

## Расчет оптимальной структуры потребления антимикробных препаратов в стационаре с учетом прогнозирования антибиотикорезистентности на примере лечения острого неосложненного пиелонефрита

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

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Больница святого великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин  
Эл. почта: alex.kolbin@mail.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, математическое моделирование, антимикробные препараты, потребление.

**Цель.** Выбрать оптимальную с точки зрения влияния на уровень антибиотикорезистентности и экономически целесообразную структуру потребления антимикробных препаратов (АМП) в многопрофильном стационаре на примере оказания специализированной медицинской помощи пациентам с острым неосложненным пиелонефритом.

**Материалы и методы.** На основании литературных данных, а также реальной практики применения АМП рассчитана стоимость лечения одного случая острого неосложненного пиелонефрита при различных стартовых режимах антибактериальной терапии. С помощью математического моделирования спрогнозирована динамика антибиотикорезистентности *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% приходится на фторхинолоны, цефалоспорины 3 поколения и ингибиторозащищенные пенициллины, приведет к росту доли продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) резистентных штаммов *E. coli* на 14% в течение 5-летнего периода. В то же время, при альтернативном (оптимальном) потреблении АМП (практически полный вывод из клинической практики ингибиторозащищенных пенициллинов и фторхинолонов на фоне увеличения потребления карбапенемов на 30% и увеличения потребления цефалоспоринов 3 поколения на 20%) приведет к снижению доли продуцирующих БЛРС штаммов *E. coli* на 7% в течение 5 лет. Стоимость одного случая острого неосложненного пиелонефрита при назначении АМП в соответствии с текущей практикой потребления будет расти из-за увеличения доли БЛРС(+) штаммов *E. coli*. В то же время проведение антибактериальной терапии в условиях альтернативной (оптимальной) структуры потребления АМП приведет к значимому снижению доли БЛРС(+) штаммов *E. coli*.

**Выводы.** Применение математического моделирования позволяет рассчитать динамику резистентности возбудителей инфекций различной локализации и выбрать оптимальную структуру потребления АМП для снижения роста резистентности.

## Calculation of the optimal structure of antibiotic consumption in a hospital based on the predicted antimicrobial resistance in the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis

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

<sup>1</sup> Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. George the Martyr City Hospital, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Children Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Alexey S. Kolbin  
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Key words: antimicrobial resistance, mathematic modelling, antimicrobials, consumption.

**Objective.** To select an optimal (in terms of influence on the antibiotic resistance level) and cost-effective structure of antibiotic consumption in a hospital in the management of patients with acute uncomplicated pyelonephritis.

**Materials and methods.** Based on the literature data as well as a real practice of antibiotic administration, the cost of treatment of an acute uncomplicated pyelonephritis case with different regimens of initial antimicrobial treatment was calculated. Using mathematical modeling, changes in antimicrobial resistance of *E. coli* taking into consideration the current practice of the antibiotic administration were predicted. The optimal mode of antibiotic consumption in which antimicrobial resistance level would be minimal was predicted.

Гомон Ю.М. и соавт.

Оптимизация структуры потребления антимикробных препаратов

**Results.** The current mode of antibiotic consumption where fluoroquinolones, 3rd generation cephalosporins, and penicillin/beta-lactamase inhibitor combinations account for more than 60% of consumption will lead to an increase in the proportion of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* by 14% over a 5-year period. At the same time, alternative (optimal) mode of antibiotic consumption (i.e. almost complete withdrawal of penicillin/beta-lactamase inhibitor combinations and fluoroquinolones from the clinical practice with the concomitant increase in consumption of carbapenems by 30% and increase in consumption of 3rd generation cephalosporins by 20%) will lead to a decrease in the proportion of ESBL-producing *E. coli* by 7% over 5 years. The cost of an acute uncomplicated pyelonephritis case with the current mode of antibiotic consumption will be increasing due to an increase in the proportion of ESBL-producing *E. coli*. At the same time, the alternative (optimal) mode of antibiotic consumption will lead to a significant reduction in the proportion of ESBL-producing *E. coli*.

**Conclusions.** Use of mathematical modeling gives the opportunity to calculate changes in antimicrobial resistance of pathogens and choose the optimal mode of antibiotic consumption to reduce resistance levels.

