

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Иванова Дария Дмитриевна

**Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ применения
антибактериальных препаратов, обладающих активностью в отношении
полирезистентных возбудителей**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лазарева Наталья Борисовна

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Проблема антибиотикорезистентности.....	15
1.2. Вопрос создания новых антибактериальных препаратов	18
1.3. Особенности системы обращения антибактериальных препаратов в Российской Федерации.....	23
1.4. Подходы к фармакоэкономическому анализу антибактериальных препаратов	24
1.5. Анализ фармакоэкономических исследований антибактериальных препаратов	28
1.5.1. Анализ отечественного опыта проведения фармакоэкономических исследований	28
1.5.2. Анализ зарубежного опыта проведения фармакоэкономических исследований	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	54
2.1. Анализ антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE»	54
2.2. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов в Российской Федерации	55
2.3. Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальных препаратов, активных против патогенов группы «ESKAPE»	55
2.4. Методология проведения фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в условиях реальной клинической практики	56
2.5. Статистическая обработка результатов исследований	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1. Результаты анализа отбора антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE».....	64

3.2. Результаты фармакоэпидемиологического анализа потребления антибактериальных препаратов в Российской Федерации Анатомо-терапевтическо-химической группы J01	66
3.2.1. Госпитальный сектор группы J01: антибактериальных препаратов для системного назначения	69
3.2.2. Льготное лекарственное обеспечение J01: антибактериальных препаратов для системного назначения	72
3.2.3. Коммерческий сектор J01: антибактериальных препаратов для системного назначения	74
3.2.4. Воспроизведённые и референтные препараты группы J01: антибактериальных препаратов для системного назначения	76
3.3. Результаты фармакоэпидемиологического анализа антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE»	79
3.4. Клинико-эпидемиологическая оценка пациентов, включенных в анализ микробиологических исследований	105
3.5. Клинико-микробиологическая оценка возбудителей инфекций	111
3.6. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов	126
3.7. Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии	135
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	152
ВЫВОДЫ	153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Множественная лекарственная устойчивость входит в тройку основных угроз для общественного здравоохранения в мире и обычно вызывается чрезмерным применением или ненадлежащим назначением противомикробных препаратов, а также быстрыми темпами развития механизмов устойчивости патогенов [1]. Ежегодно регистрируется более 700 тыс. смертей по причине инфекций, вызванных резистентными к лечению возбудителями. При сохранении существующей динамики прогнозируется, что к 2050 году количество ежегодных смертей вследствие инфекционных заболеваний, вызванных резистентными к лечению возбудителями, возрастет до 10 млн., а глобальные экономические потери за период 2015-2050 года могут составить более 100 трлн. долл. [2].

Американское общество инфекционных заболеваний выделило несколько устойчивых к антибиотикам бактерий и обозначило их как «патогены группы ESKAPE», обладающие особыми свойствами в отношении резистентности к основным классам антибиотиков. В группу патогенов ESKAPE входят несколько возбудителей бактериальных инфекций: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые виды *Enterobacter*. Патогены ESKAPE занимают главенствующую роль в развитии нозокомиальной инфекции во всем мире [1,3,4].

Нозокомиальные инфекции, также известные как внутрибольничные инфекции, представляют собой серьезную проблему в клинической практике, они ассоциируются с неблагоприятными исходами и значительными расходами системы здравоохранения. Рост числа микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью усложняет лечение этих инфекций и требует использования эффективных антибактериальных стратегий [5,6].

Антимикробные препараты (АМП) относятся к одной из наиболее часто используемых групп лекарственных средств в стационарах, составляя до 70% всех медикаментозных назначений. При этом они также являются одним из самых дорогостоящих классов препаратов: затраты на их приобретение достигают 25-50% от общего бюджета, выделяемого многопрофильными стационарами на закупку медикаментов. В связи с высокой стоимостью современных антимикробных препаратов, оценка их экономической эффективности становится критически важным аспектом при внедрении в клиническую практику. Это напрямую влияет на возможность возмещения расходов и принятие решений о включении таких препаратов в перечни финансируемых лекарственных средств [5].

Нозокомиальные инфекции и резистентность патогенов к антибиотикам представляют собой серьезную проблему для систем здравоохранения, имеющую значительные эпидемиологические и экономические последствия. Решение этих проблем требует многогранного подхода, включающего усиленный эпиднадзор, инвестиции в инфраструктуру здравоохранения и внедрение эффективных стратегий профилактики и контроля. Приоритет этих усилий, особенно в условиях ограниченных ресурсов, может позволить улучшить состояние пациентов и снизить бремя нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности во всем мире [7,8].

Микробиологический мониторинг, фармакоэпидемиология потребления антибактериальных препаратов (АБП) и экономические затраты на уровне медицинской организации взаимосвязаны и должны анализироваться специалистами непрерывно для определения наиболее оптимальных режимов антибактериальной терапии не только с точки зрения получения положительных исходов для пациентов, но и учитывать риски развития антибиотикорезистентности и экономическую составляющую дорогостоящего лечения [8].

Наиболее экономически эффективные медицинские технологии для конкретной группы пациентов могут быть определены путём проведения фармакоэкономических исследований, оценивающих конкретные препараты или

схемы лечения. Фармакоэкономический анализ позволяет повысить качество лечения с оптимальным коэффициентом «затраты—эффективность» или «затраты—польза» для рационального использования ресурсов здравоохранения [9].

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения данного диссертационного исследования стала глобальная проблема развития антибиотикорезистентности госпитальных штаммов бактерий и связанная с этим сложность назначения адекватной и экономически эффективной антибактериальной терапии. В литературе крайне ограничены данные об экономической составляющей применения антибактериальной терапии среди пациентов с нозокомиальной инфекцией.

Важным аспектом оценки рациональности назначения антибактериальной терапии является непрерывный микробиологический мониторинг в сочетании с фармакоэпидемиологическими и клинико-экономическими составляющими на уровне отдельно взятой медицинской организации. Учитывая стремительный рост антибиотикорезистентности патогенов, возрастающей, в связи с этим, неэффективности антибиотиков, а также учитывая значительные государственные расходы на антибактериальную терапию роль фармакоэкономического анализа возрастает многократно.

Таким образом, применение сочетания фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики в анализе антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций может помочь специалистам здравоохранения принимать сложные решения в клинической практике, учитывая множество аспектов и факторов на основании полученных данных.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработка фармакоэкономического подхода к оптимизации антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных патогенами группы ESKAPE, на основании фармакоэпидемиологического и микробиологического анализа данных реальной клинической практики.

Для достижения данной цели были установлены следующие задачи:

1) Провести анализ объемов и динамики потребления АБП (код Анатомо-терапевтическо-химической группы (АТХ-группы): J01 – «Антибактериальные препараты для системного назначения») в Российской Федерации (РФ) за десятилетний период в госпитальном, розничном и льготном сегментах системы обращения лекарственных средств.

2) Провести фармакоэпидемиологический анализ современных АБП, применение которых показано для лечения инфекций, вызванных патогенами группы ESKAPE.

3) Установить этиологическую структуру нозокомиальных инфекций и определить показатели антибиотикорезистентности патогенов группы ESKAPE.

4) Провести фармакоэпидемиологический анализ реальной клинической практики назначения антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальной инфекцией, госпитализированных в многопрофильный стационар г. Москвы.

5) На основании полученных микробиологических и фармакоэпидемиологических данных провести фармакоэкономическое исследование, включающее анализ затрат, ассоциированных с патогенами группы ESKAPE, а также анализ «затраты-эффективность» для используемых антимикробных препаратов в терапии нозокомиальной пневмонии (НП).

Научная новизна

Впервые было проведено фармакоэпидемиологическое исследование потребления АБП для системного назначения в РФ за тринадцатилетний период (с 2008 по 2020 гг.) и подробно проанализировано потребление АБП для системного назначения в условиях реальной клинической практики в ОРИТ многопрофильного стационара г.Москвы, а полученные данные соотнесены с результатами проведенных микробиологических исследований, с определением антибиотикорезистентности патогенов.

На основании данных реальной клинической практики применения АБП в терапии нозокомиальных инфекций многопрофильного стационара проведен фармакоэкономический анализ затрат, ассоциированных с патогенами группы ESKAPE, и анализ «затраты-эффективность» для различных режимов эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии пациентов с НП.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Фармакоэпидемиологический анализ потребления АБП в РФ позволил определить объемы и динамику потребления за период с 2008 по 2020 гг. и сделать выводы об увеличении доли назначения новых препаратов, обладающих активностью против полирезистентных патогенов группы ESKAPE.
2. Полученные результаты позволили оценить этиологическую структуру нозокомиальных инфекций, определить показатели антибиотикорезистентности патогенов группы ESKAPE, а также выявить наиболее распространенных патогенов, вызывающих тяжелые нозокомиальные инфекции.
3. Подробный анализ использования АБП в ОРИТ, в многопрофильном стационаре, позволил определить высокие уровни потребления таких препаратов как меропенем, тигециклин, полимиксин В, ампициллин/сульбактам.

4. Результаты анализа затрат, ассоциированных с патогенами группы ESKAPE, которые составляют порядка 70% от общей суммы тарифа ОМС на оказание медицинской помощи пациентам в ОРИТ, указывают на необходимость оптимизации расходов медицинских организаций и постоянного микробиологического мониторинга.

5. Полученные результаты фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» режимов антибактериальной терапии НП, как одного из самых распространенных и тяжелых осложнений пациентов ОРИТ многопрофильного стационара г.Москвы, помогают оптимизировать выбор антибактериальной терапии с учетом клинико-экономической эффективности.

Методология и методы исследования

В данном диссертационном исследовании был проведен ряд ретроспективных анализов. Был проведен фармакоэпидемиологический анализ потребления АБП в РФ за период в 13 лет (с 2008 по 2020 гг.), в госпитальном, льготном и розничном секторах системы обращения лекарственных средств. Фармакоэпидемиология отдельных десяти препаратов, активных против полирезистентных возбудителей группы ESKAPE, была изучена также в разрезе двух Федеральных округов России. Проведен анализ потребления АБП в условиях реальной клинической практики многопрофильного стационара среди пациентов с нозокомиальной инфекцией. Оценка потребления препаратов была проведена на основании АТС/DDD-методологии, рекомендованной ВОЗ, были выделены сегменты DU-90% и DU-10%, согласно методологии DU-90% (Drug Utilization – 90%, анализ потребления препаратов – 90%). Также был проведен частотный анализ назначения АБП в условиях стационара, включая назначения в ОРИТ.

Были проанализированы 1422 результата микробиологических исследований, выполненных для отобранных 226 пациентов с

идентифицированными патогенами группы ESKAPE. У выделенных 1150 штаммов бактерий из различных биосубстратов больных изучена антибиотикорезистентность с применением критериев по определению чувствительности к антимикробным препаратам согласно методическим рекомендациям EUCAST, 2019. Учитывая полученные результаты, проведена клинико-экономическая оценка, в рамках которой были рассчитаны прямые медицинские затраты, ассоциированные с патогенами ESKAPE, проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» режимов эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии НП.

Данное диссертационное исследование было проведено с использованием анонимизированных выписных эпикризов пациентов и результатов микробиологических исследований, закодированных под определенными идентификационными номерами. Ретроспективный дизайн исследования без какого-либо вмешательства со стороны исследователя не предполагало одобрение локальным этическим комитетом.

Положения, выносимые на защиту

1. Динамика потребления АБП, предназначенных для лечения инфекций, вызванных патогенами группы ESKAPE, характеризуется значительным приростом как в натуральном, так и стоимостном выражении.
2. В этиологической структуре нозокомиальных инфекций многопрофильного стационара преобладают резистентные к нескольким классам АБП грамотрицательные патогены из группы ESKAPE - *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*.
3. Максимальной интенсивностью потребления при нозокомиальных инфекциях характеризуются меропенем, полимиксин В, тигециклин, амикацин и ампициллин/сульбактам.

4. Фармакоэкономическими преимуществами при проведении эмпирической терапии нозокомиальных инфекций обладают эртапенем, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон; при проведении целенаправленной терапии – ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, цефтриаксон, амикацин, и цефепим/сульбактам.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) по следующим пунктам: пункту 18 – «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний», пункту 19 – «Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена репрезентативным объемом выборки данных. Обработка полученных результатов была произведена на основании методологии статистического анализа медико-биологических исследований. Полученные выводы и практические рекомендации отвечают поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

Результаты исследования были представлены и обсуждены на XXIII Международном конгрессе Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) 26-28.05.2021, на VII Всероссийском Конгрессе «Вотчаловские чтения», 20.05.2021 в г. Москве, на XIII Азиатской конференции международного сообщества по фармакоэпидемиологии, под организацией Профессионального общества исследований экономики и результатов здравоохранения (ISPOR) 15-17.10.2021 в г. Сеул, Корея, а также 17.09.2024 в г. Санкт-Петербурге на XIX Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия», 20.11.2024 на I Международной конференции «Инновационные лекарственные средства: от молекулы до пациента» и 28-29 ноября 2024 на XII Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2024)» в г. Москве.

Апробация диссертационного исследования состоялась 06 мая 2025 на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Связь диссертации с основными научными темами

Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема исследования была утверждена на заседании Межфакультетского ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (протокол №1 от 25.01.2019).

Личный вклад автора

Автор являлся основным исполнителем работы на всех этапах: определение направления исследования, анализ научной литературы, отбор медицинской документации для исследования, создания базы данных и её последующий подробный анализ. На основе полученных данных автор самостоятельно провел статистическую обработку, сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по теме диссертационного исследования; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 - зарубежной конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 104 работы, из них на русском языке 44 источника и 60 - на английском языке. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 39 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема антибиотикорезистентности

Проблема растущей антибиотикорезистентности обуславливает принятие мер, направленных на борьбу с резистентными штаммами бактерий. Уже более 20 лет Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) пытается бороться с антибиотикорезистентностью, призывает страны мира обратить внимание на данную проблему. В 2015 году Всемирной ассамблеей здравоохранения был принят глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Основной целью плана является обеспечение профилактики и успешного лечения инфекционных заболеваний с помощью безопасных и эффективных препаратов [10]. В России также принимают меры по сдерживанию развития антибиотикорезистентности. В 2017 году Правительство РФ утвердило «Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года», которую планируют реализовать совместно с федеральными органами исполнительной власти субъектов РФ. В документе подчеркивается необходимость решения этой проблемы, ведь при недостатке внимания прогнозируют снижение эффективности затрат на проведение антибактериальной терапии, которые в настоящее время составляют в среднем более 30 процентов бюджета медицинских организаций РФ. Стратегия включает в себя актуальные для борьбы с антибиотикорезистентностью цели: увеличение осведомлённости населения о важности иммунопрофилактики, соблюдения здорового образа жизни, недопустимости самолечения и рациональном применении противомикробных препаратов, а также повышение уровня подготовки специалистов в соответствующих отраслях по вопросам, связанным с антимикробной резистентностью [11].

Антимикробная резистентность ежегодно становится причиной более пяти миллионов смертей. Нерациональное и избыточное использование антибиотиков, ускоряет рост устойчивости патогенов, что может вернуть мир в доантибиотическую эру, когда обычные инфекции становились смертельными. Перечень основных лекарственных средств ВОЗ (WHO Model List of Essential Medicines) содержит рекомендации по применению более 30 антибиотиков для лечения распространённых инфекций у взрослых и детей, классифицируя препараты по системе AWaRe («Доступ», «Наблюдение», «Резерв») в зависимости от их значимости и риска развития резистентности. В обновлённом в 2021 году Перечне из 479 препаратов 39 являются антибиотиками, что подчёркивает их критическую роль в медицине. Однако их применение, особенно препаратов категорий «Наблюдение» и «Резерв», требует строгого регулирования. Для решения проблемы резистентности необходимо разработать глобальные индикаторы на основе AWaRe, которые помогут стандартизировать рациональное использование антибиотиков, адаптировать данные к локальным условиям и изменить практики врачебного назначения. Несмотря на некоторый прогресс, еще остаются неразрешённые проблемы и уровень резистентности не снижается [12].

Глобальный список приоритетных бактерий, которые представляют собой серьёзную угрозу здравоохранению, был опубликован ВОЗ в 2017 году с целью определения приоритетов финансирования и стимулирования открытий и разработок в области новых АБП. Экспертами были выделены три категории приоритетности в зависимости от вида и типа устойчивости: критический, высокий и средний:

- К первой категории критически высокого уровня приоритетности относят *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам, *Enterobacteriaceae*, вырабатывающим БЛРС и также устойчивых к карбапенемам.
- Вторая категория с высоким уровнем приоритетности включает в себя *Enterococcus faecium*, устойчивых к ванкомицину, *Staphylococcus aureus*, устойчивых к метициллину и умеренно чувствительных или устойчивых к

ванкомицину, *Helicobacter pylori*, устойчивых к кларитромицину, *Campylobacter spp.*, устойчивых к фторхинолонам, *Salmonellae*, устойчивых к фторхинолонам и *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивых к цефалоспорином, фторхинолонам.

- К третьей категории среднего уровня приоритетности относят *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительных к пенициллину, *Haemophilus influenzae*, устойчивых к ампициллину и *Shigella spp.*, устойчивых к фторхинолонам [13].

В данном списке акцентировано внимание на наиболее опасных бактериях, в том числе грамотрицательных, против которых существует ограниченное количество препаратов, не всегда оказывающих положительный терапевтический эффект. Предполагается, что посредством воздействия на проблему с различных позиций (как государственных структур стран мира, так и коммерческого сектора), будет происходить улучшение ситуации с антибиотикорезистентностью бактерий за счет разработок инновационных препаратов с новыми механизмами действия.

