31	20
Оптимальный уровень потребления АМП / Optimal AMA consumption rate	0	5,0	30	25	0	40
Начальная резистентность / Initial drug-resistance	7,0	13	0	0	10	13
Конечная резистентность (при неэффективном стартовом режиме терапии) / Final drug-resistance (under ineffective starting therapy)	20	20	0	0	20	20
Конечная резистентность (при эффективном стартовом режиме терапии) / Final drug-resistance (under effective starting therapy)	1,0	6,0	0	0	10	6,0

Примечание. Инг+пен – ингибитор-защищенные пенициллины; Инг+цеф – ингибитор-защищенные цефалоспорины; Карб – карбапенемы; Нитр – нитроимидазолы; Фтор – фторхинолоны; Цеф – цефалоспорины 3-го поколения; АМП – антимикробные препараты.

Note. Инг+пен – inhibitor-protected penicillins; Инг+цеф – inhibitor-protected cephalosporins; Карб – carbapenems; Нитр – nitroimidazoles; Фтор – fluoroquinolones; Цеф – 3rd generation cephalosporins; АМП – antimicrobial drugs.

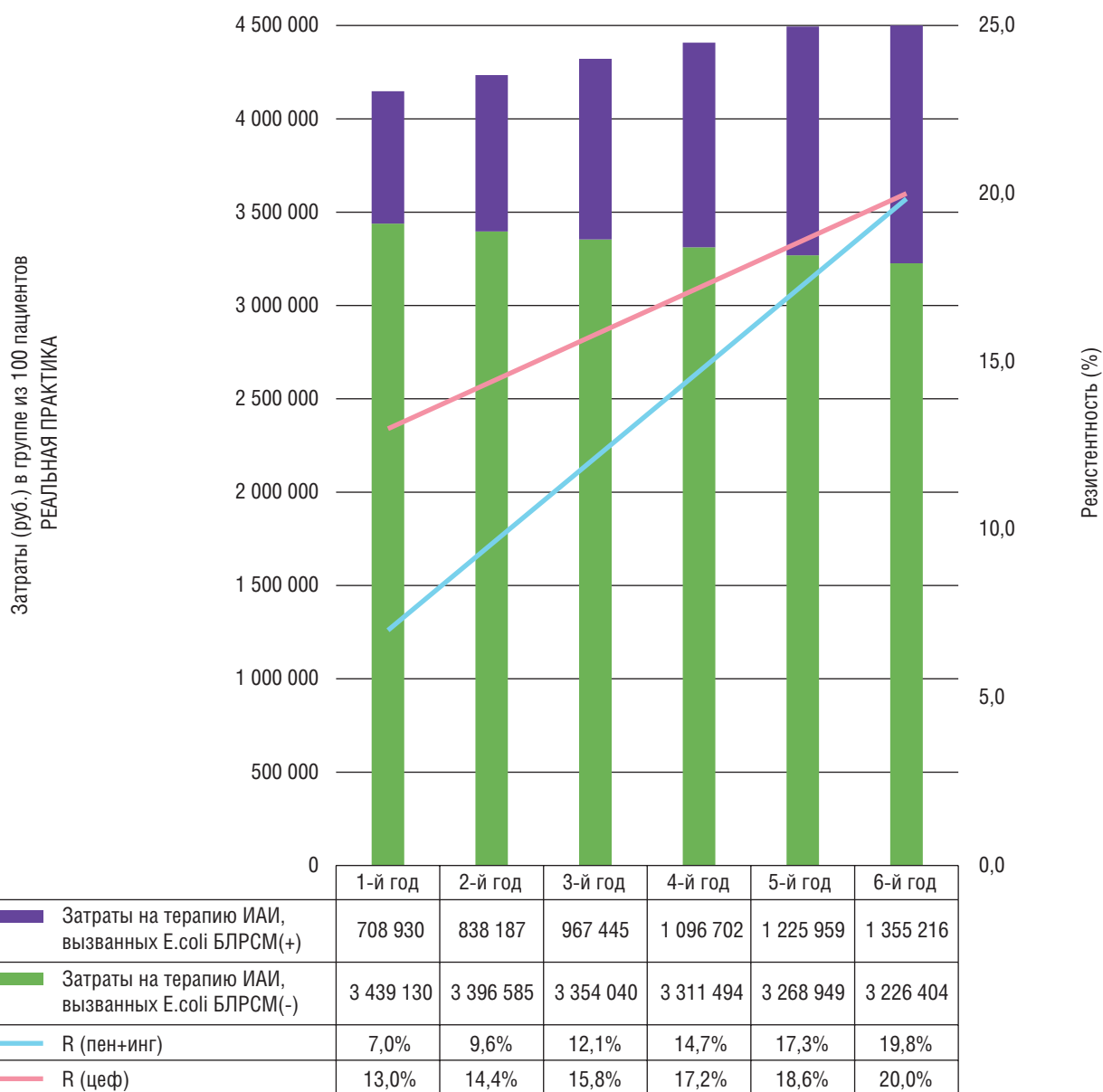


Рисунок 1. Прогноз динамики затрат на терапию осложненной интраабдоминальной инфекции (ИАИ) при ее проведении согласно реальной клинической практике.

Figure 1. Changes in costs of the complicated intra-abdominal infection therapy as predicted by the model based on the current clinical practice.