## Введение

Острый неосложненный пиелонефрит является одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике заболеваний. Так, в Российской Федерации ежегодно острый пиелонефрит переносит 0,9-1,3 млн человек [1]. Российское общество урологов (РОУ) рекомендует применение фторхинолонов в качестве стартового режима терапии острого пиелонефрита в регионах с уровнем резистентности внебольничных уропатогенов к фторхинолонам менее 10% [2]. Согласно данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II (2004 г.), в Санкт-Петербурге уровень резистентности *E. coli* к фторхинолонам составляет 13% [3]. Несмотря на это, фторхинолоны остаются одними из наиболее часто используемых антимикробных препаратов (АМП) для эмпирической терапии уроинфекций [4]. В настоящее время Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) совместно с РОУ проводится исследование динамики антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях – «ДАРМИС-2018» [5]. В предыдущем исследовании ДАРМИС, которое проводилось в 2010-2011 гг., не было представлено данных о локальных уровнях резистентности [6]. Учитывая ограниченные данные о текущих локальных показателях резистентности, крайне важной является возможность математического моделирования [7, 8]. Кроме уровня резистентности, при выборе режимов эмпирической терапии инфекций необходимо учитывать их экономическую целесообразность и безопасность [9, 10].

## Цель

С помощью математического моделирования и прогнозирования развития антибиотикорезистентности *E. coli* рассчитать фармакоэкономически оптимальную структуру потребления АМП при оказании специализированной стационарной медицинской помощи пациентам с острым неосложненным пиелонефритом.

## Материалы и методы

**Стандартное определение случая неосложненного пиелонефрита** [10]. Пиелонефрит – это неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, характеризующийся одновременным или последовательным поражением чашечно-лоханочной системы и паренхимы почек (преимущественно интерстициальная ткань). Неосложненный пиелонефрит – пиелонефрит, развивающийся в интактной почке (без аномалий развития и видимых нарушений уродинамики верхних мочевых путей).

**Расчет стоимости лечения.** Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость различных схем антибактериальной терапии с учетом длительности пребывания пациентов в стационаре, а также нежелательных явлений (НЯ) на фоне проводимой терапии с учетом вероятности их возникновения [11]. Стоимость режимов антибактериальной терапии оценивали исходя из стоимости средних поддерживающих суточных доз (Defined Daily Dose, DDD) АМП. В зависимости от стоимости 1 DDD для каждого АМП, с учетом текущей структуры потребления в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга была рассчитана средневзвешенная стоимость 1 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 1 DDD в  $i$ -той группе АМП;  $C_j^i$  – стоимость 1 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. Под текущим уровнем потребления понимали долю пациентов, получающих соответствующую группу АМП, а под текущим уровнем резистентности – 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 и 2.

В расчет было принято, что оценка эффективности АМП проводится через 72 часа от начала терапии, а при ее неэффективности производится смена терапии на карбапенем (эртапенем). Другие затраты, связанные с терапией острого неосложненного пиелонефрита, рас-

**Таблица 1.** Структура потребления АМП для системного применения в стационарах Санкт-Петербурга в 2014 г. [12]

Группа АМП	Текущий уровень потребления (%)
Цефалоспорины	20
Ингибиторозащищенные цефалоспорины	0,4
Ингибиторозащищенные пенициллины	11
Фторхинолоны	31
Нитроимидазолы	3
Карбапенемы	1

считывали исходя из данных литературы о длительности госпитализации при лечении уроинфекций, вызванных чувствительными и резистентными штаммами *E. coli*, а также о частоте развития НЯ при применении различных схем антибактериальной терапии (Таблица 3) [13-26].

В Таблице 4 представлены расчеты, касающиеся лечения пациентов с неосложненным пиелонефритом.

Число пациентов, у которых при текущей структуре 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 неэффективным, определяли по формуле:

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

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;  $C_i^i$  – средняя стоимость 1 DDD внутри группы;  $t_{NE}$  – средняя продолжительность неэффективной терапии;  $t_E$  – средняя продолжительность курса при адекватной стартовой терапии.

Стоимость затрат на эффективную терапию рассчитывали по формуле:

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

где  $t_E$  – средняя продолжительность эффективной терапии.