Американское общество инфекционных заболеваний выделило несколько устойчивых к антибиотикам бактерий и обозначило их как «патогены группы ESKAPE», обладающие особыми свойствами в отношении резистентности к основным классам антибиотиков. В группу патогенов ESKAPE входят несколько возбудителей бактериальных инфекций: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые виды *Enterobacter* [1,3,4]. Все эти патогены также были включены в глобальный список приоритетных бактерий ВОЗ, причем большинство являются представителями грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*) [12,13].

Патогены ESKAPE занимают главенствующую роль в развитии нозокомиальной инфекции во всем мире, кроме того, известно, что большинство из них обладают полирезистентностью к воздействию АБП [1,4]. Понимание механизмов устойчивости этих бактерий имеет решающее значение для разработки

новых АБП или других альтернативных инструментов борьбы с этими проблемами общественного здравоохранения [14].

Распространенность нозокомиальных инфекций составляет от 1 до 46% в более и менее развитых странах (6,5 % в Европейском Союзе и 3,2 % в США, что приводит к затратам более 4,5 млрд долларов США) [15]. Нозокомиальные инфекции представляют собой серьезную проблему здравоохранения в абсолютном большинстве стран мира. Сепсис, являющийся тяжелым последствием таких инфекций, остается одной из основных причин смертности и заболеваемости во всем мире. Распространенность нозокомиальных инфекций и тяжелых осложнений подчеркивает необходимость целенаправленных мер по снижению нозокомиальных инфекций и предотвращению колонизации пациентов полирезистентными патогенами. Возникновение устойчивости к противомикробным препаратам усугубляет ситуацию, а организмы с множественной лекарственной устойчивостью создают сложности для медицинских работников, принимающих непростые решения в части терапии инфекций [16].

1.2. Вопрос создания новых антибактериальных препаратов

С течением времени инновационные открытия в области антибиотиков значительно замедлились. Всего лишь несколько новых классов АБП в 21 веке были представлены мировому фармацевтическому рынку: глицилциклины, являющиеся производными тетрациклинов, циклические липопептиды, кетолиды и оксазолидины. Подобный спад в открытии новых АБП возник вследствие того, что антибиотики являются непростыми в разработке с научной точки зрения и имеют весьма непростой процесс регуляторного одобрения. АБП может быть одобрен в стране применения при наличии достоверных клинических данных, однако, эти данные возможно получить только в результате проведенных

клинических испытаний. Известно, что АБП обладают высокой токсичностью и вызывают многочисленные побочные эффекты, подрывающие безопасность пациентов в исследовании [14,17]. Сложности также могут возникать на этапе набора пациентов, ведь крайне сложно найти пациента с конкретным инфекционным заболеванием, вызванным определенным резистентным патогеном, идентифицированным специальными лабораторно-диагностическими методами. Кроме того, в таких заболеваниях, как инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), инфекционный эндокардит, НП и другие инфекции, прогрессирование заболевания может происходить достаточно быстро, возникают различные осложнения (присоединение резистентной больничной флоры, развитие сепсиса и др.), что усложняет ситуацию с набором пациентов еще больше [18-20]. Даже после проведенных испытаний и получения одобрения АБП вынужден столкнуться на рынке с уже успешными и широко применяемыми, а иногда и относительно недорогими препаратами, которые закрепили свой статус не только среди медицинских работников, но и в различных клинических рекомендациях и протоколах ведения больных. Рынок АБП не перестает быть непредсказуемым по причине невозможности предугадывать развитие резистентности патогенов. Для фармацевтических компаний проект разработки и внедрения в практику нового АБП всегда будет иметь большие риски, которые в конечном итоге, могут быть неоправданными.

По данным компании The Pew Charitable Trusts, опубликованным в марте 2019, были проанализированы молекулы/препараты с антибактериальной активностью, находящиеся на этапе клинических испытаний. Компанией был подготовлен список антибиотиков, находящихся на этапе клинических испытаний. В конце 2018 года насчитали 42 новых антибиотика, потенциально эффективных в лечении серьезных и жизнеугрожающих инфекций. При этом 20 молекул из списка новых антибиотиков предположительно эффективны в отношении грамотрицательных бактерий группы ESKAPE. В Таблице 1 перечислены некоторые характеристики данных молекул [21]. Более половины открытых молекул находятся на этапе первой фазы КИ, и до попыток их выхода на

международный рынок потребует еще несколько лет. Большинство потенциально эффективных молекул представляют собой комбинированные АБП - β -лактамы + β -лактаманый ингибитор и 13 молекул относятся к классу бета-лактаманых антибиотиков. Также на разных этапах КИ находятся несколько представителей из классов тетрациклины, полимиксины, фторхинолоны и один антимикробный пептидный миметик. Класс антимикробных пептидных миметиков представляет собой новый класс ЛС, препараты которого ранее не использовались в качестве АБП для системного применения. Молекула Murepavadin (POL7080) данного класса находится на этапе 3 фазы КИ и показывает эффективность в отношении грамотрицательных бактерий рода *Pseudomonas*.

Таблица 1 - Некоторые характеристики новых молекул потенциально эффективных против патогенов группы ESKAPE

Молекула	Характеристика		
	Этап развития	Классификационный класс	Потенциальные показания к применению
AIC499	1 фаза КИ	β -лактамы	оИАИ и оИМС
Cefepime + VNRX-5133	1 фаза КИ	β -лактамы + β -лактаманый ингибитор (циклический боронат)	оИАИ и оИМС
Cefepime + zidebactam (WCK 5222)	1 фаза КИ	β -лактамы + β -лактаманый ингибитор (диазабициклооктан)	оИМС, НП и ВАП
ETX0282CPDP	1 фаза КИ	β -лактамы + β -лактаманый ингибитор (диазабициклооктан)	инфекции мочевыводящей системы
KBP-7072	1 фаза КИ	тетрациклин	НП
Meropenem + nacubactam (OP0595/RG6080)	1 фаза КИ	β -лактамы + β -лактаманый ингибитор (диазабициклооктан)	бактериальные инфекции
SPR206	1 фаза КИ	полимиксин	оИМС, НП и ВАП
SPR741	1 фаза КИ	полимиксин	бактериальные инфекции
TP-271	1 фаза КИ	тетрациклин	НП
TP-6076	1 фаза КИ	тетрациклин	бактериальные инфекции
ETX2514SUL	2 фаза КИ	β -лактамы + β -лактаманый ингибитор (диазабициклооктан)	оИМС, НП и ВАП

Продолжение Таблицы 1

Finafloxacin	2 фаза КИ	фторхинолон	оИАИ, оИМС, оИМКТ
BOS-228 (LYS228)	2 фаза КИ	β -лактам	оИАИ, оИМС
Cefepime + ААП101	3 фаза КИ	β -лактам + β -лактамный ингибитор	оИМС, оИАИ, НП и ВАП
Ceftobiprole	3 фаза КИ	β -лактам	оИМКТ, НП и ВАП
Imipenem/ cilastatin + relebactam (МК-7655А)	3 фаза КИ	β -лактам + β -лактамный ингибитор (диазабициклооктан)	оИАИ, оИМС, НП и ВАП
Murepavadin (POL7080)	3 фаза КИ	антимикробный пептидный миметик	НП и ВАП
SPR994	3 фаза КИ	β -лактам	НП, оИМС, диабетическая стопа
Sulopenem	3 фаза КИ	β -лактам	оИМС, оИАИ
Примечание: КИ – клинические исследования; оИАИ - осложненные интраабдоминальные инфекции; оИМС - осложненные инфекции мочевыводящей системы; НП - нозокомиальная пневмония; оИМКТ – осложненные инфекции кожи и мягких тканей; ВАП - вентиляционно-ассоциированная пневмония			

Более половины открытых молекул находятся на этапе первой фазы КИ, и до попыток их выхода на международный рынок потребуется еще несколько лет. Большинство потенциально эффективных молекул представляют собой комбинированные АБП - β -лактам + β -лактамный ингибитор и 13 молекул относятся к классу бета-лактамных антибиотиков. Также на разных этапах КИ находятся несколько представителей из классов тетрациклины, полимиксины, фторхинолоны и один антимикробный пептидный миметик. Класс антимикробных пептидных миметиков представляет собой новый класс ЛС, препараты которого ранее не использовались в качестве АБП для системного применения. Молекула Murepavadin (POL7080) данного класса находится на этапе 3 фазы КИ и показывает эффективность в отношении грамотрицательных бактерий рода *Pseudomonas*. В список одобренных показаний по применению будущих АБП планируют включать в основном осложненные инфекции мочевыводящей системы, кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции и пневмонию, нозокомиальную и вентиляционно-ассоциированную (Таблица 1) [21].

Однако говорить об успешном завершении испытаний препаратов не приходится. Ретроспективный анализ истории препаратов для лечения

инфекционных заболеваний, находящихся на этапе первой фазы клинических испытаний, показывает нам, что всего лишь 1 из 5 препаратов получит одобрение регуляторных органов. Также в подготовленном компанией списке антибиотиков присутствует несколько АБП, уже одобренных FDA: омадациклин, эравациклин и плазомицин. Все они были одобрены FDA в 2018 году как эффективные в отношении грамотрицательных бактерий группы ESKAPE. Также в скором времени ожидается получение одобрения FDA для иклаприма и лефамулина и одобрения японского регуляторного органа Japan PMDA для ласкуфлоксацина [21].

Однако не все новые молекулы пройдут клинические испытания в РФ и будут выведены на рынок вскоре после их открытия. Проблема получения регистрационного удостоверения в РФ для инновационных препаратов в данной области ограничивает возможности современной фармакотерапии сложных и опасных инфекционных заболеваний, и, в то же время, обуславливает пересмотр имеющихся схем лечения для достижения эффективности лечения. Многие авторы и специалисты в области антимикробной устойчивости говорят о сложности и экономической нецелесообразности создания и вывода на рынок новых АБП ввиду повышенного риска быстрого приобретения устойчивости бактериями и колоссальных затрат государственных и/или частных бюджетов [14,17]. Быстрые темпы развития антибиотикорезистентности обуславливают необходимость разработки новых АБП для лечения бактериальных инфекций. Учитывая растущее давление на ограниченные бюджеты здравоохранения, при выборе безопасного препарата с доказанной клинической эффективностью важно применять такие анализы как «затраты-эффективность» (CEA), «минимизации затрат» (CMA), как частный вид анализа «затраты-эффективность», анализ стоимости болезни или анализ «бремени заболевания» (COI), анализ «влияния на бюджет» (BIA), «затраты – полезность» (CUA) для определения наиболее эффективных и приемлемых альтернатив терапии, а также для улучшения принципов распределения средств государственного бюджета [22].

1.3. Особенности системы обращения антибактериальных препаратов в Российской Федерации

Исходя из данных аналитической компании GBI Research ожидается, что объем мирового рынка ЛП, предназначенных для лечения и профилактики бактериальных инфекций, к 2022 году может достигнуть 35,6 млрд долл. США, что на 28,5% больше, чем в 2015 году, когда этот показатель был равен 27,7 млрд долл. США. Ежегодный темп роста рынка будет составлять в среднем 4%. Основными факторами, способствующими росту данного сегмента, будут лонч новых препаратов для лечения бактериальных инфекций и рост продаж уже зарекомендовавших себя ЛС [23].

На начало 2020 года на российском фармацевтическом рынке в обращении находится 103 Международных непатентованных наименований (МНН) из подгруппы J01 – «Антибактериальные препараты для системного назначения» [24]. ЛП группы J01 подлежат исключительно рецептурному отпуску, при этом часть препаратов включена в утвержденный Правительством РФ перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). В 2020 году из АТХ-группы J01 в список ЖНВЛП входит 47 АБП [25].

В последнем опубликованном годовом аналитическом отчете DSM-group, по итогам 2018 года объем фармацевтического рынка России достиг 1 682 млрд рублей, что на 2,6% больше, по сравнению с 2017 г. В сравнении с 2017 г. в натуральном выражении емкость фармацевтического рынка в 2018 г. также выросла до 6 363 млн упак., с процентом прироста 1,5. Также в отчете была представлена структура продаж ЛП по АТС-группам. На первом месте находится группа А: Пищеварительный тракт и обмен веществ с общей долей 277,530 млрд. руб. (16,5%) в стоимостном объеме и 986 265 тыс. упак. (15,5%) в натуральном; второе место принадлежит группе J: Противомикробные препараты для системного использования. На долю этой группы в стоимостном объеме в 2018 году в денежном выражении пришлось 206, 886 млрд. руб. (12,3%), что эквивалентно

617 211 тыс. упак. (9,7%) от объема общего рынка. В большей мере реализация ЛП данной группы происходит за счет государственного финансирования. Препараты группы J главным образом закупаются для нужд лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), и реже отпускаются в аптеках по льготным рецептам. По данным DSM-group общий объем финансирования лечебно-профилактических учреждений в 2018 году снизился на 2% в сравнении с предыдущим 2017 г. и составил 258 млрд руб. [26].

1.4. Подходы к фармакоэкономическому анализу антибактериальных препаратов

Фармакоэкономическая оценка использования ЛП или медицинской технологии в наше время становится очень удобным, а порой и необходимым инструментом для принятия решений в выборе экономически оправданной терапии. С точки зрения государственной системы здравоохранения этот инструмент способствует рационализации распределения средств бюджета, а также облегчает выбор для лиц, принимающих решения, в пользу не просто клинически эффективного, но и экономически приемлемого ЛП. Однако, в зависимости от выбора терапевтической области применения препаратов, а также учитывая все аспекты развития того или иного заболевания, фармакоэкономический анализ будет иметь свои особенности.

Фармакоэкономический анализ в условиях системы здравоохранения РФ должен быть проведен в соответствии с нормативной документацией. Необходимо использовать в качестве основы Национальный стандарт РФ «Клинико-экономические исследования» (ГОСТ Р 57525—2017) для гарантии получения достоверных результатов клинико-экономических исследований, а также правильного интерпретирования полученных данных [27].

Актуальность проведения подобных анализов также подтверждается необходимостью предоставлять данные о клинико-экономических (фармакоэкономических) характеристиках ЛП для его включения в перечень ЖНВЛП, в соответствии с постановлением правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». В данном постановлении также отображены требования к методологическому качеству клинико-экономических исследований ЛП и анализа «влияние на бюджет» (VIA) [28].

Противомикробные препараты для системного назначения против полирезистентных возбудителей, как правило, применяются при таких показаниях как ИКМТ, оИКМТ, ОАИ, инфекции нижних дыхательных путей, мочевыделительной системы, инфекции органов малого таза, при инфекционном эндокардите, а также при бактериемиях и септических состояниях [24]. При составлении методологии будущего фармакоэкономического исследования необходимо учитывать все аспекты выбранной нозологии, включать в анализ прямые и непрямые затраты. Особенное внимание требует выбор прямых медицинских затрат: в соответствии с нормативной документацией по проведению клинико-экономических исследований необходимо включать в анализ максимально доступный перечень затрат. В данный перечень могут входить следующие прямые медицинские затраты:

- а) затраты на антибактериальную терапию (эмпирическую, терапию первой, второй линии, сопутствующие препараты, если применимо);
- б) затраты на диагностические процедуры (лабораторные и инструментальные методы исследований, КТ, УЗИ органов, микробиологические исследования и др.);
- в) затраты на лечебные и реабилитационные услуги в медицинских организациях или амбулаторно (введение внутривенных АБП, хирургические и подкожные вмешательства, консультации специалистов, мониторинг эффективности проводимой терапии, коррекция возможных нежелательных явлений и др.);

- г) профилактические медицинские мероприятия (например, для предотвращения развития резистентности);
- д) Затраты на содержание пациентов в лечебно-профилактических учреждениях;
- е) оплата труда медицинских работников.

В некоторых случаях также стоит брать в расчет и не прямые затраты или косвенные, которые могут дать исследователям более полноценную картину реальной стоимости заболевания. К непрямым затратам могут быть отнесены затраты на социальное страхование и оплату листков временной нетрудоспособности, а также затраты, связанные с потерями внутреннего валового продукта (ВВП) страны, в случае преждевременной смертностью [2, 29-32].

Выбранная нозология позволит определиться не только с возможными вариациями анализа затрат, но и с выбором критериев эффективности, перспективой анализа, стратегиями терапии и возможности их сравнения. Также выбранная нозология определяет и временной горизонт исследования, и доступность клинических и экономических данных для будущего ФЭА. Так, например, при условии проведения ФЭА по нозологии НП можно сразу заключить, что в анализ прямых затрат будут включены расходы на госпитализацию, временной горизонт составит в среднем от 14 дней до одного месяца, критерии эффективности могут быть представлены такими суррогатными точками как длительность госпитализации, эффективность терапии на основании микробиологических тестов или же конечными точками – например, 7-дневная стационарная смертность [30].

Методология ФЭА имеет множество особенностей в зависимости от вида анализа, а также от исходных, основных показателей при планировании (Рисунок 1).