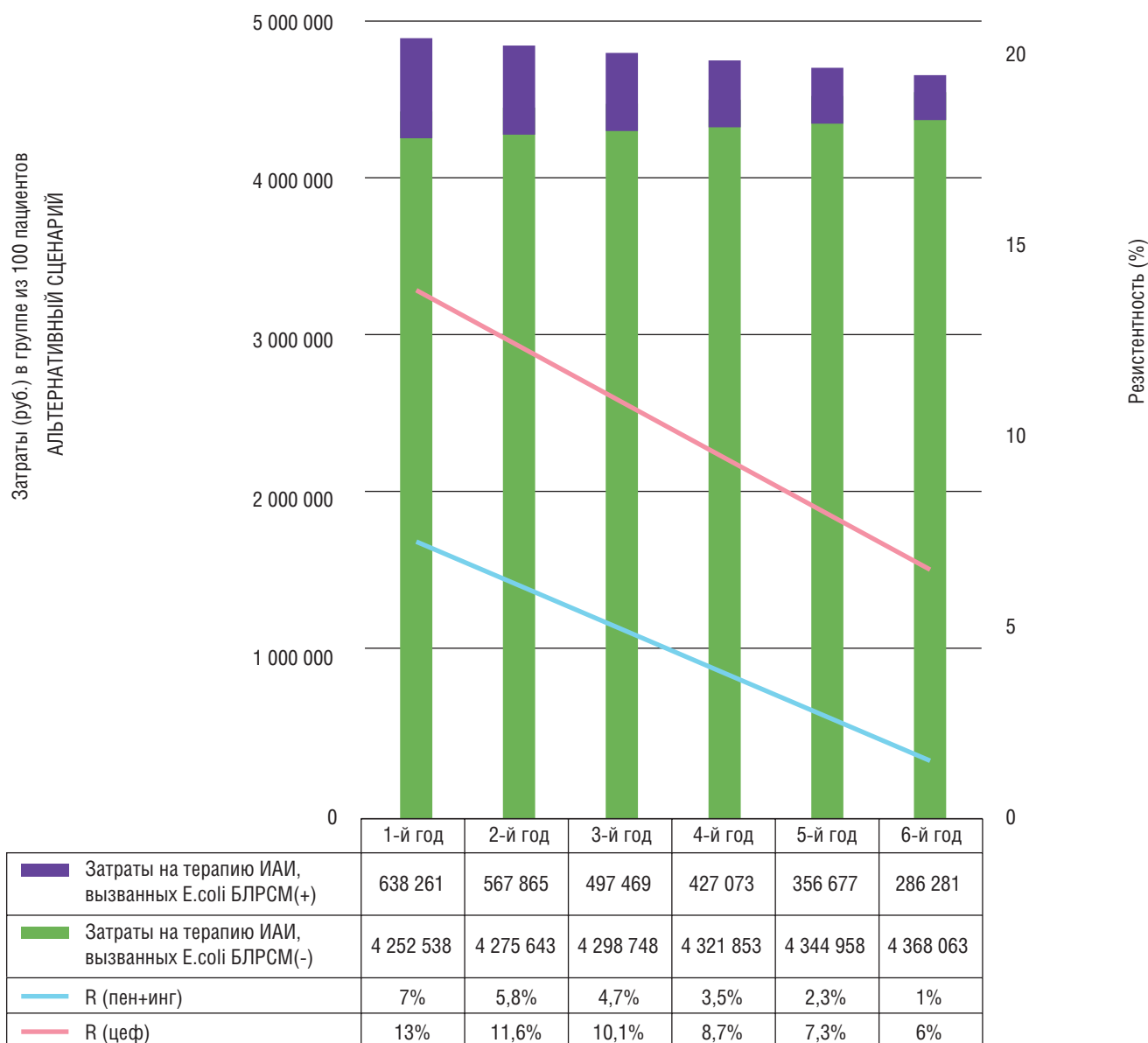


Рисунок 2. Прогноз динамики затрат на терапию осложненной интраабдоминальной инфекции (ИАИ) при ее проведении согласно альтернативному (оптимальному) сценарию.

Figure 2. Changes in costs of the complicated intra-abdominal infection therapy as predicted by the model based on the alternative (optimized) algorithm.

Число пациентов, у которых при текущем режиме потребления АМП стартовый режим терапии окажется неэффективным, на 100 пациентов определяли по формуле:

$$N_{NE} = 100 \times \sum_{i=1}^n L_i R_i,$$

где  $n$  – число групп АМП;  $L_i$  – планируемый уровень потребления  $i$ -той группы АМП;  $R_i$  – резистентность  $i$ -той группы АМП в рассматриваемый момент времени.

Число пациентов с эффективной стартовой терапией вычисляли как  $(100 - N_{NE})$ .

Стоимость затрат на терапию пациентов, у которых стартовый режим терапии был не эффективным, определяли по формуле:

$$C_{NE} = 100 \times (t_{NE} - t_E) \times \sum_{i=1}^n L_i R_i C^i,$$

где  $n$  – число групп АМП;  $L_i$  – планируемый уровень потребления  $i$ -той группы АМП;  $R_i$  – резистентность  $i$ -той группы АМП в рассматриваемый момент времени;  $C^i$  – средняя стоимость 1 DDD

внутри группы;  $t_{NE}$  – средней продолжительностью неэффективной терапии;  $t_E$  – средняя продолжительность курса при адекватной начальной терапии.