**Динамика антибиотикорезистентности: структура математической модели.** Прогнозирование резистентности осуществляли с помощью регрессионной модели, разработанной и представленной нами ранее [7, 8]. Данный подход удобен при анализе нестационарных по математическому ожиданию временных рядов с учетом влияния независимых факторов, в нашем случае – фактора потребления АМП. Обобщенный вид математической модели представлен ниже:

**Таблица 2.** Стоимость DDD АМП, использовавшаяся при расчете стоимости антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций (максимальная зарегистрированная цена + 10% НДС + 10% торговая надбавка)

Группа АМП	АМП	Стоимость 1 DDD, руб.	Доля потребления АМП в группе, %	Взвешенная стоимость 1 DDD препарата внутри группы АМП, руб.	Стоимость 1 DDD для группы АМП, руб.
Цефалоспорины	Цефтриаксон	39,67	100%	39,67	39,67
	Цефуросим аксетил	195,21	0%	0	
	Цефотаксим	58,71	0%	0	
	Цефоперазон	240	0%	0	
Ингибиторозащищенные цефалоспорины	Цефоперазон/сульбактам	888,73	100%	888,73	888,73
Ингибиторозащищенные пенициллины	Амоксициллин/клавуланат	189,9	64%	120,72	164,44
	Ампициллин/сульбактам	120	36%	43,72	
	Пиперациллин/тазобактам	1200	0%	0	
Фторхинолоны	Левифлоксацин	825,72	14%	119,58	170,75
	Ципрофлоксацин	59,84	86%	51,17	
Нитроимидазолы	Метронидазол	45,64	100%	45,64	45,64
Карбапенемы	Имипенем/циластатин	1965,6	58%	1146,60	2163,95
	Меропенем	2441,65	42%	1017,35	
	Эртапенем	3000	0%	0	

Таблица 3. Данные для построения математической модели

Показатель	Чувствительный штамм <i>E. coli</i>	БЛРС(+) штамм <i>E. coli</i>	Источник данных
<b>Цефтриаксон</b>			
Длительность госпитализации (дни)	7,3	13,3	[13]
Средневзвешенная длительность (дни)	8,97		
Клиническая эффективность (%)	93	65	[14]
Средневзвешенная эффективность (%)	85,16		
Безопасность (частота НЯ в %)	ААД – 6,6 НЯ, потребовавшие отмены препарата – 0		[15]
<b>Ципрофлоксацин</b>			
Длительность госпитализации (дни)	7	9,6	[16]
Средневзвешенная длительность (дни)	7,73		
Клиническая эффективность на 7-10 сутки (%)	87	76,9	[17]
Средневзвешенная эффективность (%)	84,17		
Безопасность (частота НЯ в %)	Разрыв сухожилия – 3,5; отслойка сетчатки – 0,26 (исследование Etminan M. и соавт. – 3,3); аневризма аорты – 1,7 (из них в 17% разрыв, 53% потребовали экстренной госпитализации); ААД – 3; НЯ, потребовавшие отмены препарата – 3		[18-20]
<b>Эртапенем</b>			
Длительность терапии (дни)	–	7,8	[21]
Клиническая эффективность (%)	98	90,3	[22, 23]
Средневзвешенная эффективность (%)	95,84		
Безопасность (частота НЯ в %)	ААД – 7,2; НЯ, потребовавшие отмены препарата (сыпь, зуд, рвота, парестезия, диарея) – 2,7%		[24]
<b>Гентамицин</b>			
Длительность госпитализации (дни)	7,89	9,72	[25]
Средневзвешенная длительность (дни)	8,4		
Клиническая эффективность (%)	98,7	100	[25, 26]
Средневзвешенная эффективность (%)	99,06		
Безопасность (гентамицин 1 р/сут внутривенно) (частота НЯ в %)	Вестибулотоксичность – 0,13 (у 0,045 – резидуальная); нефротоксичность – 1,2, потребовавшая отмены терапии, что привело к разрешению НЯ		[26]

ААД – антибиотик-ассоциированная диарея.