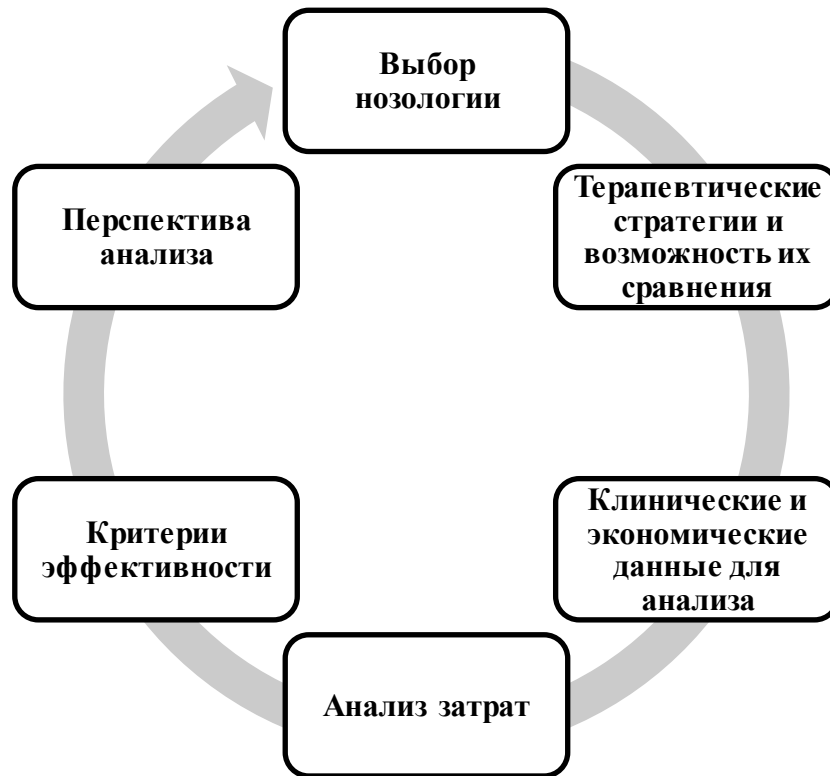


Рисунок 1 - Основные показатели для планирования фармакоэкономического анализа

После выбора нозологии и определения терапевтических стратегий стоит уделить внимание данным, на основании которых и будет проводится ФЭА. Данные могут быть представлены результатами клинических исследований, информацией, представленной в медицинских картах, специализированных базах данных (например, микробиологические базы данных по резистентности патогенов, преобладающих в ЛПУ). Экономические данные о стоимости препаратов, диагностических, лабораторных, хирургических процедур, расходов на госпитализацию и др. потребуются для полноценного анализа затраты в рамках проведения фармакоэкономического исследования [9].

Критерии эффективности в ФЭА позволяют количественно выразить степень возможной пользы при использовании определенной стратегии терапии. Для оценки эффективности антибактериальной терапии чаще всего используют такие конечные точки, как эффективность терапии спустя некоторое время после назначения эмпирической терапии, терапии первой линии, клиническое излечение

(отсутствие прогрессирования инфекции, отрицательные посевы на микрофлору), внутрибольничная смертность и др. [2,9,27]. Определение перспективы ФЭА представляется важным моментом при планировании клинико-экономического исследования, так, установка экономической выгоды ЛПУ или системы здравоохранения позволит использовать полученные данные для принятия решений об экономической целесообразности использования препарата [27].

1.5. Анализ фармакоэкономических исследований антибактериальных препаратов

1.5.1. Анализ отечественного опыта проведения фармакоэкономических исследований

Анализ отечественных фармакоэкономических исследований для оценки экономической целесообразности отобранных для изучения АБП был произведен посредством информационного поиска в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU. Для отбора подходящих для анализа статей были использованы поисковые запросы по МНН изучаемых препаратов: «пиперациллин/тазобактам», «даптомицин», «тигециклин», «цефтаролина фосамил», «телаванцин», «далбаванцин», «цефтазидим/авибактам», «цефотаксим/сульбактам», «цефтолозан/тазобактам» и «цефепим/сульбактам». Также в поле расширенного поиска были заданы следующие параметры: «искать с учетом морфологии», «годы публикации – с 2000 года». По результатам поиска из предложенных материалов были отобраны релевантные работы, посвященные фармакоэкономическому анализу применения перечисленных выше АБП (Таблица 2) [33].

В фармакоэкономическом анализе Серпика В.Г. и Ягудиной Р. И. оценивалась экономическая составляющая применения препарата далбаванцин (Ксидалба) в лечении ИКМТ в условиях стационара в РФ. Сравнение проводилось с новыми АБП, активными против патогенов группы ESKAPE, тигециклином и телаванцином. Из методов фармакоэкономического анализа были проведены анализы ВИА и СМА. Анализ СМА был проведен с допущением о равной клинической эффективности сравниваемых препаратов в лечении ИКМТ и включал в себя только прямые затраты. По итогам анализа был сделан вывод об экономии денежных средств при использовании далбаванцина при расчете на одного пациента. По сравнению с телаванцином экономия средств составляла 76 032 руб., с тигециклином – 103 руб. Результат анализа ВИА в проведенном исследовании также говорит об экономической выгоде использования далбаванцина в лечении ИКМТ, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA), в условиях стационара. Для далбаванцина была проведена оценка клинико-экономической эффективности в соответствии с критериями Постановления Правительства РФ N871 от 28.08.2014. Далбаванцин набрал +8 баллов, при требуемом минимуме в +4 балла, по фармакоэкономическому критерию [2].

Таблица 2 - Анализ отечественного опыта проведения фармакоэкономических исследований АБП, активных против патогенов группы ESKAPE

Название публикации [источник]		Вид анализа	Препараты и схемы лечения	Критерии эффективности	Анализ затрат	Перспектива анализа
1	Фармакоэкономическая оценка применения препарата Далбаванцин (Ксидалба) в лечении ИКМТ в условиях стационара в РФ [2]	СМА и ВИА	1) Далбаванцин -5 дн. 2) Тигециклин -14 дн. 3) Телаванцин - 14 дн.	Допущение в анализе СМА - равенство клинической эффективности препаратов. Допущение было сделано на основании проведенного информационного поиска	ПЗ: Курсовая фармакотерапия, количество койко-дней НЗ: Затраты, связанные с потерями ВВП и оплатой листков временной нетрудоспособности. Расчеты осуществлялись на одного гипотетического пациента	Перспектива государственной системы здравоохранения
2	Сравнительный фармакоэкономический анализ применения цефтаролина фосамил при лечении оИКМТ [31]	СЕА, ВИА, анализ фармакоэкономической целесообразности	1) Цефтаролин фосамил - 9 дн. 2) Даптомицин - 10 дн. 3) Тигециклин - 9 дн. 4) Ванкомицин - 11 дн. 5) Линезолид - 12 дн. ЛП «перекрытия» грамотрицательной инфекции для ванкомицина, линезолида и даптомицина – добавляли левофлоксацин и цефоперазон/ сульбактам	Вероятность достижения клинического ответа на 7-14 день после курса терапии	ПЗ: затраты на препараты, койко-дни в стационаре, затраты на медицинские мероприятия для диагностики оИКМТ, на медицинские услуги для лечения оИКМТ и контроля за лечением, затраты на препараты второй линии, терапевтический лекарственный мониторинг, стоимость коррекции НЯ, проведения аутопсии НЗ: затраты, связанные с преждевременной смертностью и недополученным ВВП	Общественная перспектива
3	Фармакоэкономический анализ применения телаванцина в терапии пациентов с оИКМТ в условиях здравоохранения РФ [29]	СЕА, ВИА с годичной и трехлетней перспективой	1) Телаванцин - 14 дн. 2) Ванкомицин - 14 дн. 3) Линезолид -14 дн. 4) Линезолид - 14 дн. 5) Даптомицин - 14 дн. 6) Тигециклин - 14 дн. Смена курса терапии – в случае её неэффективности	1) Частота клинического выздоровления – купирование клинических признаков инфекции 2) Частота микробиологического ответа 3) Многократные отрицательные посева на бактериальную флору	ПЗ: затраты на ЛС, стоимость лечения НЯ, лаб. и инструмент. методы исследований, затраты на госпитализацию и амбулаторное лечение, затраты на лечение в случае неэффективности терапии ЛС НЗ: недополученный доход пациента - затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности, определение недополученной выгоды в виде ВРП. Расчёты НЗ проводились только для тех пациентов, для которых терапия оказалась неэффективной	Перспектива государственной системы здравоохранения, целесообразность применения с позиции пациента в условиях РФ

Продолжение Таблицы 2

4	Фармакоэкономический анализ применения телаванцина в терапии пациентов с НП в условиях здравоохранения РФ [30]	СЕА, ВИА с годичной и трехлетней перспективой	1) Телаванцин - 21 дн. 2) Ванкомицин - 21 дн. 3) Линезолид – 21 дн. Смена курса терапии проводилась только в случае фиксации неэффективности терапии	1) Частота клинического выздоровления – купирование клинических признаков инфекции 2) Частота микробиологического ответа; 3) Многократные отрицательные посевы на бактериальную флору	ПЗ: затраты на ЛС, стоимость лечения НЯ, лаб. и инструмент. методы исследований, затраты на госпитализации и амбулаторное лечение, затраты на лечение в случае неэффективности терапии. НЗ: недополученный доход - затраты фонда соц. страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности, определение недополученной выгоды в виде ВРП	Перспектива государственной системы здравоохранения
Примечание: ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей; оИКМТ – осложненные инфекции кожи и мягких тканей; ПЗ – прямые затраты; НЗ – не прямые затраты; НП – нозокомиальная пневмония; ВВП – внутренний валовой продукт; НЯ – нежелательные явления; ВРП – внутренний региональный продукт; ЛС – лекарственные средства; СЕА – анализ «затраты-эффективность»; СМА – анализ минимизации затрат; ВИА – анализ влияния на бюджет; дн. - дней						

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения цефтаролина фосамил при лечении оИКМТ включал в себя несколько методов ФЭА: моделирование, анализ затрат, ВИА, СЕА, а также анализ фармакоэкономической целесообразности. Модель исследования была представлена схематически в виде «дерева принятия решений», основанная на крупном мета-анализе Medic G. et al., 2012 г., с дополнениями из других РКИ. Анализ показал, что в сравнении с другими АБП можно добиться существенной экономии бюджетных средств (от 74 008 руб. до 144 056 руб. на 1 пациента), так и значительного улучшения клинических исходов (выживаемости). В результате проведенного фармакоэкономического анализа были сделаны выводы о том, что цефтаролин фосамил может служить оптимальной альтернативой ванкомицину, даптомицину, линезолиду и тигециклину, и будет являться экономически более выгодным препаратом для лечения оИКМТ (Таблица 2) [31].

Также в ходе информационного поиска было обнаружено две публикации фармакоэкономических исследований, главной целью которых было определение целесообразности применения препарата телаванцин. Оба исследования были проведены одной группой исследователей. В исследованиях применяли математическое моделирование, критерии эффективности в исследованиях были проанализированы и отобраны на основании данных РКИ, мета-анализов, анализировали как прямые, так и непрямые затраты. В обоих исследованиях были построены модели принятия решений (Таблица 2) [29,30].

В исследовании применения телаванцина в качестве терапии оИКМТ сравнивали шесть различных терапевтических стратегий – применение ванкомицина, цефтаролина фосамил, тигециклина, даптомицина, линезолида и телаванцина. В начале модели предполагался выбор терапевтической стратегии, далее при неэффективности первоначальной терапии, решался вопрос о смене антибактериальных средств. Считалось, что при фиксации неэффективности АБ терапии у пациента развивается септическое состояние, требующее лечения в ОРИТ, выполнения оперативного вмешательства. В данном анализе использовали

оптимальный период для длительности моделирования – 1 месяц. Выбор периода длительности связан прежде всего со спецификой применения АБП, а также течения соответствующих заболеваний. В результате проведенного исследования были сделаны выводы о том, что телаванцин является доминантной стратегией лечения оИКМТ по итогам проведения анализа «затраты-эффективность» по сравнению с линезолидом, тигециклином и даптомицином, и более того, по итогам анализа ВИА при применении стратегии лечения телаванцином можно будет пролечить дополнительно 126 пациентов и сохранить значительную сумму бюджетных средств (Таблица 2) [29].

Исследование применения телаванцина в терапии пациентов с НП очень схоже по методологии с ранее описанным. Стоит отметить различие в выборе терапевтических стратегий – в данном исследовании сравнивали экономическую эффективность препаратов ванкомицина, линезолида и телаванцина. Итоги анализа СЕА показали, что стратегия применения телаванцина в качестве терапии тяжелых форм НП является самой дорогостоящей, по сравнению со стратегиями с применением ванкомицина и линезолида, но при этом обладает самой высокой эффективностью в 86% (в то время как линезолид – около 80%, а ванкомицин – 75%) и наименьшим количеством случаев продления госпитализаций среди пациентов. Анализ ВИА также показал, что стратегия применения телаванцина остается самой дорогостоящей стратегией, при условии включения в анализ только прямых затрат (Таблица 2) [30].

Отечественный опыт проведения фармакоэкономических исследований АБП показал, что в условиях системы здравоохранения РФ представляется возможным экстраполировать данные зарубежных крупных исследований для определения экономической приемлемости терапевтической стратегии. С учётом малого количества данных, относительно клинической эффективности и практики применения АБП, фармакоэкономическое моделирование может вносить значительный вклад в процесс принятия решений лицами, ответственными за включение препаратов в список ЖНВЛП, их внедрения в локальные протоколы ведения больных, клинические рекомендации.

1.5.2. Анализ зарубежного опыта проведения фармакоэкономических исследований

Информационный поиск зарубежных фармакоэкономических исследований, посвященных использованию новых АБП для лечения инфекций, вызванных патогенами группой ESKAPE, был проведен в одной из крупнейших текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций «Medline» с помощью специальной системы поиска «PubMed» [32].

Поиск осуществлялся с помощью определенных медицинских предметных рубрик (MESH), дескрипторов. В проведенном информационном поиске использовались следующие дескрипторы: «pharmacoeconomic», «cost-effectiveness», «cost-minimization», «cost-utility», «budget impact», «economic», «cost», а также МНН АБП, входило в поисковой запрос. Логические операторы «OR» и «AND» («ИЛИ» и «И», соответственно) позволили ограничиться одним поисковым запросом для каждого АБП. Помимо основных установок также были использованы указатели на осуществление поиска исключительно среди публикаций на английском языке («English[lang]») и при наличии введенных дескрипторов в абстракте и/или заглавии публикации («[Title/Abstract]»). Например, для препарата пиперациллин/тазобактам поисковой запрос в базе данных был сформулирован следующим образом: (((piperacillin-tazobactam [Title/Abstract]) OR piperacillin/tazobactam [Title/Abstract]) AND English[lang]) AND (((((((pharmacoeconomic[Title/Abstract]) OR cost-effectiveness) OR cost-minimization[Title/Abstract]) OR cost-utility[Title/Abstract]) OR budget impact[Title/Abstract]) OR economic[Title/Abstract]) OR cost[Title/Abstract]) AND English[lang]), и соответственно для остальных изучаемых препаратов поисковой запрос был изменен, в соответствии с МНН. Поисковой запрос также был отфильтрован по следующим параметрам: дата публикации – с 01.01.2000 – по 01.08.2019, полнотекстовые публикации на английском языке, с участием человека. Для обеспечения максимального отбора релевантного материала был также

проведен поиск научных публикаций в базе данных «PubMed» только по МНН, интересующих нас препаратов, который также дал возможность включить еще некоторое количество публикаций в анализ [32]. Из выборки поискового запроса были отобраны релевантные работы для анализа. Публикации не включались в анализ, если в их названии, абстракте, а в некоторых случаях и при просмотре полного текста публикаций, не наблюдалась связь с использованием отобранных для анализа препаратов активных в отношении патогенов группы ESKAPE в рамках оценки затрат, фармакоэкономического/ клинико-экономического анализа [32,33].

В итоговом варианте проведенного информационного поиска по интересующим нас ФЭ исследованиям изучаемых АБП было отобрано 25 полнотекстовых зарубежных публикаций на английском языке. Результаты информационного поиска составили основу для проведенного анализа фармакоэкономических исследований по выбранным АБП, и представленного суммарно в Таблице 3 [32,33].

Наибольшее количество публикаций по оценке экономической эффективности было найдено и отобрано для анализа для препаратов даптомицин и пиперациллин/тазобактам – 12 и 11, соответственно. Также было проанализировано три публикации по оценке экономической эффективности тигециклина, в трех публикациях, в качестве терапии сравнения экономической эффективности пиперациллина/тазобактама изучали цефтолозан/тазобактам. Две публикации по экономической оценке цефтаролина фосамил и по одной публикации для препаратов далбаванцин и телаванцин также были проанализированы. Зарубежного опыта использования фармакоэкономического анализа для оценки целесообразности применения цефтазидима/авибактама, цефотаксима/сульбактама и цефепима/сульбактама в базе данных Medline обнаружено не было [32,33].

Как и предполагалось, наиболее популярным методом экономической оценки эффективности препаратов оказался метод СЕА, он использовался в двенадцати зарубежных исследованиях. Анализ «затраты-выгода» (CUA) встретился в четырех

публикациях, причем в исследовании Grau S. et al. (2015) был проведен анализ «затраты-последствия», как частный случай CUA [34]. Анализ ВИА был проведен в двух исследованиях: в одном исследовании Xingyue Huang et al. (2013) для оценки экономической эффективности применения цефтаролина фосамила, и во-втором Athanasakis K. et al. (2014) для экономической оценки применения даптомицина и тигециклина, при условии равной эффективности анализируемых стратегий антибактериальной терапии [35,36]. Анализ СМА Neil J Turco et al. (2018) был проведен для АБП далбаванцин и даптомицин ретроспективно, с помощью создания модели микросимуляции Монте-Карло, по результатам их применения в качестве терапии оИКМТ [53]. Анализ затрат, являясь неотъемлемой частью любого клинико-экономического исследования, был проведен в каждой отобранной для анализа публикации, кроме того, в восьми публикациях анализ затрат встретился в качестве самостоятельного вида фармакоэкономического исследования – анализа «стоимости болезни» COI (Таблица 3) [33].