Стоимость затрат на эффективную терапию рассчитывают по формуле:

$$C_E = 100 \times t_E \times \sum_{i=1}^n L_i C^i,$$

где  $t_E$  – средняя продолжительность эффективной терапии.

Расчет других затрат на 100 пациентов с осложненной ИАИ при эффективности и неэффективности стартового режима антибактериальной терапии приведен в таблице 4.

*Динамика бактериальной резистентности: структура математической модели*

Прогнозирование резистентности осуществляли с помощью регрессионной модели, разработанной и представленной нами ранее [21,22]. Данный подход удобен при анализе нестационар-

ных по математическому ожиданию временных рядов с учетом влияния независимых факторов, в нашем случае – фактора потребления АМП. Обобщенный вид математической модели представлен ниже:

$$\widetilde{R}(t) = \log(R_t) = \text{const} + \sum_{j=1}^p \sum_{l=0}^{l=k} \beta_{jl} X_j(t-l) + \sum_{l=1}^z \varphi_l \widetilde{R}(t-l) + T(t) + kW(t),$$

где  $t$  – временной период;  $X_j(t-l)$  – объем потребления  $j$ -того антибиотика с временным лагом  $l$ ;  $R(t)$  – значение резистентности, процент резистентных случаев для пары бактерии и АМП за интервал  $t$ ;  $T(t)$  – логарифмическая или степенная функция от времени;  $kW(t)$  – сезонность (ноль в весенне-летний период, 1 – в осенне-зимний);  $\widetilde{R}(t-l)$  – значение логарифма резистентности с лагом  $l$ .