Таблица 4. Расчет затрат, связанных с лечением пациентов с неосложненным пиелонефритом [27, 28]

Параметр	Стоимость (руб.)	Источник данных
<b>Ципрофлоксацин</b>		
Стоимость антибактериальной терапии	1918,8	
Стоимость тарифа ОМС 351040 (острый пиелонефрит) с учетом сроков госпитализации	11071,62	[27]
Стоимость лечения разрыва сухожилия с учетом частоты встречаемости: Тариф ОМС 391320 (14 дней) Оперативное вмешательство 631208 Анестезиологическое пособие нК301в	$3,5\% \times (19576,2 + 5290,3 + 2764) = 967,06$	[27]
Стоимость лечения отслойки сетчатки с учетом частоты встречаемости: Тариф ОМС амбулаторный 751130 (2 посещения) Тариф ОМС стационарный 271020 (9 дней) Оперативное вмешательство 640215	$3,3\% \times (1958,10 + 9630,90 + 2885) = 477,64$	[27]
Госпитализация по поводу аневризмы аорты с учетом частоты встречаемости Тариф ОМС 421070 (21 день) Оперативное вмешательство 650731 Анестезиологическое пособие нК354в	$0,009 \times (179587,80 + 24570,80 + 14658) = 1969,34$	[27]

Продолжение табл. 4

Параметр	Стоимость (руб.)	Источник данных
Стоимость лечения ААД с учетом встречаемости	3%×12759,88=382,79	[28]
Недополученный ВВП в связи с временной нетрудоспособностью	11640,22+695,7+737,86=13073,78	
Выплаты по временной нетрудоспособности	7723,52+754,39+800,11=9278,02	
<b>ИТОГО ТЕРАПИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ: 39139,05 рублей</b>		
<b>Цефтриаксон</b>		
Стоимость антибактериальной терапии	2523,56	
Стоимость тарифа ОМС 351040 (острый пиелонефрит) с учетом сроков госпитализации	12711,86	[27]
Стоимость лечения ААД с учетом встречаемости	6,6%×12759,88=842,15	[28]
Недополученный ВВП в связи с временной нетрудоспособностью	13507,47	
Выплаты по временной нетрудоспособности	9748,3	
<b>ИТОГО ТЕРАПИЯ ЦЕФТРИАКСОНОМ: 39333,34 рублей</b>		
<b>Эртапенем</b>		
Стоимость антибактериальной терапии	19820,91	
Стоимость тарифа ОМС 351040 (острый пиелонефрит) с учетом сроков госпитализации	10251,50	[27]
Стоимость лечения ААД с учетом встречаемости	7,2%×12759,88=918,71	[28]
Недополученный ВВП в связи с временной нетрудоспособностью	11745,63	
Выплаты по временной нетрудоспособности	7837,82	
<b>ИТОГО ТЕРАПИЯ ЭРТАПЕНЕМОМ: 50574,57 рублей</b>		
<b>Гентамицин</b>		
Стоимость антибактериальной терапии	85,18	
Стоимость тарифа ОМС 351040 (острый пиелонефрит) с учетом сроков госпитализации	11071,62	[27]
Лечение вестибулотоксичности с учетом частоты встречаемости Тариф ОМС амбулаторный 761130 (2 посещения) Тариф ОМС стационарный 281080 (18 дней)	0,13%×(1397,50+23110,20)=31,86	[27]
Недополученный ВВП в связи с временной нетрудоспособностью	12694,14	
Выплаты по временной нетрудоспособности	9797,09	
<b>ИТОГО ТЕРАПИЯ ГЕНТАМИЦИНОМ: 33679,89 рублей</b>		

ААД – антибиотик-ассоциированная диарея.

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

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 период);  $\widetilde{R}(t-l)$  – 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.** Зная текущую структуру потребления АМП и существующие уровни резистентности возбудителей, можно спрогнозировать изменение резистентности за определенный период времени и рассчитать динамику затрат, связанных с изменением доли резистентных штаммов. Построенная математическая модель также позволяет найти оптимальный уровень потребления АМП, при котором риски развития резистентности *E. coli* минимизируются [7, 8]. Данные по прогнозированию резистентности при различных уровнях 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 поколения и ингибиторозащищенные пенициллины, приведет к

Таблица 5. Прогноз резистентности при текущей и оптимальной структуре потребления АМП за 5 лет

Показатель	ИЗП	ИЗЦ	КП	Нитр	ФХ	ЦСЗ
Текущая структура потребления АМП	11%	0,4%	1%	3%	31%	20%
Оптимальная структура потребления АМП	0%	5%	30%	25%	0%	40%
Начальный уровень резистентности	7%	13%	0%	0%	10%	13%
Конечный уровень резистентности (при текущей структуре потребления)	20%	27%	0%	0%	20%	27%
Конечный уровень резистентности (при оптимальной структуре потребления)	1%	6%	0%	0%	10%	6%

ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины; ИЗЦ – ингибиторозащищенные цефалоспорины; КП – карбапенемы; Нитр – нитроимидазолы; ФХ – фторхинолоны; ЦСЗ – цефалоспорины 3 поколения.