Примечательно, что зарубежные исследователи использовали в своих анализах лишь ПЗ для проведения фармакоэкономических исследований в то время, как в работах, выполненных отечественными учеными, анализировались как прямые, так и непрямые затраты. Анализ затрат, как правило, был представлен расчетом стоимости терапии АБП, включая смену терапии, в случае неэффективности эмпирической, первой линии терапии, госпитализации (количество койко-дней), последующего амбулаторного лечения (если применимо), а также в ряде случаев включали в анализ затраты на диагностические, лабораторные исследования, хирургические процедуры, затраты на коррекцию НЯ. Стоит отметить, что чаще всего данные для анализа затрат были взяты из специальных баз данных, открытых источников со стоимостью препаратов и медицинских процедур, вмешательств. Продолжительность терапии и госпитализации были усредненными, так как в большинстве публикаций было отмечено экстраполирование данных из проведенных ранее клинических исследований, крупных, национальных баз данных (Таблица 3) [33].

Особенности конкретных нозологий определяют многие целевые критерии, используемые в фармакоэкономическом анализе. АБП, активные против полирезистентных возбудителей, применяются главным образом при таких инфекционных заболеваниях как ИКМТ, бактериемия, ИАИ, инфекции мочевыводящих путей и дыхательной системы, и, именно эти нозологии были выбраны для ФЭ исследований применения АБП зарубежными учеными [33]. В некоторых исследованиях встретились нозологии, обозначенные как MRSA/MSSA-индуцированные ИКМТ (т.е. ИКМТ, вызванные метициллин резистентный золотистым стафилококком и метициллин чувствительным золотистым стафилококком, соответственно), бактериемия, инфекционный эндокардит, акцент на именно на золотистого стафилококка абсолютно оправдан, ведь данный патоген отличается особенно широким распространением, а также внесен в список глобальных, опасных бактерий, относится ко второй категории с высоким уровнем приоритетности [13].

Критерии эффективности в фармакоэкономических анализах, представленных суммарно в Таблице 4, были достаточно различны. Так, в некоторых анализах COI, они совсем не были включены в исследования, так как главной целью данного вида ФЭА является оценка затрат при развитии определенного состояния, заболевания. Из-за множества различий в протоколах лечения заболеваний разных стран, а также специфики терапии, зачастую подобранной индивидуально, с учетом антибиотикорезистентности и состояния пациента, из-за достаточного выбора альтернативных стратегий были определены критерии эффективности. Конечно, чаще всего критерии эффективности были представлены суррогатными точками (мерами исходов, используемых для оценки эффективности терапевтической стратегии), т.е. клиническое излечение на основании определенных показателей. В качестве более совершенных критериев эффективности, с самой высокой степенью убедительности в ФЭА, в нескольких публикациях использовали такие конечные точки как QALY. Именно этот показатель способен дать характеристику выживаемости и оценку качества жизни пациента с определённым заболеванием. Также, в исследовании L. Brunetti, et al. (2015) использовали конечную точку - 14-

дневная внутрибольничная смертность, которая также позволяет оценить выживаемость больной популяции в период госпитализации (Таблица 3) [44].

Таблица 3 - Анализ зарубежного опыта проведения фармакоэкономических исследований АБП против патогенов группы ESKAPE

№	Название статьи	Вид анализа	Нозология и схемы лечения	Критерии эффективности	Анализ затрат	Перспектива анализа	Выводы
1	Comparative healthcare-associated costs of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia-infective endocarditis treated with either daptomycin or vancomycin [45]	CEA	MRSA-индуцированная бактериемия и инфекционный эндокардит 1) Даптомицин (500 мг x 1 раз/сут) - 42дн. или 28 дн. 2) Ванкомицин (1 г x 2 раза/сут) - 42 дн. При неэффективности терапии или развитии НЯ - переход на 2 линию терапии - 42 дн. (линезолид, тейкопланин и после даптомицина - ванкомицин, а после ванкомицина – даптомицин)	Эффективность терапии 1 линии оценивали на 7 день - модель предполагала расчёт степени бактериемии	ПЗ: Затраты на терапию, койко-дни, лабораторные исследования и затраты на амбулаторное лечение	Перспектива системы здравоохранения	На основании опубликованных данных была разработана модель принятия решений. При условии, что длительность госпитализации была одинаковой, общие затраты на 1 пациента, пролеченного даптомицином составили 17917 фунтов стерлингов (ф.с.), а ванкомицином - 17165 ф.с. Хотя большее количество успешно вылеченных пациентов, с менее длительной госпитализацией, гарантируют снижение затрат в группе с даптомицином (снижение расходов на госпитализацию на 544 ф.с.)
2	Retrospective analysis of clinical and cost outcomes associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus cSSTI treated with daptomycin, vancomycin, or linezolid [46]	COI	оИКМТ, индуцированные MRSA 1) Даптомицин (1 раз/сут) - 6.34 дн. 2) Линезолид - (2 раза/сут) - 6.21 дн. 3) Ванкомицин - 6.34 дн. (Количество дозировок ванкомицина определялась индивидуально, в зависимости от лабораторных показателей)	Эффективность терапии - клиническое излечение (для анализа были отобраны только истории болезни с клиническим излечением)	ПЗ: Затраты на терапию, затраты на госпитализацию, затраты на амбулаторное лечение	Не указана	Ретроспективный анализ карт 82 пациентов. Сравнивали длительность госпитализации: для даптомицина - самая короткая - 10.6 дн., для ванкомицина -11.2, для линезолида - 12.4. Также сравнивали длительность нахождения в ОРИТ - наименьшая в группе ванкомицина. Общие затраты на терапию 1 пациента: 4703.57 долларов США (долл.) при терапии ванкомицином, 5364.48 долл. даптомицином и 6384.79 долл. линезолидом

Продолжение Таблицы 3

3	Cost-Effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with MRSA bacteremia and/or endocarditis [47]	CEA	MRSA-индуцированная бактериемия и/или инфекционный эндокардит 1) Даптомицин (6 мг на 1 кг х 1 раз/сут) 2) Ванкомицин (1 г х 2 раза/сут) и в некоторых случаях гентамицин (1 мг/1кг каждые 8 ч) Продолжительность терапии от 10-42 дн. (индивидуально и в зависимости от диагноза)	Эффективность терапии - клиническое излечение по всем показателям в конце терапии и спустя 42 дня после окончания терапии	ПЗ: Затраты на терапию, койко-дни, лабораторные исследования, затраты на амбулаторное лечение, последующее наблюдение, НЯ. Затраты: 1) Затраты на АБ препараты 2) Затраты 1 гр. + затраты на введение, разведение, терапевтический мониторинг, расходы на НЯ 3) Затраты 2 гр.+ затраты на госпитализацию	Перспектива ЛПУ	Данные для анализа были взяты из РКИ с участием 246 пациентов. Оценивали длительность терапии, госпитализации и затраты. Медиана общей продолжительности терапии составила 14 дн. (диапазон 3–42 дня) для пациентов, получавших даптомицин, и 15 дн. (диапазон 2–44 дня) для пациентов, получавших ванкомицин. Соответствующие средние показатели рентабельности для даптомицина и ванкомицина-гентамицина для каждой группы затрат были следующие: 4082 долл. и 560 долл. для затрат 1 гр.; 4582 долл. и 1635 долл. для затрат 2 гр.; 23 639 долл. и 26 073 долл. для затрат 3 группы, соответственно. Терапия даптомицином по сравнению с ванкомицином-гентамицином оказалась более затратной
4	An open-label, pragmatic, randomized controlled clinical trial to evaluate the comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection [48]	COI	MRSA-индуцированные оИКМТ 1) Даптомицин (4 мг на 1 кг х 1 раз/сут) 2) Ванкомицин (дозировка по усмотрению лечащего врача)	Эффективность терапии оценивалась ежедневно и после окончания лечения (телефонные звонки на 14 и 30 день \pm 3 дн.). Главной целью было оценить длительность патоген-индуцированной госпитализации, а также затраты, клинические исходы, ресурсы	ПЗ: Затраты на уровне стационара (количество часов госпитализации) и на амбулаторное лечение	Перспектива сторонних плательщиков	РКИ с участием 250 пациентов было проведено для получения данных для анализа затрат. Общая стоимость стационарного лечения 1 пациента даптомицином составила 9641 долл. и 9083 долл. ванкомицином, причем затраты на госпитализацию составили большую часть расходов - 85,9%, по сравнению с 6,4% расходов на лекарства

Продолжение Таблицы 3

5	Cost-Effectiveness Analysis of Linezolid, Daptomycin, and Vancomycin in MRSA: Complicated Skin and Skin Structure Infection Using Bayesian Methods for Evidence Synthesis [49]	CEA (ICER)	оИКМТ 1) Даптомицин (4 мг на 1 кг х 1 раз/сут) - 6.1 дн. средняя продолжительность терапии и длительность госпитализации 2) Ванкомицин (1000 мг каждые 12 ч) - 14 дн. 3) Линезолид (600 мг каждые 12 ч) - 15 дн. (5.4 дн. в/в, далее перорально). Оксациллин и диклоксациллин дополняли терапию для пациентов с отрицательной культурой на MRSA	Терапия считалась эффективной в случае полного излечения пациента (признаки и симптомы инфекции), без НЯ.	ПЗ: Затраты на терапию, койко-дни, лабораторные и микробиологические исследования, затраты на амбулаторное лечение, последующее наблюдение, лечение последствий НЯ.	Перспектива государства	Была создана аналитическая модель принятия решений на основании данных 9 РКИ. Общие прямые затраты составляли 18 057, 20 698 долл. и 23 671 долл. соответственно для линезолида, даптомицина и ванкомицина. Соотношения экономической эффективности (ICER) для линезолида, даптомицина, и ванкомицина составили 37 604 долл., 44 086 долл. и 52 663 долл. за одного пролеченного пациента. Линезолид и даптомицин – доминирующие стратегии по сравнению с ванкомицином, линезолид был доминирующей стратегией по сравнению с даптомицином
6	Comparative Cost-effectiveness of Alternative Empiric Antimicrobial Treatment Options for Suspected Enterococcal Bacteremia [37]	CEA (ICER)	Энтерококковая бактериемия 1) Ампициллин (2000 мг каждые 6 ч) 2) Ванкомицин (1000 мг /дважды в сут) 3) Даптомицин (420 мг/сут) 4) Линезолид (600 мг в/в дважды в сут)	Показатель эффективности QALY (добавленные годы жизни с поправкой на качество)	ПЗ: Затраты на уровне стационара	Перспектива ЛПУ	Была создана аналитическая модель принятия решений на основании ранее опубликованных данных - исследования по эффективности, стоимости терапии, уровня смертности, отчеты по антибиотикорезистентности и др. В данном анализе была создана гипотетическая когорта взрослых пациентов. ICER составил 791 долл. и 749 долл./QALY при использовании даптомицина и линезолида в качестве эмпирической терапии, соответственно

Продолжение Таблицы 3

7	Ceftaroline fosamil treatment outcomes compared with standard of care among hospitalized patients with complicated skin and soft tissue infections [50]	COI	оИКМТ 1) Цефтаролина фосамил - 4.1 дн. 2) Ванкомицин - 3.95 дн. 3) Даптомицин - 4.52 дн. 4) Линезолид - 4.46 дн. 5) Тигециклин - 4.62 дн.	Анализировали затраты, длительность госпитализации и смертность. Анализ эффективности не проводился	ПЗ: Затраты на уровне стационара (сравнивали длительность госпитализации при назначении выбранных АБ)	Не указана	Ретроспективный анализ базы данных пациентов с оИКМТ. Длительность госпитализации и стационарные затраты были значительно ниже среди пациентов в группе лечения цефтаролином фосамил, чем в группе лечения ванкомицином. В сравнении с остальными АБ в группе цефтаролина фосамила наблюдалась равная (1%) или ниже госпитальная смертность (а в сравнении с линезолидом - 2%), а также меньшие затраты на госпитализацию (экономия 3398.80 долл. в сравнении с даптомицином)
8	Ceftaroline fosamil use in hospitalized patients with acute bacterial skin and skin structure infections: Budget impact analysis from a hospital perspective [35]	VIA	ИКМТ 1) Цефтаролина фосамил - 600 мг каждые 12 ч. 2) Ванкомицин 1г + Азтреонам 1г каждые 12 ч. 3) Ванкомицин + др.АБ Длительность терапии от 5 до 12 дн.	Эффективность терапии - клиническое излечение	ПЗ: антимикробная терапия (включая введение АБ и расходы на мониторинг) и расходы на госпитализацию (койко-дни, радиология, физиотерапия, лабораторные исследования, уход)	Перспектива ЛПУ	На основании двух РКИ была создана 3-х летняя модель распределения бюджета больницы по трем направлениям терапии. Общие затраты по лечению в группе с цефтаролином составили - 15087 долл. (ниже на 395 долл. по сравнению с режимом терапии ванкомицин+азтреонам) и на 72 долл. ниже, в сравнении с группой терапии ванкомицин + др.АБ - 15159 долл.
9	Antibacterial Treatment of Meticillin-Resistant Staphylococcus Aureus Complicated Skin and Soft Tissue Infections: a Cost and Budget Impact Analysis in Greek Hospitals [36]	VIA	оИКМТ 1) Даптомицин - 458 мг/сут 9.8 дн. 2) Линезолид - 1200 мг/сут 9.2 дн. 3) Тейкопланин - 500 мг/сут 11.5 дн. 4) Тигециклин -133 мг/сут 11.7 дн. 5) Ванкомицин - 2000 мг/сут 11.8 дн.	Эффективность была принята равнозначной для сравниваемых АБП	ПЗ: Стационарные затраты (госпитализация, диагностические и лабораторные исследования, визиты к врачу и расходы на терапию)	Перспектива ЛПУ	В рамках анализа была создана модель - дерево принятия решений, которая ранее уже была опубликована. Все пациенты были госпитализированы на протяжении 14 дней. Общие затраты и длительность госпитализации составили: 2457, 2762, 2850, 3494 и 3094 евро и 9.2, 12.5, 10.3, 13.0 и 14.0 дней для линезолида, ванкомицина, даптомицина, тигециклина, тейкопланина, соответственно. Увеличение назначений линезолида на 11% (т.е.до 30%) за 3-х летний период позволит сэкономить 896065 евро

Продолжение Таблицы 3

10	Economic burden of inpatient and outpatient antibiotic treatment for methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> complicated skin and soft-tissue infections: a comparison of linezolid, vancomycin, and daptomycin [51]	COI	оИКМТ Первые 2 дня - эмпирическая терапия: ванкомицин 1 г/каждые 12 ч или цефазолин 1 г/каждые 8 ч. Затем минимум 12 дн. терапия первой линии: 1) Линезолид 600 мг пер./ 2 р./сут. 2) Даптомицин в/в 4 мг/кг/сут.	Допущения - эффективность и длительность пребывания пациентов в стационаре были приняты равными для сравниваемых АБП	ПЗ: Затраты на госпитализацию, консультации специалистов, коррекцию НЯ, терапию (включая амбулаторную), оплату консультаций врачей, затраты на установку катетеров и коррекция осложнений	Сторонние плательщики	4-х недельная модель принятия решений была разработана на основании опубликованных данных клинических исследований, анализа баз данных и с участием инфекционистов. Общие затраты оказались наименьшими в группе линезолида (10 571 долл.), чем в группе ванкомицина (11 096 долл.) и даптомицина (13 612 долл.). Расходы на лечение в стационаре были на 740 долл. больше в группе линезолида, но расходы на амбулаторное лечение по сравнению с терапией ванкомицином на 1266 долл. меньше из-за перехода на пероральный прием линезолида при выписке пациента. В сравнении с затратами в группе с даптомицином, терапия линезолидом экономически более выгодна
11	Cost effectiveness of telavancin vs. vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infections [52]	CEA (ICER)	оИКМТ 1) Телаванцин - 10 мг/1 кг в/в в сутки 2) Ванкомицин - 1 г в/в каждые 12 ч. Азтреонам и метронидазол применяли в случае полимикробной инфекции с грамотрицательной анаэробной микрофлорой. Длительность терапии от 7 до 14 дн.	Эффективность терапии - полное клиническое излечение (проверяли на 7-14 день после последней дозы АБП)	ПЗ: Затраты на госпитализацию, лабораторные анализы, радиологические процедуры, АБП, мониторинг доз АБП, затраты на осложнения после операций, сопутствующую терапию, назначаемую во время госпитализации	Перспектива ЛПУ	Анализ проводили на основании проведенного РКИ (ATLAS). Данные о стоимости терапии экстраполировались из баз данных с усредненными значениями. Телаванцин оказался экономически более выгодным по сравнению с ванкомицином в обеих популяциях пациента (и с MRSA-индуцированной инфекцией: 9560 долл., и среди всей популяции пациентов: ICER - 8274 долл.)