В результате на примере *E. Coli* были стратифицированы риски развития резистентности при реальной стратегии потребления АМП. Под уровнем потребления понимали распределение потребления различных групп АМП в процентах на популяцию. Потребление измеряли в DDDs, деленных на количество койко-дней в периоде (DDdH).

## Результаты

### Сравнение динамики затрат при различных сценариях потребления АМП

Одним из основных параметров, влияющих на величину затрат, является уровень резистентности *E. Coli* [8-10]. Зная текущую структуру потребления АМП и существующие уровни резистентности возбудителей, возможно спрогнозировать изменение резистентности за определенный период времени и рассчитать динамику затрат, связанных с изменением доли резистентных штаммов. Построенная математическая модель позволяет также найти оптимальный уровень потребления АМП, при котором риски развития резистентности *E. coli* минимизируются [17,18]. Данные по прогнозированию резистентности при различных стратегиях потребления АМП представлены в **таблице 5**.

Таким образом, с помощью математического моделирования было показано, что реальный уровень потребления АМП, при котором более 60% потребления приходится на фторхинолоны, цефалоспорины 3-го поколения и ингибитор-защищенные пенициллины, приведет к росту доли БЛРС-резистентных штаммов *E. Coli* на 7% в течение последующих 5 лет. В то же время при альтернативном (оптимальном) потреблении АМП (практически полный вывод из клинической практики ингибитор-защищенных пенициллинов и фторхинолонов, на фоне увеличения потребления карбапенемов на 30% и прироста потребления цефалоспоринов 3-го поколения на 20%) приведет к снижению доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli* на 7%.

Прогноз динамики затрат на терапию осложненной ИАИ при ее проведении согласно реальной клинической практике и по альтернативному сценарию (оптимальное потребление АМП) представлен на **рисунках 1 и 2**.

Из данных, представленных на **рисунках 1-2**, видно, что стоимость случая осложненной ИАИ при назначении АМП в соответствии с реальной практикой потребления будет расти ввиду роста доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli*. В то же время проведение антибактериальной терапии в условиях альтернативной (оптимальной) структуры потребления приведет к значимому снижению доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli* и практически сравняет суммарную стоимость одного случая терапии осложненной ИАИ при реальной и альтернативной (оптимальной) структуре потребления. Расчетная разница в стоимости между стратегиями потребления на 100 случаев ИАИ в 1-й год составляла 742739 руб. в пользу реальной практики, а через 5 лет разница снизилась до 72724 руб. Суммарные затраты за 5 лет для реальной и альтернативной (оптимальной) структуры потребления составили 26 189 041 руб. и 28 635 428 руб. соответственно.

## Обсуждение

Рост бактериальной резистентности является одной из глобальных проблем, ведущей к значительным экономическим последствиям [22]. Именно поэтому выбор динамики резистентности, как одной из конечных точек оценки эффективности антимикробной терапии, является крайне актуальным. Целью настоящего исследования было с помощью математического моделирования выявить оптимальную, с точки зрения экономической эффективности, структуру потребления АМП на стационарном этапе оказания медицинской помощи, при которой риски увеличения уровня резистентности возбудителей инфекций были минимальны. При этом стоимость возможных дополнительных затрат на приобретение более дорогостоящих АМП компенсировалась снижением общей стоимости терапии случаев инфекций, вызванных полирезистентными штаммами. Поскольку использованная математическая модель построена на прогнозировании резистентности *E. Coli*, в качестве клинической модели были выбраны осложненные ИАИ – как пример инфекций, при которых основным возбудителем является *E. Coli*, а неэффективность стартового режима терапии имеет доказанные экономические последствия.

В ранее опубликованном нами исследовании было показано, что при горизонте моделирования 1 год затраты на один случай терапии, осложненной ИАИ, согласно реальной практике применения АМП составляют 83 048,08 руб. в сравнении с более безопасной в плане развития резистентности альтернативой (терапия эртапеномом) – 91 706,06 руб. [23]. При этом разница в затратах обусловлена прежде всего стоимостью АМП: альтернативный вариант оказался в 4 раза дороже стратегии, применяемой в реальной практике, а разница в затратах на АМП не компенсировалась уменьшением не прямых затрат [23].