росту доли БЛРС(+) штаммов *E. coli* на 14% в течение последующих 5 лет. В то же время, при альтернативном (оптимальном) потреблении АМП (практически полный вывод из клинической практики ингибиторозащищенных пенициллинов и фторхинолонов на фоне увеличения потребления карбапенемов на 30% и увеличения потребления цефалоспоринов 3 поколения на 20%) приведет к снижению доли БЛРС(+) штаммов *E. coli* на 7% за 5 лет.

Прогноз динамики затрат на терапию неосложненного пиелонефрита при текущей и оптимальной структуре потребления АМП показан на Рисунках 1-4.

Из данных, представленных на Рисунках 1-4, видно, что стоимость случая неосложненного пиелонефрита при назначении АМП в соответствии с реальной практикой потребления будет расти из-за увеличения 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*, что через 5 лет использования стратегии приведет к снижению разницы в стоимости стратегий с 484315 руб. до 412577 руб. на 100 пациентов, а через 10 лет – до 340839 руб. на 100 пациентов.

## Обсуждение

Рост антибиотикорезистентности является одной из глобальных проблем, ведущей к значительным экономическим последствиям [28]. Именно поэтому выбор динамики резистентности как одной из конечных точек оценки эффективности антибактериальной терапии является крайне актуальным. Целью настоящего исследования было выявление фармакоэкономически оптимальной структуры потребления АМП на стационарном этапе оказания медицинской помощи с помощью математического моделирования развития резистентности. 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 была выбрана модель острого неосложненного пиелонефрита как примера инфекций, при которых основным возбудителем является *E. coli*, а неэффективность стартового режима терапии имеет доказанные экономические последствия.

Математическое моделирование позволило спрогнозировать, что на фоне роста резистентности при реальной практике потребления АМП будет иметь место снижение эффективности стартового режима терапии, что потребует дополнительных затрат. Так, при текущем уровне потребления (Таблица 5), при котором более 60% всех потребляемых АМП составляют фторхинолоны, цефалоспорины 3 поколения и ингибиторозащищенные пенициллины, рост доли БЛРС(+) штаммов *E. coli* за 5 лет составит 14%, при этом в течение всего периода прогнозирования будет иметь место рост прямых медицинских затрат на 49471 руб. на 100 случаев острого неосложненного пиелонефрита. Через 10 лет при прогнозируемом росте резистентности в 28% рост затрат составит 98942 руб. на 100 пролеченных пациентов. Обратная динамика наблюдается при оптимизации структуры потребления АМП и смещении приоритетов с фторхинолонов на карбапенемы и защищенные цефалоспорины: через 5 лет на фоне снижения уровня резистентности внебольничных штаммов *E. coli* на 7% затраты на 100 случаев инфекции снизятся на 22267 руб., а через 10 лет при снижении уровня резистентности на 14% – на 44534 руб.

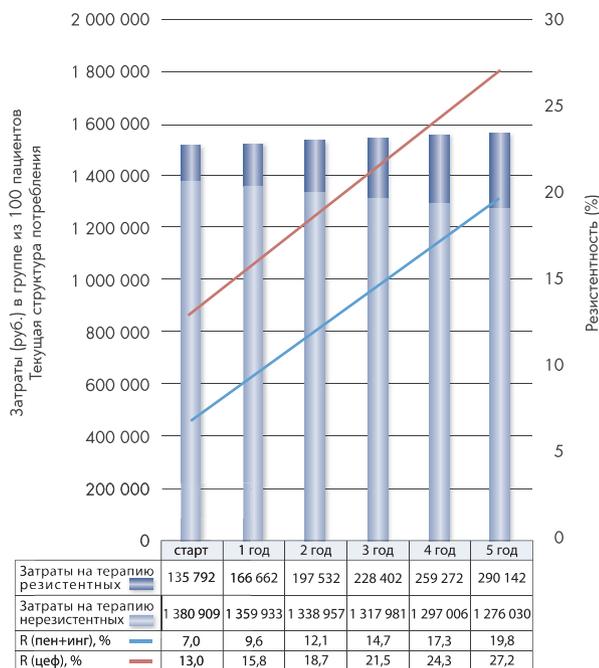
Кроме экономического эффекта, крайне важны вопросы безопасности проводимой антибактериальной терапии. Согласно последним данным, терапия фторхинолонами сопровождается повышенным риском развития коллаген-ассоциированных серьезных нежелательных явлений [29-31]. Ограничение применения этой группы АМП позволит избежать подобных рисков.