Продолжение Таблицы 3

12	Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the UK [38]	CEA (ICER)	oИАИ Эмпирическая терапия (3 дня): 1) Цефтолозан/тазобактам и метронидазол 2) Пиперациллин/тазобактам Следующие препараты были рассмотрены для переключения после подтверждения патогена: азтреонам, цефепим, цефтазидим, цефтриаксон, цiproфлоксацин, дорипенем, имипенем, левофлоксацин, меропенем и тигециклин	ICER рассчитывался как затраты/QALY	ПЗ: антимикробная терапия, включая меропенем + колистин, затраты на госпитализацию	Перспектива системы здравоохранения и персональных социальных услуг	Модель микросимуляции Монте-Карло была создана на основании национальной микробиологической базы данных. В модели два основных исхода: излечение или смерть в конце лечения. Цефтолозан/тазобактам и метронидазол оказался более экономически выгодной альтернативой по сравнению с пиперациллином/тазобактамом, с ICER 4350 ф.с. / QALY и меньшей госпитализацией на 0,36 дн. на 1 пациента. Затраты в группе цефтолозан/тазобактам и метронидазол составляли 2576 ф.с. за 1 пациента, по сравнению с 2168 ф.с. в группе пиперациллин/тазобактам
13	Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the United States for the treatment of complicated urinary tract infections [39]	CEA (ICER), CUA	Осложненные инфекции мочевыводящих путей (вызванные грамотрицательными бактериями). Эмпирическая терапия (3 дня): 1) Цефтолозан/тазобактам 2) Пиперациллин/тазобактам Следующие препараты были рассмотрены для переключения после подтверждения патогена: азтреонам, цефепим, цефтазидим, цефтриаксон, цiproфлоксацин, дорипенем, имипенем, левофлоксацин, меропенем и тигециклин	ICER рассчитывался как затраты/QALY	ПЗ: антимикробная терапия, затраты на госпитализацию.	Перспектива государства	Модель микросимуляции Монте-Карло была создана на основании национальной микробиологической базы данных. Результаты показали, что цефтолозан/тазобактам экономически более эффективен по сравнению с пиперациллином/тазобактамом в качестве эмпирической терапии. В когорте из 1000 пациентов лечение цефтолозаном/тазобактамом привело к увеличению общих затрат по сравнению с пиперациллином/тазобактамом (36 413 долл. по сравнению с 36 028 долл. соответственно), однако с большей поправкой на качество жизни (QALY 9,19 / пациент и 9,13 / пациент, соответственно) и ICER составил 6128 долл./QALY. Цефтолозан/тазобактам остается экономически эффективным при ПГП в 100 000 долл. за QALY по сравнению с пиперациллином/тазобактамом

Продолжение Таблицы 3

14	A cost-minimization analysis of dalbavancin compared to conventional therapy for the outpatient treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections [53]	CMA	оИКМТ 1) Далбаванцин 2) Даптомицин 3) Цефтриаксон 4) Эртапенем 5) Ванкомицин 6) Даптомицин + цефтриаксон 7) Даптомицин + эртапенем (АБП 2-7 - стандартная терапия)	Не применимо	ПЗ: антимикробная терапия, визиты пациентов, пролонгация терапии, если была необходима. Госпитализаций не было, подсчеты проводились среди амбулаторных пациентов	Перспектива ЛПУ	Ретроспективный анализ карт 158 пациентов. Модель микросимуляции Монте-Карло была создана для оценки затрат и для анализа чувствительности. 64 пациента получали далбаванцин, 94 - стандартную терапию. Затраты на терапию далбаванцином оказались больше (4561 долл.), чем на стандартную терапию (1668 долл.). Однако в сравнении с затратами при применении даптомицина, затраты при использовании далбаванцина оказались меньше
15	Comparing ceftolozane/tazobactam versus piperacillin/tazobactam as empiric therapy for complicated urinary tract infection in Taiwan: A cost-utility model focusing on gram-negative bacteria [40]	CEA, CUA	Осложненные инфекции мочевыводящих путей, вызванные грамотрицательными бактериями 1) Цефтолозан/тазобактам 2) Пиперациллин/тазобактам	Показатель эффективности QALY	ПЗ: затраты на антимикробную терапию и на госпитализацию	Не указана	Анализ проводили, используя симуляционную когорту 1000 пациентов с использованием модели дерева решений. Эмпирическая терапия цефтолозаном/тазобактамом оказалась более затратной, но при этом и более эффективной в отношении QALY по сравнению с пиперациллином/тазобактамом (QALY 4.80 и 4.78 соответственно). Для пациентов с корректно подобранной терапией, средняя продолжительность госпитализации составила 20.9 дн., а выбор неэффективной инициальной терапии был связан с увеличением госпитализации на 3.9 дн.

Продолжение Таблицы 3

16	Clinical and economic impact of empirical extended-infusion piperacillin–tazobactam in a community medical center [44]	COI	ИАИ, инфекции легких, мочевыводящих путей, ИКМТ, бактериемия. 1) Группа со стандартным временем инфузий: пиперациллин/тазобактам 2.25, 3.375, или 4.5 г. каждые 6-8 ч, в/в в течение 30 мин. 2) Группа с увеличенным временем инфузий: пиперациллин/тазобактам 3.375 г. каждые 8-12 ч. в/в в течение 4 ч.	Первичной конечной точкой была: 14 дн. внутрибольничная смертность. Вторичные: длительность госпитализации, продолжительность терапии, оценка стоимости курса терапии и частота встречаемости Clostridium difficile	ПЗ: антимикробная терапия	Не указана	Ретроспективный анализ карт 2150 пациентов. 1518 пациентов было включено в группу стандартной терапии, 632 - в группу длительной инфузионной терапии пиперациллином/тазобактам. 1) 14-дневная внутрибольничная смертность была одинаковой в сравниваемых группах 2) Длительность госпитализации также не отличалась 3) Общие затраты на курс терапии были на 13% ниже в группе с увеличенной длительностью инфузий препарата
17	Pharmacoeconomics of Ciprofloxacin plus Metronidazole vs. Piperacillin-Tazobactam for Complicated Intra-Abdominal Infections [54]	CEA	оИКМТ 1) Ципрофлоксацин 400 мг и метронидазол 500 мг в/в каждые 12 ч. 2) Пиперациллин/тазобактам 3.375 г. в/в каждые 6 ч. Спустя 48 ч. - переключение на пероральную терапию (если были улучшения). Длительность терапии - 5-14 дн. Далее период 3-5 недель послелечебного наблюдения	Эффективность оценивали в день переключения на пероральную терапию, в конце терапии и при выписке. Клиническая неудача фиксировалась в конце терапии, в период последующего наблюдения, при прогрессирующей инфекции	ПЗ: затраты на АБ, включая сопутствующие препараты, подготовку препаратов, их введение, лабораторные тесты, диагностические и радиологические процедуры, хирургические и подкожные вмешательства, лечение НЯ и др.	Перспектива ЛПУ	Данные для анализа были взяты из РКИ с участием 459 пациентов, 131 пациент получал ципрофлоксацин+метронидазол, 113 – пиперациллин/тазобактам. Анализ проводился с использованием дерева решений. ICER составил 14,216 долл.: 1 для пациентов, пролеченных ципрофлоксацином+метронидазол ом и 15,398 долл.: 1 для пациентов, пролеченных пиперациллином/тазобактамом

Продолжение Таблицы 3

18	Using Daptomycin in Hospitalised Patients with cSSTI Caused by Staphylococcus aureus Has an Impact on Costs [55]	COI	оИКМТ, индуцированные MRSA или MSSA 1) Даптомицин 2) Препараты сравнения: клоксациллин, флуфлоксациллин, нафциллин, оксациллин, линезолид или ванкомицин (основной АБП сравнения). В зависимости от результатов микробиологических тестов и результатов проведенной терапии определяли последующую терапию	Оценка эффективности терапии проводилась на 3 день лечения	ПЗ: затраты на антимикробную терапию, на мониторинг, который включал в себя микробиологические тесты, анализ концентрации в крови АБП, мочи, функциональные пробы печени, почечные пробы	Перспектива системы здравоохранения	Аналитическая модель принятия решений была разработана на основании проведенных клинических исследований и при участии специалистов. Суточные затраты на лекарства были одинаковыми для даптомицина и линезолида и были ниже для других лекарств. Мониторинг расходов был самым высокими для ванкомицина из-за частых проверок уровня препарата в сыворотке крови. Затраты на 1 пациента при лечении даптомицином составили 6,214 ф.с. и 6,491 ф.с. для ванкомицина, что обуславливает экономию в 277 ф.с. на человека, при условии назначения даптомицина. Даптомицин может быть хорошей альтернативой в качестве терапии, направленной против мультирезистентных патогенов, а также позволит сократить некоторые затраты здравоохранения
19	Clinical Efficacy and Pharmacoeconomics of a Continuous-Infusion Piperacillin-Tazobactam Program in a Large Community Teaching Hospital [56]	CEA	ИКМТ, ИАИ, инфекции дыхательной системы и др. инфекционные заболевания. Сравнивали только режимы назначения пиперациллина/тазобактама - дозировка и длительность определялись индивидуально и зависели от обнаруженного патогена (например, если это был патоген Pseudomonas aeruginosa, то дозировка АБП была увеличена)	Эффективной терапия считалась, при полном излечении пациента (полное разрешение всех симптомов проявления острой инфекции). Улучшение состояния здоровья пациента - при условии положительной динамики	Затраты делили на затраты первого и второго уровня: 1 уровень затрат включал в себя исключительно затраты на АБ терапию, а затраты 2 уровня - сопутствующие материалы, введение АБ, сопутствующая терапия, лечение НЯ, пролонгация терапии в случае неэффективности	Перспектива поставщика	Исследование было проспективное с участием 98 пациентов. Анализ затрат был проведен на основании этого исследования. Длительность терапии в двух разных группах практически не отличалась. Затраты 1 уровня в группе непрерывного инфузионного введения пиперациллина+тазобактама составили 291,22 ± 218,22 долл. и 371 ± 325,39 долл. в группе с дозированными инфузиями. Затраты 2 уровня в группе непрерывного инфузионного введения пиперациллина+тазобактама составили 399 ± 407,22 долл. и были значительно ниже, чем для группы с дозированными инфузиями 523,49 долл.± 526,85 долл.

Продолжение Таблицы 3

20	Comparing the Use of Intravenous Antibiotics Under the Medical Benefit With the Use of Oral Antibiotics Under the Pharmacy Benefit in Treating Skin and Soft Tissue Infections [57]	COI	ИКМТ с госпитализацией, ре-госпитализацией, если применимо 1) Даптомицин в/в 2) Линезолид - перорально 3) Ванкомицин - в/в Дозировки не указаны	Не применимо	Учитывали полный спектр затрат системы здравоохранения: затраты на визиты, введение АБ, стоимость сестринского ухода, лабораторные анализы, препараты	Не указана	Исследование было ретроспективное – анализировали 8905 карт пациентов, содержащих информацию о проводимой фармакотерапии разных клиник. Пациенты получали терапию линезолидом перорально - 2123, даптомицином в/в - 1279 и ванкомицином в/в - 5503. Среди пациентов, получавших перорально линезолид было меньше повторных госпитализаций и посещений неотложной помощи, общие затраты оказались ниже
21	Impact of a Dynamic Microbiological Environment on the Clinical Efficacy of Ertapenem and Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Community-Acquired Intra-Abdominal Infection in Spain: A Cost-Consequence Analysis [34]	Затраты-последствия (вариация анализа CUA)	Осложненные внебольничные ИАИ 1) Эртапенем - 1 г/сут. 2) Пиперациллин/тазобактам - 3.375 г/каждые 6 ч. Если на 3 день терапии не наблюдали положительный клинический ответ - переключали на терапию 2 линии - тигециклин-амикацин и/или имипенем/циластатин	Эффективность терапии первой линии (эртапенем и пиперациллин-тазобактам) оценивали на 3 день. Далее производился подсчет пролеченных пациентов	ПЗ: затраты на госпитализацию, лапароскопические хирургические процедуры, затраты на препараты	Перспектива системы здравоохранения	Данные для анализа брали из РКИ (SMART) и др. исследований, была создана модель принятия решений. В группе эртапенема оказалась более высокая стоимость препарата: 521 евро против 353 евро в группе пиперациллина/тазобактама. В группе эртапенема - более низкие затраты на госпитализацию: 11 758 евро, 12 073 евро в группе пиперациллин/тазобактам. Общая стоимость лечения оценивалась в 16 561 евро и 16 608 евро в группах эртапенема и пиперациллина/тазобактама, соответственно, что составляет экономию в размере 147 евро при лечении эртапенемом по сравнению с пиперациллином/тазобактамом

Продолжение Таблицы 3

22	Cost-Effectiveness Evaluation of Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections Accounting for Antibiotic Resistance [41]	CEA	Осложненные внебольничные ИАИ 1) Эртапенем - 1 г/сут. - 7,6 дн. - средняя продолжительность терапии 2) Пиперациллин/тазобактам - 9 г/сут. - 7.8 дн. - средняя продолжительность терапии Терапия второй линии - имипенем/циластатин 3 г/сут. - 8 дн.	Показатель эффективности QALY	ПЗ: антимикробная терапия, затраты на госпитализацию, затраты на амбулаторное лечение, хирургические операции	Общественная перспектива	Данные для анализа были взяты из РКИ (SMART) и других исследований. Были разработаны две интегрированные модели: 1) Модель восприимчивости-зараженности-восприимчивости (SIS) для расчета развития антимикробной резистентности (AMP) (т.е. снижение чувствительности /эффективности с течением времени) при терапии внебольничной ИАИ эртапенемом и пиперациллином/тазобактамом. 2) Дерево решений для оценки экономической эффективности с учетом уровня AMP, полученного из модели SIS. Моделирование показало общую экономию в 355 евро за одного пролеченного пациента эртапенемом вместо пиперациллина/тазобактама
23	Accounting for the Development of Antibacterial Resistance in the Cost Effectiveness of Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Diabetic Foot Infections in the UK [42]	CEA	Диабетическая стопа 1) Эртапенем 11.1 дн. +6.5 дн. амоксициллин+клавулановая кислота 2) Пиперациллин/тазобактам - 11.3 дн. + 6.6 дн. амоксициллин+клавулановая кислота Терапия второй линии - имипенем/циластатин	Показатель эффективности QALY	ПЗ: антимикробная терапия, затраты на госпитализацию, затраты на ампутацию и/или обработку раны, амбулаторные визиты	Перспектива системы здравоохранения	Анализ проводился с использованием модели дерева решений и модели SIS - снижения чувствительности патогенов к АБП с течением времени. Модель была построена на основании данных РКИ. Длительность госпитализации и затраты на медикаменты, соответственно больше при неэффективности терапии 1 линии. Модель определила экономию в 407 евро на одного пациента, пролеченного эртапенемом вместо пиперациллина+тазобактама за 1 месяц

Продолжение Таблицы 3

24	Treating pneumonia in critical care in the United Kingdom following failure of initial antibiotic: a cost-utility analysis comparing meropenem with piperacillin/tazobactam [43]	CUA	Пневмония (в модели рассматривали пациентов, для которых терапия 1 линии оказалась неэффективной) 1) Пиперациллин/тазобактам - 1 г/каждые 8 ч 2) Меропенем - 4,5 г/каждые 8 ч Продолжительность терапии от 5 до 14 дн.	Показатель эффективности QALY	ПЗ: антимикробная терапия, введение препаратов, затраты на госпитализацию, амбулаторные визиты	Перспектива системы здравоохранения	Модель Маркова была сконструирована на основании ранее опубликованных исследований. Стоимость лечения пациента с тяжелой пневмонией оценивалась в 19 026 ф.с. при использовании меропенема и 19 978 ф.с. пиперациллина+тазобактама. QALY составили 4,768 при меропенеме и 4,654 с пиперациллине+тазобактаме. Анализ чувствительности показал, что меропенем менее дорогостоящий и более эффективный, чем пиперациллин / тазобактам. Таким образом, меропенем - доминантная стратегия лечения, с большим QALY (0,115) при меньших затратах (- 952 ф.с.), чем пиперациллин/тазобактам
25	Cost Analysis of Five Antimicrobial Regimens for the Treatment of Intra-Abdominal Infection [58]	COI	оИАИ 1) Пиперациллин/тазобактам 2) Левофлоксацин 3) Эртапенем 4) Цефтриаксон 5) Ампициллин/сульбактам	Эффективность терапии измеряли по продолжительности госпитализации и стоимости пребывания в стационаре	ПЗ: Затраты на антибактериальную терапию	Не указана	Данные для анализа были взяты из специальной базы данных по 1234 пациентам из 22 больниц и была создана линейная смешанная модель. Сравнивали затраты на терапию. Модель также позволяла учитывать степень тяжести заболевания, соответственно, более тяжелые заболевания требовали больших затрат на их лечение. При использовании данной модели были сделаны выводы о том, что пиперациллин/тазобактам был связан с большими затратами, чем эртапенем, ампициллин/сульбактам и левофлоксацин
Примечание: ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей; оИКМТ – осложненные инфекции кожи и мягких тканей; ПЗ – прямые затраты; НЗ – не прямые затраты; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ВВП – внутренний валовой продукт; НЯ – нежелательные явления; ВРП – внутренний региональный продукт; ЛС – лекарственные средства; СЕА – анализ «затраты-эффективность»; ICER – инкрементальный показатель «затраты-эффективность»; СМА – анализ минимизации затрат; ВИА – анализ влияния на бюджет; CUA – анализ «затраты-выгода»; COI – анализ стоимости болезни; QALY - добавленные годы жизни с поправкой на качество; MRSA - метициллинрезистентный золотистый стафилококк; MSSA - метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; оИАИ – осложненные интраабдоминальные инфекции; АБП – антибактериальные препараты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; АМР – антимикробная резистентность; ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение; дн. - дней; долл. - долларов							

Указание перспективы анализа представляется важным моментом при планировании фармакоэкономического исследования. В шести публикациях, представленных в Таблице 3, не удалось обнаружить данных о перспективе проведенных фармакоэкономических анализов. Во всех остальных проанализированных публикациях данные о перспективе анализов присутствовали: перспектива ЛПУ/ позиция экономических интересов медицинской организации, перспектива национальной системы здравоохранения, перспектива государства, а также перспектива сторонних плательщиков (по всей видимости, перспектива поставщиков ЛП), общественная перспектива. Неудивительно, что в большем числе исследований перспектива была представлена позицией экономических интересов ЛПУ и государственной системы здравоохранения разных стран, ведь фармакоэкономика прежде всего помогает оценить стоимость именно результатов терапии, позволяет сделать выбор наиболее экономически приемлемой и эффективной фармакотерапии, как на уровне медицинской организации, так и на уровне страны [32].