Тем не менее, на фоне роста резистентности при реальной практике потребления АМП будет иметь место снижение эффективности стартового режима терапии, что потребует дополнительных затрат. Сложившая ситуация в перспективе может способствовать снижению объемов дополнительных вложений на единицу дополнительной эффективности (ICER). Так, в настоящем исследовании при математическом моделировании уровня резистентности было показано, что при текущем уровне потребления (см. табл. 5), при котором более 60% всех потребляемых АМП составляют фторхинолоны, цефалоспорины 3-го поколения и ингибитор-защищенные пенициллины, рост доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli* за 5 лет составит 7%, при этом в течение всего периода прогнозирования будет иметь место рост прямых медицинских затрат на 433560 руб. на 100 случаев терапии осложненных ИАИ.

Рассчитанная альтернативная (оптимальная) структура потребления (исключение из употребления фторхинолонов и ингибитор-защищенных пенициллинов, при увеличении доли карбапенемов до 30% и цефалоспоринов до 40%) позволит снизить долю полирезистентных штаммов *E. Coli* на 7%, при снижении прямых затрат на 100 случаев терапии осложненных ИАИ на 236 455 руб. (см. табл. 5). При этом через 5 лет имеет место практически полное выравнивание суммарной стоимости одного случая терапии, осложненной ИАИ, при реальной и оптимальной структуре потребления (расчетная разница в стоимости между стратегиями потребления на 100 случаев ИАИ в 2009 г. составляла 742739 руб. в пользу реальной практики, со снижением через 5 лет до 72724 руб.).

Кроме экономического эффекта, крайне важны вопросы безопасности проводимой антибактериальной терапии. Согласно последним данным терапия фторхинолонами ассоциирована с повышенными рисками коллаген-ассоциированных серьезных нежелательных явлений [24-26]. Ограничение применения этой группы препаратов позволит избежать подобных рисков.



**Выводы**

1. Применение математического моделирования позволяет рассчитать динамику резистентности возбудителей инфекций различной локализации и выбрать оптимальную в отношении экологии стационара структуру потребления АМП.
2. На основании математического моделирования показано, что отказ от использования в клинической практике фторхинолонов и ингибитор-защищенных пенициллинов при лечении осложненной ИАИ в пользу карбапенемов и цефалоспоринов 3-го поколения приведет к снижению доли БЛРС (+) штаммов *E. Coli* на 7% в течение 5 лет.
3. Оптимизация потребления АМП на стационарном этапе (отказ от фторхинолонов и защищенных пенициллинов совместно с увеличением доли карбапенемов и цефалоспоринов) является экономически целесообразной: через 5 лет стратегии потребления АМП по альтернативному (оптимальному) сценарию имеет место практически полное выравнивание суммарной стоимости одного случая терапии осложненной ИАИ в сравнении с имеющей место в настоящее время структурой потребления АМП.
4. Суммарные затраты на терапию группы из 100 пациентов за период 5 лет при оптимизации потребления АМП выше существующих на 9%, или в среднем на 4892,77 руб./пациентов/год., что не ведет к существенному увеличению затрат бюджета здравоохранения.
5. Ограничение применения фторхинолонов позволит улучшить профиль безопасности проводимой антибактериальной

ной терапии инфекционных заболеваний за счет снижения рисков коллаген-ассоциированных серьезных нежелательных явлений.

**Рекомендации**

1. В плане контроля роста полирезистентных штаммов среди возбудителей нозокомиальных инфекций в условиях оказания специализированной стационарной медицинской помощи рекомендовано ограничение использования фторхинолонов и защищенных пенициллинов с одновременным увеличением доли карбапенемов и цефалоспоринов.
2. Требуется проведение динамического контроля уровня резистентности возбудителей инфекций различной локализации на городском и региональном уровне, что позволит прогнозировать экономическую эффективность различных режимов терапии.