## Выводы

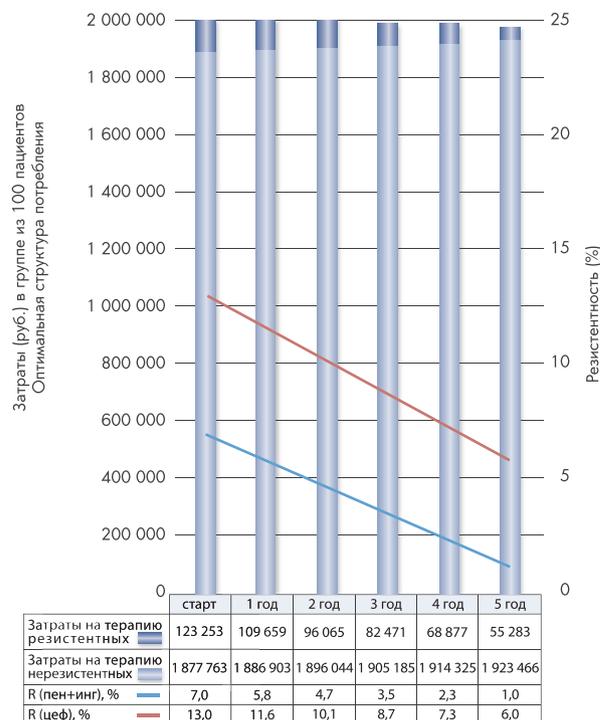
1. Применение математического моделирования позволяет рассчитать динамику резистентности возбудителей инфекций различной локализации и выбрать оптимальную в отношении экологии стационара структуру потребления АМП.

2. С помощью математического моделирования показано, что отказ от использования в клинической практике фторхинолонов и ингибиторозащищенных пенициллинов при лечении острого неосложненного пиелонефрита в пользу карбапенемов и цефалоспоринов III поколения, включая ингибиторозащищенные, приведет к снижению доли БЛРС(+) штаммов *E. coli* на 7% в течение 5 лет и 14% в течение 10 лет.

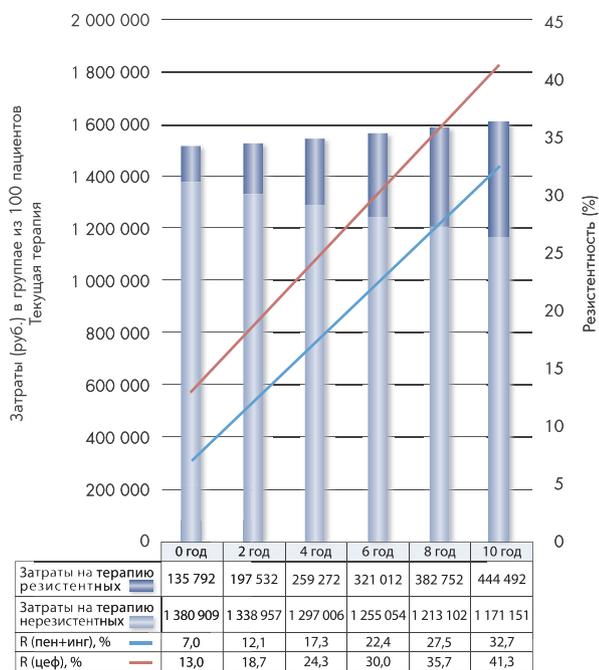
3. В связи с прогнозируемым ростом резистентности *E. coli* имеет место тенденция к увеличению стоимости