Несмотря на тот факт, что большинство ФЭА было посвящено двум препаратам: даптомицину и пиперациллину/тазобактаму, выводы в исследованиях были сделаны достаточно противоречивые. В публикациях, где проводили фармакоэкономическую оценку применения даптомицина чаще всего использовали ванкомицин и линезолид в качестве препаратов сравнения. В исследованиях Browne C. Et al. (2016), Wright BM, Eiland EH 3rd. (2011), Bhavnani, S. M., et al. (2009), Kauf TL, et al. (2015), Bounthavong M, Zargarzadeh A, Hsu DI, Vanness DJ. (2011) и в работах Athanasakis K, et al. (2014), Stephens JM, et al. (2013) были получены результаты ФЭА в пользу экономической целесообразности использования в качестве терапии инфекционных заболеваний линезолид и/или ванкомицин вместо даптомицина (Таблица 3). И при этом, в исследовании Muszbek N., et al. (2013) при сравнении ванкомицина и даптомицина в качестве терапии оИКМТ, индуцированных MRSA или MSSA, даптомицин оказался доминантной стратегией, с точки зрения перспективы системы здравоохранения [55]. В данном

случае стоит отметить, что при выборе препаратов сравнения в ФЭА нужно учитывать их сопоставимость во времени, ведь линезолид и ванкомицин были открыты и выведены на рынки задолго до того момента, когда появился на рынке уже более современный препарат даптомицин [59]. Важным аспектом проведения ФЭА является подбор корректной технологии сравнения, ведь выбранные параметры сравнения во многом определяют результаты исследований. В области изучения экономической составляющей применения инновационных АБП можно обнаружить проблему сопоставимости препаратов во времени: инновационные препараты обуславливают большие затраты на их разработку, исследования, внедрения на рынки, вследствие чего их стоимость для конечного потребителя оказывается очень высокой, в то время как АБП, длительно применяющиеся в клинической практике и доказавшие свою эффективность, будут стоить значительно дешевле. Однако, вопросы экономической эффективности и эффективности АБП против полирезистентных возбудителей, обуславливают необходимость проведения ФЭА с корректными параметрами технологии сравнения [60].

При сравнении экономической эффективности препаратов пиперациллина/тазобактама и цефтолозана/тазобактама в исследованиях Prabhu V., et al. (2017) и Kauf TL, et al. (2017), при условии проведения одного вида ФЭА, с одинаковыми конечными точками в виде показателя QALY, но при этом с отличающимися перспективами анализа и при различных заболеваниях, результаты оказались противоречивыми: в одном исследовании доминирует в качестве экономически выгодной стратегии пиперациллин/тазобактам, а в другом – цефтолозан/тазобактам [38,39]. Также если сравнить результаты исследования под номером Chen, G.J., et al. (2019) с исследованием Kauf TL, et al. (2017), при условии, что эти препараты применялись в качестве терапии инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, вызванных грамотрицательными бактериями, также можно увидеть противоречия в выводах [39,40]. Однако, подобные выводы не показательны, ведь слишком много критериев используется для проведения

ФЭА, и только лишь при соблюдении всех критериев сопоставимости данных двух разных исследований, можно ожидать получение равнозначных результатов. Таким образом, проведение ФЭА в каждом конкретном случае, с определенными исходными данными, несет в себе важную составляющую для определения эффективности затрат, вариантов снижения государственных расходов в рамках оценки применения АБП в лечении различных инфекционных заболеваний.

Исходя из полученных результатов информационного поиска зарубежного опыта проведения фармакоэкономических исследований АБП стоит отметить, что помимо отобранных фармакоэкономических исследований, а также анализов затрат, были обнаружены данные о проведенных «Stewardship program», в русскоязычной литературе данный иностранный термин обозначается как «стратегия контроля антимикробной терапии». Данные программы были внедрены в лечебные учреждения с главной целью предупреждения распространения антибактериальной резистентности за счет пересмотра корректности назначения терапии. В некоторых из них также проводились анализы затрат. Данные публикации не были включены в анализ, так как главной целью подобных исследований было внедрение специальных антимикробных программ в лечебные учреждения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Анализ антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE»

В рамках отбора АБП - объектов для подробного анализа в данном диссертационном исследовании был проведен анализ крупных баз данных медицинских публикаций, а также актуальных инструкций по медицинскому применению препаратов группы под кодом анатомо-терапевтической-химической классификации ВОЗ – J01 «Антибактериальные препараты для системного назначения» с целью определения объектов исследования. Критериями отбора стали следующие составляющие: препараты имеют доказанную клиническую эффективность в отношении патогенов группы ESKAPE, и исходя из анализа данных, представленных в открытых ресурсах (ClinicalTrials.gov, Medline, Cochranelibrary, Государственный реестр лекарственных средств, E-LIBRARY и др.) были зарегистрированы и выведены на российский рынок после 2008 г., что предполагает наибольшую чувствительность и низкий уровень антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов [24].

2.2. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов в Российской Федерации

В рамках фармакоэпидемиологического анализа была изучена динамика потребления препаратов группы J01 «Антибактериальные препараты для системного назначения» за период 2008–2020 гг. в РФ, с использованием официальных данных из системы государственных закупок и базы данных аналитической компании IQVIA Holdings Inc. [61,62]. Аналитические данные были изучены в разрезе трех секторов системы обращения лекарственных средств: в госпитальном, льготном и коммерческом. Детально были проанализированы два федеральных округа РФ, Центральный Федеральный округ (ЦФО) и Северо-Западный Федеральный округ (СЗФО) на предмет особенностей потребления АБП.

2.3. Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальных препаратов, активных против патогенов группы «ESKAPE»

В рамках проведения фармакоэпидемиологического анализа АБП для системного назначения, активных против ESKAPE, была изучена динамика государственных закупок за 2008-2020 гг. в федеральных округах РФ. В 2008 году государственная закупка отобранных для анализа препаратов не могла быть осуществлена, так как первые АБП, активных против ESKAPE, - пиперациллин/тазобактам, даптомицин и тигециклин были зарегистрированы в РФ лишь в 2009 году, поэтому дальнейший анализ АБП, активных против ESKAPE, в рамках фармакоэпидемиологического исследования проводился с 2009 года. Проанализированы данные о государственных закупках больничными медицинскими организациями, размещенные на официальном сайте единой

информационной системы (ЕИС) в сфере закупок в период с 01.01.2008 по 31.12.2020 включительно. Поисковые параметры были установлены следующим образом:

- Закон: «44-ФЗ» и «223-ФЗ»
- Этап закупки – «закупка завершена»
- Валюта – «российский рубль»
- Дата размещения и окончания подачи заявок – с 01.01.2008 по 31.12.2020 соответственно
- По МНН АБП (пиперациллин/тазобактам, даптомицин, тигециклин, цефтаролина фосамил, телаванцин, далбаванцин, цефтазидим/авибактам, цефотаксим/сульбактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам).

Однако при проверке и анализе поисковой выборки контрактов, завершённых сделок нельзя найти все завершённые сделки за гг. 2009-2012, поэтому часть информации для анализа была взята из данных аналитической компании IQVIA Holdings Inc. [61,62].

2.4. Методология проведения фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в условиях реальной клинической практики

Прикладное ретроспективное исследование медицинской документации пациентов проводилось в течение 2019-2022 гг. кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Объект исследования – реальная практика применения АБП среди пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар Государственного

бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»).

Отобранные для анализа пациенты поступили в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» в период с 15.11.2019 по 29.03.2021. Изучена фармакоэпидемиология эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии. Изучена эпидемиология и резистентность к АБП возбудителей инфекций в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» путем анализа результатов микробиологических исследований пациентов. Проведено фармакоэкономическое исследование – анализ прямых медицинских затрат, анализ «затраты-эффективность».

В качестве единиц изучения использовались выписные и посмертные, эпикризы (стационарная карта больного, форма 003/у), клинико-микробиологические исследования пациентов ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». Критерии отбора медицинской документации для анализа:

1. Идентификация патогенов группы «ESKAPE» по результатам микробиологического исследования, проведенного согласно руководству/ с применением критериев по определению чувствительности к АМП (EUCAST, 2019) [63]:

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Escherichia coli*

2. Наличие данных о проведенной антибактериальной терапии в условиях стационара.

В анализ данных пациентов включались микробиологические исследования с определением чувствительности к АМП трахеального аспирата, БАЛ, мокроты, абдоминальной жидкости, кожи и др. - при условии выделения бактерий при

концентрации 10^{*4} КОЕ/мл и более, микробиологические исследования мочи - при условии выделения бактерий при концентрации 10^{*5} КОЕ/мл и более, а также исследования по выявлению патогенов в крови.

Для каждого выявленного возбудителя инфекции был выполнен анализ на чувствительность к антибиотикам, с распределением согласно методологии EUCAST, 2019, где «R» - resistant (eng), т.е. устойчивый/резистентный к определённым АБП, «I» - susceptible, increased exposure (eng), т.е. чувствителен при увеличенной экспозиции и «S» - susceptible (eng), т.е. чувствителен к определённым АБП.

Предметом данного исследования стала фармакоэпидемиологическая оценка применения антимикробной терапии на этапе стационарного лечения. Изучена эпидемиология и резистентность к АБП возбудителей инфекций в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» путем анализа результатов микробиологических исследований пациентов.

Проанализировано 226 случая с установленным инфекционным заболеванием тяжелого течения среди пациентов, поступивших в стационар ГКБ им. С.С. Юдина, с 15.11.2019 по 29.03.2021. Для данного исследования была разработана специальная индивидуальная регистрационная карта, в которой фиксировались следующие характеристики госпитализированных пациентов: демография (пол, возраст), данные по наличию или отсутствию сопутствующих заболеваний, диагноз при поступлении, диагноз клинический, осложнения, исходы, длительность госпитализации, время пребывания в ОРИТ/ОАР, проведение ИВЛ, количество проведенных микробиологических исследований, выявленные патогены и антибиотикограммы, эмпирическая и этиотропная антибактериальная терапия (МНН, дозировки, длительность приема, пути введения, смены терапии и др.), а также коды услуг, отображающих тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках программы ОМС за соответствующий период госпитализации.

Также все проанализированные случаи были стратифицированы в соответствии с риском полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза, на основании клинических рекомендаций программы СКАТ, 2018 и клинических рекомендаций - внебольничная пневмония у взрослых, 2021:

1) для установленного диагноза внебольничной инфекции:

- Тип I пациента – нет риска наличия устойчивых *S.pneumoniae*.
- Тип II пациента - риск наличия устойчивых *S.pneumoniae* без риска наличия других полирезистентных возбудителей.

2) для установленного диагноза нозокомиальной инфекции:

- Тип IIIa пациента – ранняя нозокомиальная инфекция, риск наличия устойчивых БЛРС-продуцирующих возбудителей, без риска инфицирования штаммами *Acinetobacter spp.* или *Pseudomonas aeruginosa*.
- Тип IIIb пациента - поздняя нозокомиальная инфекция, риск наличия устойчивых БЛРС-продуцирующих возбудителей, риск инфицирования штаммами *Acinetobacter spp.* или *Pseudomonas aeruginosa* [5].
- Тип IV пациенты не был определен ни для одного случая, так как было крайне сложно предварительно определить наличие риска устойчивости к азолам и факта идентификации штаммов *Candida spp.* Данные, указанные в эпикризах, не содержали точной информации о наличии или отсутствии данного риска у пациентов, а также в первичных результатах микробиологических исследований не было зафиксировано наличия штаммов *Candida spp.* [5].

Также была произведена оценка прогноза внебольничной пневмонии CURB/CRB-65, согласно следующим критериям:

- 1) нарушение сознания, обусловленное пневмонией;
- 2) повышение уровня азота мочевины > 7 ммоль/л;
- 3) тахипноэ ≥ 30 /мин;
- 4) снижение САД < 90 мм рт.ст. или ДАД ≤ 60 мм рт.ст.;
- 5) возраст пациента ≥ 65 лет.

Оценка производилась на основании расчета баллов: каждый признак оценивался в 1 балл. Риск летального исхода возрастает, согласно шкале, по мере увеличения суммы баллов.

- Количество баллов от 0 до 1: низкий риск – летальность 1,5%, рекомендовано амбулаторное лечение.
- Количество баллов равно 2: средний риск - летальность 9,2%, рекомендация кратковременной госпитализации или амбулаторное лечение под наблюдением.
- Количество баллов от 3 до 5: высокий риск - летальность 22%, требуется неотложная госпитализация [64].

Для отобранных случаев НП с целью более детального анализа оценивались следующие параметры, в соответствии с Российскими национальными рекомендациями, Нозокомиальная пневмония у взрослых, 2016 [20]:

1. Время развития НП от начала госпитализации были определены на основании:
 - рентгенологических критериев (новые или прогрессирующие и стойкие инфильтраты, консолидация, кавитация);
 - системного критерия (лихорадка (температура тела выше 38 гр.Цельсия), лейкопения и/или для лиц старше 70 лет измененное психическое состояние, не объяснимое другой причиной);
 - легочных критериев (наличие гнойной мокроты или увеличение количества секрета трахео-бронхиального дерева, или увеличение потребности в аспирационной санации, появление или усугубление кашля, диспноэ или тахипноэ, хрипы или бронхиальное дыхание, ухудшение газообмена (дыхательный коэффициент ≤ 240), увеличение потребности в кислороде, увеличение зависимости от респиратора);
 - идентификация возбудителя инфекции по данным микробиологических исследований.
2. Время от начала госпитализации, в которое потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

3. Назначение эмпирической антибактериальной терапии от даты начала госпитализации, её дозировки и кратность введения (при наличии данных). Также были определены этиотропная терапия, дальнейшая антибактериальная терапия и дни коррекции терапии.
4. Было определено насколько соотносится коррекция антибактериальной терапии с данными микробиологических исследований.
5. Было проанализировано: были ли взяты образцы для микробиологического исследования у пациента до начала антибактериальной терапии.

Проведена клинико-эпидемиологическая оценка пациентов, включенных в анализ микробиологических исследований.

Фармакоэпидемиологическое исследование потребления АБП было проведено на основании данных фактического потребления АБП. Изучена структура и особенности врачебных назначений препаратов группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия», парентерального пути введения. Проведены частотный анализ, оценка потребления АБП с использованием рекомендованной ВОЗ АТС/DDD-методологии. Также были выделены сегменты потребления препаратов согласно методологии DU-90% (Drug Utilization – 90%, анализ потребления препаратов – 90%). Для расчетов показателей фактического потребления АБП были отобраны клинические случаи инфекции полирезистентными возбудителями за 2020 г. [65]

С помощью установленных ВОЗ DDD и полученных данных в ходе исследования были рассчитаны следующие показатели для оценки фактического потребления АБП по следующим формулам:

$DDDs = \text{количество потребленного препарата} / DDD$ (1),

$DDD/100 \text{ койко-дней} = DDDs \times 100 / \text{количество койко-дней}$ (2),

где DDDs – число установленных суточных доз за 1 год, DDD – поддерживающая суточная доза препарата при использовании его по основному показанию у взрослых согласно ВОЗ, количество койко-дней = количество коек \times индекс занятости койки \times количество дней в исследовании [66-69]. Индекс занятости койки

был рассчитан на основании общего количества коек в стационаре и официальных данных о средней длительности работы койки в стационаре в 2020 г. [69].

Проведено сравнительное фармакоэкономическое исследование применения антибактериальной терапии НП – анализ прямых медицинских затрат, ассоциированных с патогенами «ESKAPE», анализ «затраты-эффективность». Фармакоэкономическое исследование было осуществлено с позиции интересов государственной медицинской организации. Коэффициент затраты/эффективность был рассчитан по формуле $CER=(DC)/Ef$. Учитывались прямые медицинские затраты (DC), ассоциированные с патогенами группы «ESKAPE» - затраты на антибактериальную терапию, с учетом выбранного режима эмпирической антибактериальной терапии, а также затраты на микробиологические исследования за все время пребывания пациента в стационаре. Причем расчет стоимости антибактериальной терапии проводился на основании всех назначенных доз, включая нагрузочные дозы, максимальные, скорректированные дозировки, где они были применены. Эффективность терапии (Ef) была рассчитана как обратный показатель значений суррогатных точек в сумме, умноженный на 100%. В качестве критериев оценки эффективности были выбраны суррогатные точки – количество койко-дней, длительность пребывания в ОРИТ, необходимость коррекции антибактериальной терапии и твердые точки – исходы (выписка/смерть). Цены в исследовании учитывались аукционные, для соответствующей медицинской организации. Временной горизонт анализа затрат составил 3 года, соответственно, было применено дисконтирование по рекомендованной ставке 5% в год [9,27,66,67]. Данные были взяты из опубликованных завершённых аукционов по поставке лекарственных средств на официальном сайте Единой информационной системы в сфере закупок [62].