**Ограничение исследования**

1. При прогнозировании резистентности *E. coli* объемы и структура потребления АМП в течение всего периода прогнозирования (5 лет) были приняты неизменными.
2. Ввиду отсутствия среди внегоспитальных *E. Coli* карбапенем-резистентных штаммов, исходя из методологии работы математической модели, невозможно рассчитать вероятность их появления на фоне увеличения доли карбапенемов в структуре потребления антибактериальных препаратов.

**Литература:**

1. Goldmann D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. JAMA. 1996; 275: 234-40.
2. Van Boeckel T.P. et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis national pharmaceuticals sales data. Lancet Infect Dis. 2014; 14: 742-50.
3. Babini G.S., Livermore D.M. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. J Antimicrob Chemother. 2000; 45: 183-9.
4. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol. 2001; 39: 2206-12.
5. Он-лайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России. URL: <http://map.antibiotic.ru/> Дата обращения: 25.12.2017.
6. Козлов П.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (4): 322-34.
7. Dinubile M.J., Friedland I., Chan C.Y. et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24: 443-9.
8. Laxminarayan R., Brown G.M. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use. J Environ Econ Manage. 2001; 42: 183-206.
9. Walters D.J., Solomkin J.S., Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intraabdominal infections. Pharmacoeconomics. 1999; 16: 551-61.
10. Sturkenboom M. C., Goettsch W. G., Picelli G., et al. Inappropriate initial treatment of secondary intraabdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. Br J Clin Pharmacol. 2005; 60: 438-43.
11. Bohnen J.M.A., Solomkin J.S., Dellinger EP, et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. Arch Surg. 1992; 127: 83-9.
12. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis. 2003; 37: 997-1005.
13. Sartelli M. et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. World Journal of Emergency Surgery. Available at: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0132-7>. Дата обращения: 25.12.2017.
14. Cardoso T., Almeida M., Friedman N.D., et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. BMC Med. 2014; 12: 40
15. Основные понятия в оценке медицинских технологий. Метод. пособие. Под. ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белюсова. М. 2013; 42 с.
16. Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. Антибиотики и химиотерапия. 2017; 62: 17-22.
17. Guilbart M. et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. Br J Anaesth. 2016; 117 (1): 66-72.
18. Комиссия по разработке Территориальной программы ОМС в Санкт-Петербурге. Генеральное тарифное соглашение. URL: <https://spboms.ru/page/docs>. Дата обращения: 25.12.2017
19. Прейскурант платных медицинских услуг Спб ГБУ «НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 2017 г. URL: <http://www.emergency.spb.ru/services/paid/328-price>. Дата обращения: 25.12.2017.

20. Arepyeva M., Kolbin A., Sidorenko S. 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.

21. 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 антимикробная химиотерапия*. 2016; 18 (3): 200-211.

22. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. URL: [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_Russian.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf). Дата обращения: 25.12.2017.

23. Гомон Ю. М., Балькина Ю. Е., Колбин А. С. Осложненная интраабдоминальная инфекция в многопрофильном стационаре: экономический анализ существующей практики проведения антибактериальной терапии. Данные отчета исследования. 2017.

24. Daneman N., Hong Lu, Redelmeier D. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5:e010077: 1-9. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010077.

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

26. Etminan M., Forooghian F., Brophy J. M., et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 2012; 307 (13): 1414-9.

#### References:

1. Goldmann D. A., Weinstein R. A., Wenzel R. P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA*. 1996; 275: 234-40.

2. Van Boeckel T. P. et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis national pharmaceuticals sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 742-50.

3. Babini G. S., Livermore D. M. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 45: 183-9.

4. Paterson D. L., Ko W. C., Von Gottberg A., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 2206-12.

5. On-lain platforma analiza dannykh rezistentnosti k antimikrobnym preparatam v Rossii. URL: <https://www.map.antibiotic.ru>. Accessed: 25.12.2017.

6. Kozlov R. S., Golub A. V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* (in Russian). 2011; 13 (4): 322-34.

7. Dinubile M. J., Friedland I., Chan C. Y. et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24: 443-9.

8. Laxminarayan R., Brown G. M. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use. *J Environ Econ Manage*. 2001; 42: 183-206.

9. Walters D. J., Solomkin J. S., Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the

treatment of intraabdominal infections. *Pharmacoeconomics*. 1999; 16: 551-61.