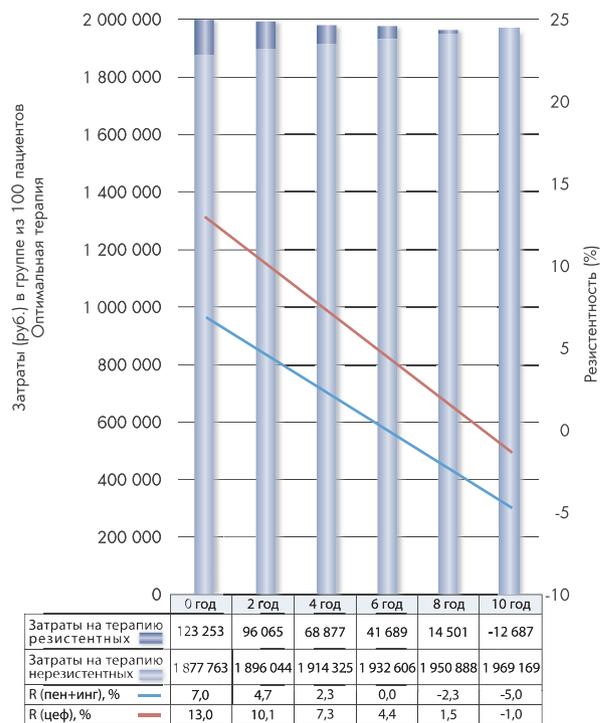
**Рисунок 1.** Прогноз динамики затрат на терапию неосложненного пиелонефрита и резистентности при текущей структуре потребления АМП за 5-летний период



**Рисунок 2.** Прогноз динамики затрат на терапию неосложненного пиелонефрита и резистентности при оптимальной структуре потребления АМП за 5-летний период



**Рисунок 3.** Прогноз динамики затрат на терапию неосложненного пиелонефрита и резистентности при текущей структуре потребления АМП за 10-летний период



**Рисунок 4.** Прогноз динамики затрат на терапию неосложненного пиелонефрита и резистентности при оптимальной структуре потребления АМП за 10-летний период

случаев острого неосложненного пиелонефрита на фоне текущей структуры потребления АМП и снижение стоимости при оптимизации потребления АМП.

4. Ограничение применения фторхинолонов позволит улучшить профиль безопасности проводимой антибактериальной терапии за счет снижения риска развития коллаген-ассоциированных серьезных нежелательных явлений.

## Рекомендации

1. В плане контроля роста доли полирезистентных штаммов среди возбудителей нозокомиальных инфекций в условиях оказания специализированной стационарной медицинской помощи рекомендуется ограничение использования фторхинолонов и ингибиторозащищенных 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.

## Ограничения исследования

При прогнозировании резистентности *E. coli* объемы и структура потребления АМП в течение всего периода прогнозирования (5 лет) были приняты неизменными.

Приняли в расчет, что все случаи неэффективности стартового режима антибактериальной терапии обусловлены антибиотикорезистентностью возбудителя уроинфекции.

Математическая модель не включала уровни потребления аминогликозидов, поэтому не позволяет прогнозировать уровень резистентности к данному классу антибиотиков и не включает их в рекомендации по оптимальному потреблению АМП.

Математическая модель не учитывала возможность роста резистентности к карбапенемам на фоне увеличения доли карбапенемов в структуре потребления АМП.