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью Microsoft Excel для Microsoft 365 MSO версия 2018 и программы STATISTICA 13.5. Для статистической обработки использовались методы непараметрической статистики. Для количественных признаков были рассчитаны средняя арифметическая, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, мода, при необходимости. В случае отсутствия нормального распределения значений использовались медиана и интерквартильный размах. Для определения достоверности различий использовали непарный t-критерий Стьюдента. Гипотеза о нормальном распределении данных была проверена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова [70].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты анализа отбора антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE»

В рамках исследования было отобрано десять АБП, разрешенных к применению на территории РФ после 2009 г., которые обладают клинической эффективностью на основании открытых опубликованных данных о завершённых исследованиях этих препаратов и исходя из их актуальных инструкций по применению (Таблица 4). Из перечисленных в Таблице 4 препаратов – только 4 были включены в ЖНВЛП на 2019 год: даптомицин, тигециклин, цефтаролина фосамил, и телаванцин [25]. Референтными при этом являются все, перечисленные в таблице препараты, за исключением последнего, выведенного на российский рынок в конце 2018 года – цефепим/сульбактам. Наибольшее количество референтных АБП было выведено на российский рынок одной из крупнейших в мире, американской фармацевтической компанией Pfizer, Inc., «Пфайзер» - пиперациллин/тазобактам, тигециклин, цефтаролина фосамил и цефтазидим/авибактам [24].

Зачастую регистрация ЛП в РФ отстает от темпов их выведения в систему обращения других стран. По анализу дат выхода перечисленных в Таблице 1 АБП на рынок США (т.е. АБП, одобренные FDA, агентством Министерства здравоохранения и социальных служб США), можно проследить отставание в одобрениях нашей страны по сравнению с США в среднем на 2-4 года, а в случае с даптомицином – на 6 лет. Также стоит отметить два АБП, которые не были одобрены в США, но, например, цефотаксим/сульбактам был одобрен в Китае и Индии. По комбинированному препарату цефепим/сульбактам пока информация в зарубежных источниках отсутствует [59].

Таблица 4 - АБП, активные в отношении патогенов группы «ESKAPE» и зарегистрированные в РФ после 2008 г.

№	МНН	Дата регистрации в США (FDA)	Дата регистрации в РФ	ТН	Активность в отношении патогенов ESKAPE	Показания к применению
1	Пиперациллин/тазобактам	30.09.2005	25.05.2009	Тазоцин®	<i>S.aureus</i> (только метициллин-чувствительные штаммы), <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i>	Инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, ИКМТ, кости и суставов, ИАИ, гинекологические инфекции, и др.
2	Даптомицин	15.09.2003	26.06.2009	Кубицин	Патогены, устойчивые к ванкомицину, метициллину (MRSA) и линезолиду; <i>E.faecium</i> и <i>S.aureus</i>	оИКМТ; Бактериemia, вызванная <i>S.aureus</i> и правосторонний инфекционный эндокардит
3	Тигециклин	15.06.2005	13.10.2009	Тигацил®	<i>S.aureus</i> (в т.ч. MRSA), у патогенов <i>K.pneumoniae</i> - возможна устойчивость	оИКМТ, внебольничная пневмония, оИАИ. Не применяется при госпитальной пневмонии, диабетической стопе
4	Цефтаролина фосамил	29.10.2010	20.11.2012	Зинфоро®	<i>S.aureus</i> (в т.ч. MRSA), <i>K.pneumoniae</i>	оИКМТ, внебольничная пневмония
5	Телаванцин	21.06.2013	18.06.2015	Вибатив®	<i>S.aureus</i> (в т.ч. MRSA), <i>E.faecium</i> (ванкомицин чувствит.)	оИКМТ, НП (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию)
6	Далбаванцин	23.05.2014	20.04.2017	Ксидалба	<i>S.aureus</i>	оИКМТ, бактериemia
7	Цефтазидим/авибактам	25.02.2015	15.05.2017	Завицефта	<i>K.pneumoniae</i> <i>E.cloacae</i> , <i>P.aeruginosa</i>	оИКМТ, осложненные инфекции мочевыводящих путей, ИАИ, госпитальная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную)
8	Цефотаксим/сульбактам	Не был одобрен FDA	20.11.2017	Кларуктам®	<i>Enterobacter ssp.</i> , <i>Staphylococcus ssp.</i> , <i>K.pneumoniae</i>	Инфекции ЦНС, мочевыводящих путей, нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, ИКМТ

Продолжение Таблицы 4

9	Цефтолозан/ тазобактам	19.12.2014	28.09.2018	Зербакса®	<i>P.aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>E.aerogenes</i>	Осложненные инфекции мочевыводящих путей, осложненные ИАИ
10	Цефепим/ сульбактам	Не был одобрен FDA	20.12.2018	Максиктам ®-АФ	<i>Staphylococcus ssp.</i> (включая штаммы, подуцирующие бета-лактамазы), <i>Enterobacter ssp. (E.</i> <i>cloacae</i> , <i>E.aerogenes)</i> , <i>K.pneumoniae</i> <i>P.aeru</i> <i>ginosa, A.baumannii</i>	Инфекции мочевыводящих путей, нижних дых. путей, ИКМТ, септицемия и др.
Примечание: оИАИ - осложненные интраабдоминальные инфекции; ИАИ - интраабдоминальные инфекции; НП - нозокомиальная пневмония; ЦНС – центральная нервная система; оИМКТ – осложненные инфекции кожи и мягких тканей; ИВЛ - вентиляционно-ассоциированная пневмония						

Анализ актуальных инструкций по применению показал, что наиболее часто встречающиеся, одобренные показание к применению среди отобранных для анализа АБП – это оИМКТ, интраабдоминальные инфекции, НП. Стоит отметить, что активность в отношении патогенов группы ESKAPE не всегда указана в инструкциях исчерпывающе, по причине неконтролируемости развития антибиотикорезистентности среди патогенов, а также различной её степени в зависимости от региона или даже отдельно взятых ЛПУ [24].

3.2. Результаты фармакоэпидемиологического анализа потребления антибактериальных препаратов в Российской Федерации Анатомо-терапевтической-химической группы J01

Лекарственные формы (ЛФ) группы J01 представлены следующими ЛФ – инъекционными, пероральными и немногочисленными суппозиториями (Рисунок 2). Соответственно пероральные формы ЛП J01 реализуются в большей части именно в коммерческом секторе фармацевтического рынка, инъекционные ЛФ – в

госпитальном сегменте. Инъекционные ЛФ группы J01 чаще всего предназначены для внутривенного, внутримышечного введения, для инфузий и реже для внутриполостного введения и др. Выпускаются инъекционные формы в виде порошков, лиофилизатов для приготовления концентрата для приготовления раствора для введения, в виде суспензий, в виде концентратов для приготовления раствора, в виде раствора. Пероральные АБП представлены в виде твердых лекарственных форм: таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы, и значительно реже встречающиеся суспензии для приема внутрь и таблетки диспергируемые.



Рисунок 2 – Лекарственные формы препаратов J01, реализованных в 2019 г. в коммерческом, госпитальном и льготном сегментах

Потребление в натуральном выражении АБП J01 в 2019 г. преобладали в виде инъекционных ЛФ, которых было реализовано около 173 млн упак., что эквивалентно 17,5 млрд руб. Однако в стоимостном выражении продажи пероральных ЛФ АБП J01 оказались значительно больше – около 30 млрд руб. за реализованные 134 млн упак. (Рисунок 3.2.1).

В течение последних 13 лет, с 2008 по 2020 гг., объем потребления АБП группы J01 колебался в пределах от 300 до 400 млн упаковок ежегодно. А в

стоимостном выражении у данной группы наблюдалась тенденция стабильного роста. Так в 2008 году АБП J01 объем потребления в натуральном выражении составил порядка 21 млрд руб., и по итогам 2019 года сумма составила 47 млрд рублей, среднегодовой темп роста данной группы составил 107% (Рисунок 3, Рисунок 4).



Рисунок 3 - Динамика потребления препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. в натуральном выражении



Рисунок 4 - Динамика потребления препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. в стоимостном выражении

В 2020 г. было зафиксировано значительное увеличение объемов потребления АБП, что является в большей степени следствием пандемии COVID-19 [70,71]. Но более детально рассматривать динамику потребления группы J01 в России стоит в разрезе трех секторов: госпитальном, льготном и коммерческом.

3.2.1. Госпитальный сектор группы J01: антибактериальных препаратов для системного назначения

С 2012 года у группы J «Противомикробные препараты для системного использования» в госпитальном секторе наблюдается положительная динамика, кроме того, данная группа является лидером госпитальных закупок на протяжении уже достаточно длительного промежутка времени [26]. Так и объемы финансирования госпитальных закупок препаратов группы J01 в стоимостном выражении с 2008 года значительно возросли. Можно выделить несколько фаз динамики потребления в стоимостном выражении. Первая фаза 2008–2012 гг. - устойчивый рост (+60% за 5 лет), с пиком роста в 2011 году (+21% к 2010) может быть связан с расширением государственных программ и ростом финансирования здравоохранения. Вторая фаза 2013–2016 гг. - волатильность и снижение, спад в 2013 (-7%) и резкое падение в 2016 (-15%), что вероятно обусловлено экономическим кризисом, оптимизацией государственных госпитальных закупок, а также удешевлением стоимости препаратов за счет большого количества вышедших воспроизведенных АБП [19]. Третья фаза 2017–2019 гг. – которая характеризуется небольшим ростом объемов потребления в 2017 г. (+10,8%) и в 2019 г. (+8%). И 2020 год – 28,47 млрд руб. (+82% к 2019 г.) было потрачено на госпитальные закупки препаратов АТХ-группы J01 из-за влияния пандемии COVID-19 (рост госпитализаций и спроса на антибактериальную терапию, значительное увеличение стоимости некоторых АБП). (Рисунок 5).

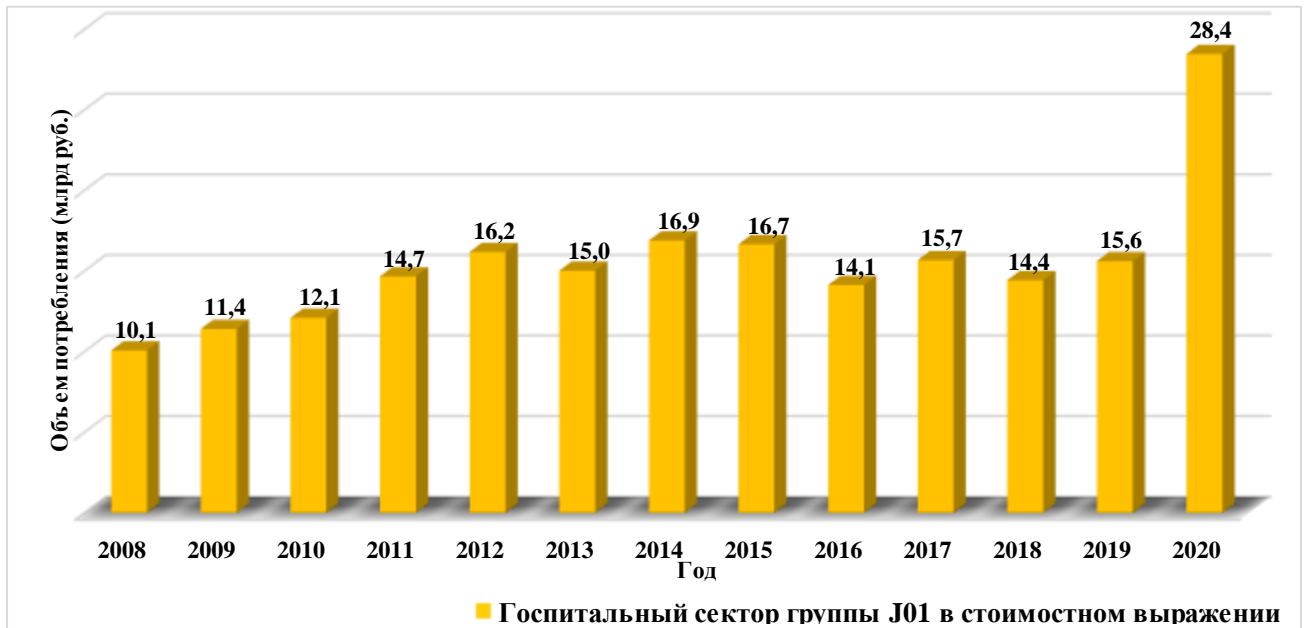


Рисунок 5 - Динамика потребления препаратов группы J01 в госпитальном секторе в стоимостном выражении

Что касается натурального объёма потребления ЛП АТХ-группы J01 за 2008-2020 гг. госпитального сектора имеет несколько другую динамику. В денежном эквиваленте с 2008 по 2011 сумма оптовых продаж росла, однако в натуральном выражении наблюдалась тенденция к снижению (Рисунок 5, Рисунок 6). При снижении объемов закупок в натуральном выражении (2013–2019) стоимость демонстрирует неустойчивый рост, что указывает на увеличение цен или переход на более дорогие препараты. В 2020 г. резкий рост стоимости (+82.4%) при умеренном росте объема (+11.9%) свидетельствует об изменении структуры закупаемых препаратов.



Рисунок 6 - Динамика потребления препаратов группы J01 в госпитальном секторе в стоимостном выражении

Несмотря на отрицательную динамику госпитального сектора ЛП группы J01 в натуральном выражении, государственное финансирование остается относительно постоянным, в пределах 14-16 млрд руб., и не становится меньше на протяжении последних девяти лет. Сложившаяся тенденция в бюджетном секторе ЛП J01 может быть следствием как повышения цен на АБП, так и перераспределения государственных средств по программам льготного лекарственного обеспечения.

Таким образом, группа J01 сохраняет лидерство в госпитальных закупках, однако ее динамика отражает чувствительность к макроэкономическим и эпидемиологическим вызовам. Рост стоимостных объемов при сокращении натуральных сигнализирует о стратегическом переходе на более дорогие или эффективные препараты, что требует оптимизации расходов и контроля за антимикробной резистентностью.

3.2.2. Льготное лекарственное обеспечение J01: антибактериальных препаратов для системного назначения

На долю льготного сектора по программе дополнительного льготного обеспечения (ДЛО) АБП группы, обычно приходится менее 1%, причем данная тенденция была неизменна довольно длительный промежуток времени, в основном небольшой процент обусловлен тем, что препараты группы J01 реализуются через розничный и госпитальный сегменты (Рисунок 7). Однако в 2013 году доля льготного сектора совместно ДЛО и РЛО (регионального льготного обеспечения) возросла значительно. Так с 2013 г. доля льготного сектора в деньгах выросла с 1,4% до 3,7% за 2019 г. (с 489 млн руб. в 2013 г. до 1,7 млрд руб. в 2019 г.). В 2008 году на долю ДЛО приходилось всего 0,73% (155 млн руб.) от общего количества продаж АБП группы J01. Быстрые темпы роста льготного сектора АБП группы J01 в стоимостном выражении с 2013 г. по 2020 г. свидетельствует о значительном увеличении государственного финансирования льготных программ, как на федеральном, так и на региональном уровнях (Рисунок 7).

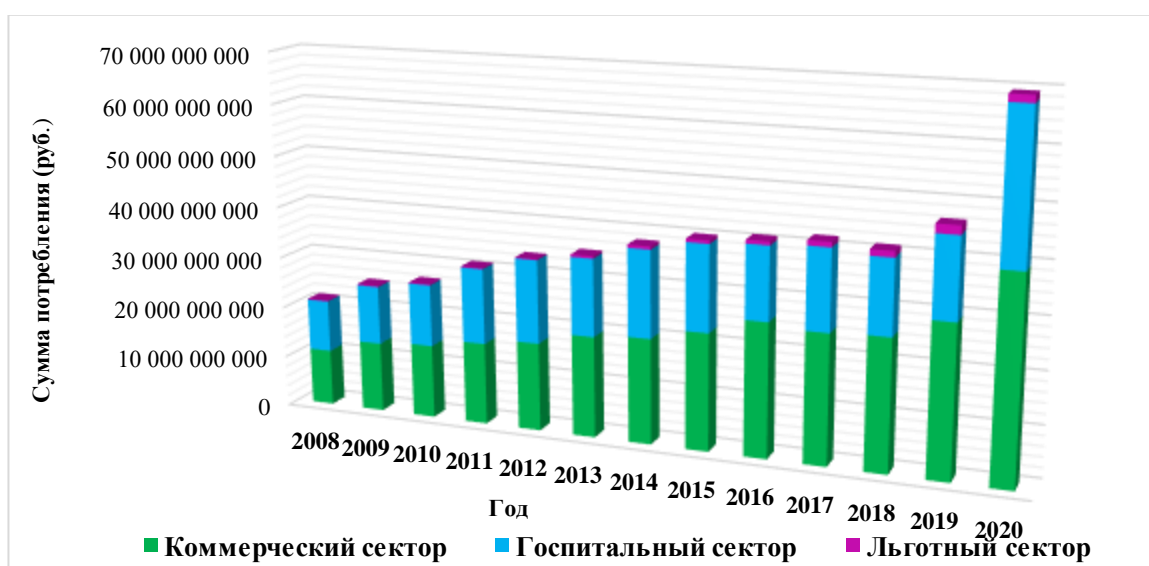


Рисунок 7 - Динамика потребления группы J01 за 2008-2020 гг. коммерческого, госпитального и льготного секторов в стоимостном выражении

При рассмотрении объемов реализации АБП J01 через сегмент льготного лекарственного обеспечения можно увидеть резко отрицательную динамику на протяжении пяти лет с 2008 по 2012 гг., при относительно небольших колебаниях потраченных льготных средств за выделенный период (Рисунок 8, Рисунок 9).