10. Sturkenboom M. C., Goettsch W. G., Picelli G., et al. Inappropriate initial treatment of secondary intraabdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60: 438-43.

11. Bohnen J. M. A., Solomkin J. S., Dellinger EP, et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg*. 1992; 127: 83-9.

12. Solomkin J. S., Mazuski J. E., Baron E. J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 997-1005.

13. Sartelli M. et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery*. Available at: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0132-7>. Accessed: 25.12.2017.

14. Cardoso T., Almeida M., Friedman N. D., et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med*. 2014; 12: 40

15. Basic concepts in the evaluation of medical technologies. Method. allowance. Under. Ed. A. S. Kolbin, SK Zyryanov, D. Yu. Belousov [*Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii. Metod. posobie. Pod. red. A. S. Kolbina, S. K. Zyryanova, D. Yu. Belousova* (in Russian)]. Moscow. 2013; 42 s.

16. Sidorenko S. V., Kolbin A. S., Shlyapnikov S. A. *Antibiotiki i khimioterapiya* (in Russian). 2017; 62: 17-22.

17. Guilbart M. et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016; 117 (1): 66-72.

18. Commission for the development of the Territorial Program of CHI in St. Petersburg. General Tariff Agreement (in Russian). URL: <https://spboms.ru/page/docs>. Accessed: 25.12.2017.

19. The price list of paid medical services of SpB GBU "Institute of Emergency care named after I. I. Janelidze" (in Russian). URL: <http://www.emergency.spb.ru/services/paid/328-price>. Accessed: 25.12.2017.

20. Arepyeva M., Kolbin A., Sidorenko S. 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.

21. Arep'eva M. A., Kolbin A. S., Sidorenko S. V. *Klinicheskaya mikrobiologiya antimikrobnaya khimioterapiya* (in Russian). 2016; 18 (3): 200-211.

22. The WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. URL: [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_Russian.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf). Accessed: 25.12.2017.

23. Gomon Yu. M., Balykina Yu. E., Kolbin A. S. Research report. 2017.

24. Daneman N., Hong Lu, Redelmeier D. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5:e010077: 1-9. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010077.

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

26. Etminan M., Forooghian F., Brophy J. M., et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 2012; 307 (13): 1414-9.

**Сведения об авторах:**

Гомон Юлия Михайловна – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ; врач-клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». E-mail: gomond@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7704-9900.

Арепьева Мария Александровна – аспирант кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: arepeva.maria@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7923-1167.

Балькина Юлия Ефимовна – к.ф.-м.н., старший преподаватель кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: julia.balykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2143-0440.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ». Тел.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1919-2909.

Курьев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ. E-mail: alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3031-4572.

Проскурин Максим Александрович – специалист, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. Тел.: +79119003340. E-mail: proskurin.m@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9468-0953.

Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, руководитель отдела, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИДИ ФМБА России». Тел./Факс: +7 (812) 2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

**About the authors:**

Gomon Yuliya Mikhailovna – MD, PhD, Assistant Professor, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, The First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; Clinical pharmacologist, St. George City Hospital, St. Petersburg. E-mail: gomond@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7704-9900.

Arepeva Maria Alexandrovna – PhD student, Department of mathematic modeling of energy systems, St. Petersburg State University, St. Petersburg. E-mail: arepeva.maria@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7923-1167.

Balykina Yulia Efimovna – PhD, Senior lecturer, Department of mathematic modeling of energy systems, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg. Tel.: +79117378634. E-mail: julia.balykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2143-0440.

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor, Head of the Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First Pavlov State Medical University; Professor, Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University. Tel.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1919-2909.

Kurylev Aleksei Aleksandrovich – Assistant at the Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First Pavlov State Medical University. E-mail: Alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3031-4572.

Proskurin Maksim Alexandrovich – Researcher, Saint-Petersburg State University. Tel.: +79119003340. E-mail: proskurin.m@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9468-0953.

Sidorenko Sergei Vladimirovich – MD, Professor, Head of the Department of molecular microbiology and epidemiology, Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency. Tel.: +7(812)2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.