## Литература

- Mazhdakov G., Popov N. Kidney diseases. Sofija: Medicina i fizkul'tura, 1976. 80 p. Russian. (Маждраков Г., Попов Н. София: Медицина и физкультура, 1976. 80 с.).
- Zajcev A.V., Kasjan G.R., Spivak I.G. Acute pyelonephritis in adults. Clinical guidelines, 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru>. Accessed 25.02.2018. Russian. (Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Острый пиелонефрит у взрослых. Клинические рекомендации, 2016. Доступно по адресу: <http://cr.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 25.02.2018 г.).
- Rafalsky V.V., Strachunsky L.S., Krechikova O.I., et al. Resistance of hospital urinary infection pathogens by the data of multicenter microbiological studies UTIAP-I and UTIAP-II. Urologija. 2004;2:13-17. Russian (Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и соавт. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II. Урология. 2004;2:13-17.).
- Fihn S.D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med. 2003;349(3):259-266.
- Investigation of the dynamics of antibiotic resistance of urinary tract infections causative agents in various subpopulations "DARMIS-2018". Available at: [www.antibiotic.ru/index.php?article=2724](http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2724). Accessed 01.03.2018. Russian. (Исследование динамики антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях «ДАРМИС-2018». Доступно по адресу: [www.antibiotic.ru/index.php?article=2724](http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2724). Дата обращения 01.03.2018 г.).
- Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V., et al. Current State of Antibiotic Resistance of Pathogens Causing Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia: «DARMIS» Study (2010-2011). Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2012;4:280-302. Russian. (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и соавт. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;4:280-302.).
- Arepjeva 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. J Glob Antimicrob Resist. 2017;8:148-156.
- Arepjeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., et al. Prognostic Model of Microbial Resistance Based on the Relationship between Antibiotic Resistance and Consumption. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2016;18(3):200-211. Russian. (Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В. и соавт. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18(3):200-211.).
- European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. Available at: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2015>. Accessed 01.04.2018.
- Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A. Antibacterial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. M: Prima-print, 72 p. Russian. (Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сinyaкова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М: Прима-принт, 2017. 72 с.).
- Kolbin A.S., Zyryanov S.K., Belousov D.Yu., Eds. Basic concepts in assessment of medical technologies: Methodological guidelines. M: Izdatel'stvo OKI, 2013. 42 p. Russian. (Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М: Издательство ОКИ, 2013. 42 с.).
- Sidorenko S.V., Kolbin A.S., Shlyapnikov S.A., et al. Pharmacoepidemiological Study of the Use of Antibacterial Agents in the Multi-Speciality Hospitals of St. Petersburg. Antibiotiki i himioterapija. 2017;62:17-22. Russian. (Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. и соавт. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. Антибиотики и химиотерапия. 2017;62:17-22.).

13. Lee S., Song D.Y., Cho S.H., et al. Impact of extended-spectrum beta-lactamase on acute pyelonephritis treated with empirical ceftriaxone. *Microb Drug Resist.* 2014;20(1):39-44.
14. Suankratay C., Jutivorakool K., Jirajariyavej S. A prospective study of ceftriaxone treatment in acute pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(8):1172-1181.
15. Tomera K.M., Burdman E.A., Reyna O.G., et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):2895-2900.
16. Shin J., Kim J., Wie S.H., et al. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact. *Microb Drug Resist.* 2012;18(2):169-175.
17. Jeon J.H., Kima K., Han W.D., et al. Empirical Use of Ciprofloxacin for Acute Uncomplicated Pyelonephritis Caused by *Escherichia coli* in Communities Where the Prevalence of Fluoroquinolone Resistance Is High. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;56(6):3043-3046.
18. Daneman N., Lu H., Redelmeier D.A. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ.* 2015;5:1-9.
19. Arcieri G.M., Becker N., Esposito B., et al. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. *Am J Med.* 1989;87(5A):92S-97S.
20. Etminan M., Forooghian F., Brophy J.M., et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA.* 2012;307(13):1414-1419.
21. Dalgic N., Sancar M., Bayraktar B., et al. Ertapenem for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in children. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(5):339-343.
22. Park S.H., Choi S.M., Chang Y.K., et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(10):2848-2856.
23. Wells W.G., Woods G.L., Jiang Q., et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(Suppl 2):ii67-74.
24. Tomera K.M., Burdman E.A., Reyna O.G., et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):2895-2900.
25. Wie S.H., Kim H.W., Chang U.I. Use of gentamicin for women with community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis caused by gentamicin-susceptible or -resistant *Escherichia coli*: 10-year experience. *Microb Drug Resist.* 2013;19(4):316-322.
26. Nicolau D.P., Freeman C.D., Belliveau P.P., et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(3):650-655.
27. Territorial fund of compulsory medical insurance of St. Petersburg. General tariff agreement. Available at: <https://spboms.ru/page/docs>. Accessed 01.04.2018. Russian. (Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение. Доступно по адресу: <https://spboms.ru/page/docs>. Дата обращения 01.04.2018 г.).
28. Global action plan on antimicrobial resistance. Available at: [www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_Russian.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf). Accessed 01.04.2018. Russian. (Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Доступно по адресу: [www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_Russian.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf). Дата обращения 01.04.2018 г.).
29. Arcieri G.M., Becker N., Esposito B., et al. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. *Am J Med.* 1989;87(5A):92S-97S.
30. Etminan M., Forooghian F., Brophy J.M., et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA.* 2012;307(13):1414-1419.
31. U.S. Food and Drug Administration Information for Healthcare Professionals Black Box Warning Fluoroquinolones and Tendinitis and Tendon Rupture. Available at: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm) (Accessed 01.04.2018).