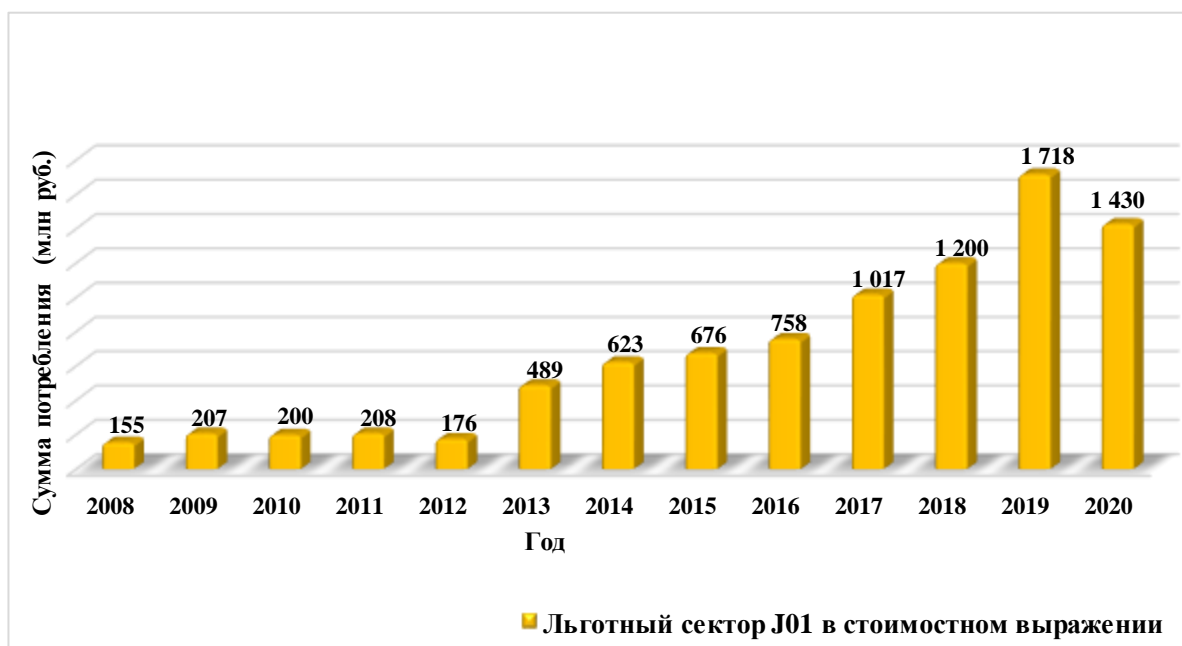


Рисунок 8 - Динамика льготного сектора ЛП группы J01 за 2008-2020 гг. льготного сектора в стоимостном выражении

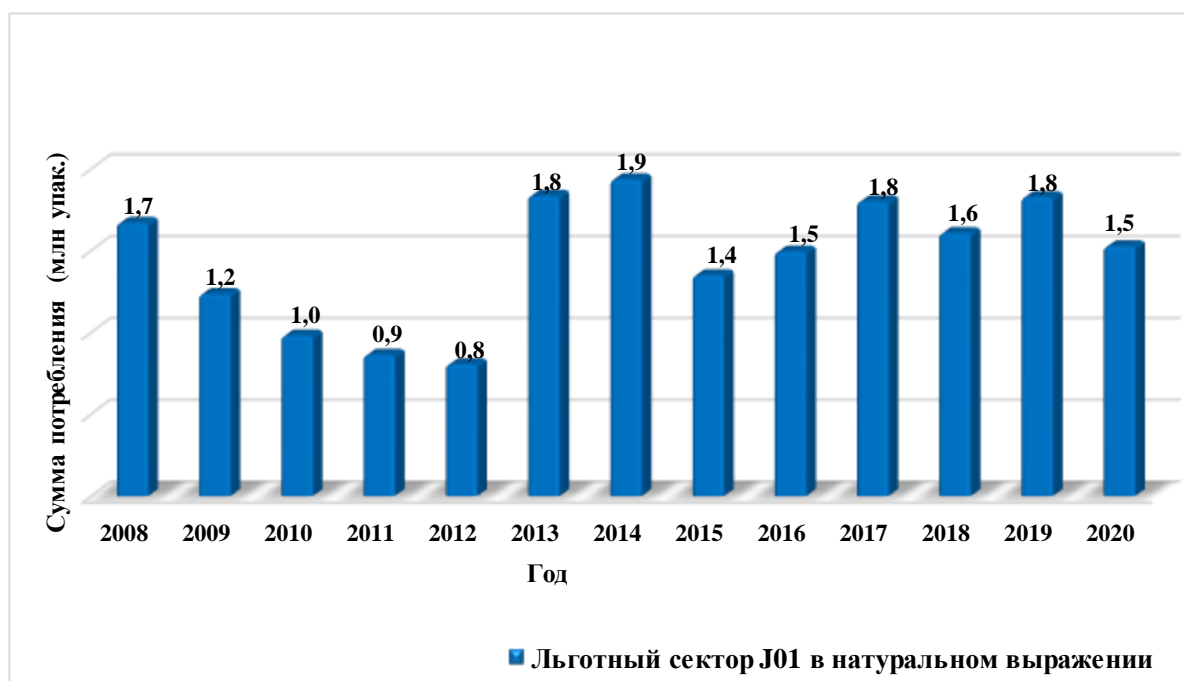


Рисунок 9 - Динамика льготного сектора ЛП группы J01 за 2008-2020 гг. льготного сектора в натуральном выражении

Резкий скачок средств, затраченных на закупки в рамках системы льготного лекарственного обеспечения, в 2013 году, дальнейший рост затрат на льготу и значительное увеличение объемов в упаковках свидетельствуют о развивающейся системе льготного лекарственного обеспечения АБП J01 в РФ.

3.2.3. Коммерческий сектор J01: антибактериальных препаратов для системного назначения

Коммерческий сегмент занимает существенную долю фармацевтического рынка. Так и группа J01 реализуется в большей части именно в коммерческом секторе рынка. Проанализировав данные за последние 12 лет, можно с уверенностью сделать выводы о преобладании продаж группы ЛП J01 именно в коммерческом сегменте – реализация через аптечные организации (Рисунок 10). Коммерческий сектор АТХ-группы J01 с 2008 года имел стабильную тенденцию роста в стоимостном выражении. Среднегодовой темп роста данной группы в промежутке с 2008 по 2012 гг. составил 109%.



Рисунок 10 - Динамика потребления препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. коммерческого сектора в стоимостном выражении

Динамика в натуральном выражении ЛП группы J01 за 2008-2019 гг. коммерческого сектора имела несколько другую картину: наибольших объем реализации пришелся на 2009 год – порядка 217 млн упак. Далее можно было наблюдать некоторые колебания объемов реализации, с тенденцией к снижению. Итоги 2018 и 2019 гг. оказались на отметке в 177 млн упак. (Рисунок 11).



Рисунок 11 - Динамика потребления препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. коммерческого сектора в натуральном выражении

Несмотря на отрицательную динамику за последние несколько лет в коммерческом секторе J01 в натуральном выражении, по итогам продаж в денежном выражении данная группа выросла значительно до 234,2 млн упак. потребления в 2020 г. (Рисунок 10, Рисунок 11).

3.2.4. Воспроизведённые и референтные препараты группы J01: антибактериальных препаратов для системного назначения

При сравнении натуральных объемов продаж препаратов группы J01 референтных и воспроизведенных ЛП группы J01 бюджетного сектора системы обращения ЛС за 2008-2020 гг. можно сделать вывод об абсолютном преобладании воспроизведенных АБП. Закупки референтных АБП производятся значительно реже ЛПУ. Так в 2008 году объем закупок воспроизведенных ЛП группы J01 составлял 162 млн упак., референтных ЛП - около 9 млн упак., а в 2012 году воспроизведенных препаратов было закуплено более 175 млн упак. против 7 млн упак. референтных ЛП группы J01 (Рисунок 12).

Данная тенденция сохраняется и на текущий момент, но, примечателен тот факт, что закупки как воспроизведенных, так и референтных АБП с 2012 года имели тренд к снижению, и по итогам 2020 года составили около 133 млн упак. воспроизведенных и около 4 млн упак. референтных ЛП J01 (Рисунок 12).

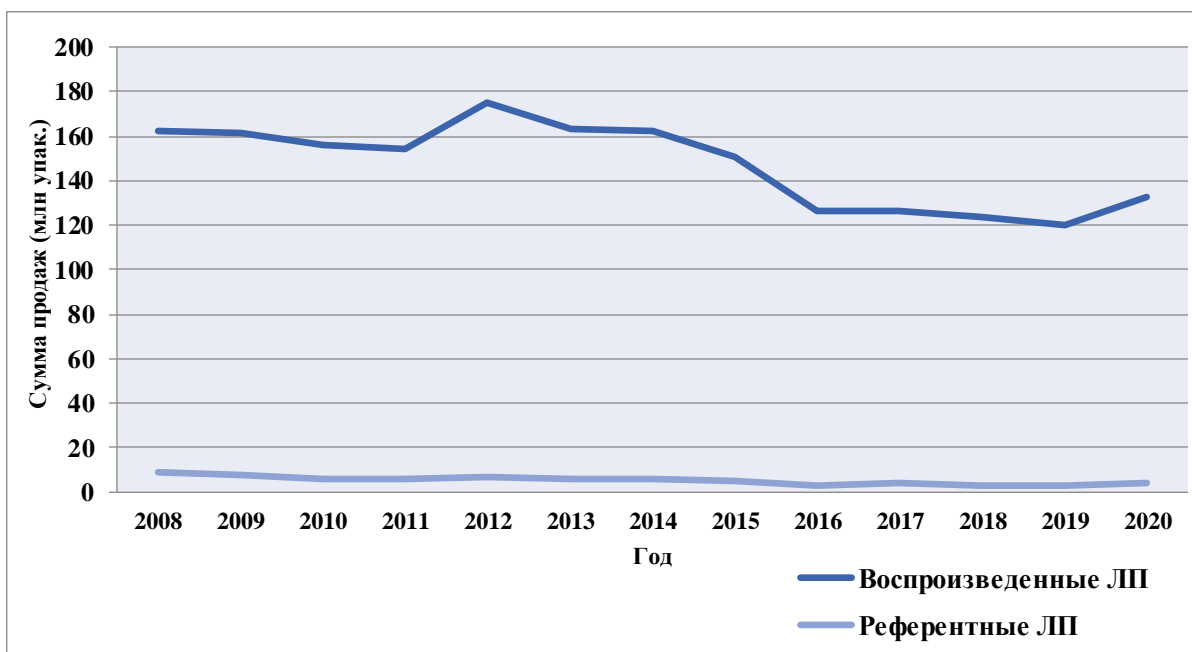


Рисунок 12 - Сравнение динамики потребления референтных и воспроизведенных препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. госпитального сектора в натуральном выражении

Также стоит отметить, что на протяжении 12 последних лет более 90% воспроизведенных препаратов, закупаемых ЛПУ, входят в список ЖНВЛП, и более того, с каждым годом число закупок препаратов J01, не входящих в ЖНВЛП, значительно снижается. Относительно референтных ЛП J01 можно наблюдать колебания соотношений госпитальных закупок между ЛП, входящих и не входящих в ЖНВЛП, на протяжении всего анализируемого периода, но при этом преобладающий процент всегда остается у 47 АБП J01, входящих в список [25].

Сравнивая динамику оптовых продаж референтных и воспроизведенных ЛП группы J01 за 2008-2020 гг. в госпитальном секторе в денежном эквиваленте можно увидеть несколько другую тенденцию, отличную от таковой в упаковках. На долю референтных препаратов в рублях приходится значительное количество государственных средств, потраченных на закупку ЛП J01. На протяжении первых пяти лет анализируемого периода референтных препаратов закупалось около 40%, 60% средств, соответственно, уходило на закупку воспроизведенных. Далее, с 2013 г. можно наблюдать постепенное снижение затрат на закупку референтных ЛП, на долю которых в 2019 г. пришлось 21% от всей суммы потраченных средств на

закупку ЛП J01 в бюджетном секторе. Так по итогам 2019 года на госпитальные закупки референтных препаратов государством было потрачено около 3,3 млрд руб. Соответственно, доля в денежном эквиваленте закупок воспроизведенных препаратов группы J01 постепенно возросла с 63% до 79% за анализируемый период и составила более 12 млрд руб. в 2019 году. Безусловно, стоит отметить, что в госпитальных закупках АБП J01 на протяжении последних 12 лет воспроизведенные препараты неизменно преобладают над числом референтных, однако доля потраченных средств в денежном выражении на референтные препараты снижалась постепенно, и на конец 2019 года составляет значительную пятую часть потраченных средств для нужд ЛПУ (Рисунок 12, Рисунок 13).

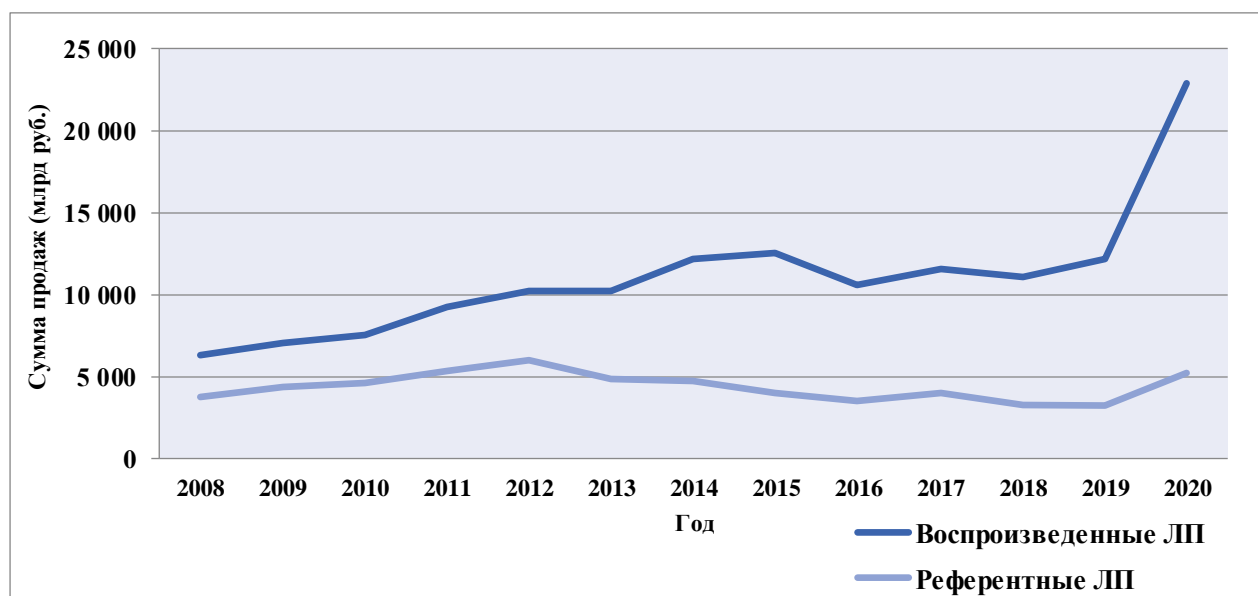


Рисунок 13 - Сравнение динамики потребления референтных и воспроизведенных препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. госпитального сектора в стоимостном выражении

Таким образом, увеличение денежной доли воспроизведенных АБП J01 в закупках госпитального сектора можно связать с увеличением объема воспроизведенных АБП и их цены на рынке с течением времени; отрицательная динамика в упаковках как воспроизведенных АБП, так и референтных, объясняется отчасти динамично развивающейся системой льготного обеспечения на

протяжении последних нескольких лет, и значительная часть препаратов закупается ЛПУ через льготу.

3.3. Результаты фармакоэпидемиологического анализа антибактериальных препаратов, активных в отношении патогенов группы «ESKAPE»

Анализ госпитального потребления антибактериальных препаратов активных против патогенов группы ESKAPE

При сравнении госпитальных закупок ЛП группы J01 и ЛП, активных против патогенов группы ESKAPE за период с 2008 по 2020 г. в стоимостном выражении можно увидеть, что выделенная для анализа группа новых препаратов составляет небольшую часть от общего числа госпитальных закупок АБП группы J01. Однако, за последние 13 лет мы можем наблюдать стабильный рост спроса на новые препараты этой группы в госпитальном сегменте системы обращения лекарственных средств (Рисунок 14). Доля закупок ЛП, активных против патогенов группы ESKAPE, росла с каждым годом – так в 2009 г. начали закупать пиперациллин/тазобактам, но в небольшом количестве – всего 474 упак., а с 2010 г. данного препарата государством было закуплено более 44 тыс. упак., и также за счет появления на российском рынке даптомицина и тигециклина, доля выбранной группы АБП составила около 1% от всех государственных закупок ЛП J01 в 2010 г. В 2019 году сумма закупок ЛП, активных против ESKAPE, в денежном выражении составила уже около 1,5 млрд руб., в то время как на общее количество госпитальных закупок ЛП J01 пришлось порядка 15,6 млрд руб. Таким образом, на долю выбранной для анализа группы АБП в 2019 г. пришлось уже около 9% государственных средств, а в 2020 году – 16% потраченных на закупку ЛП J01 (Рисунок 14).

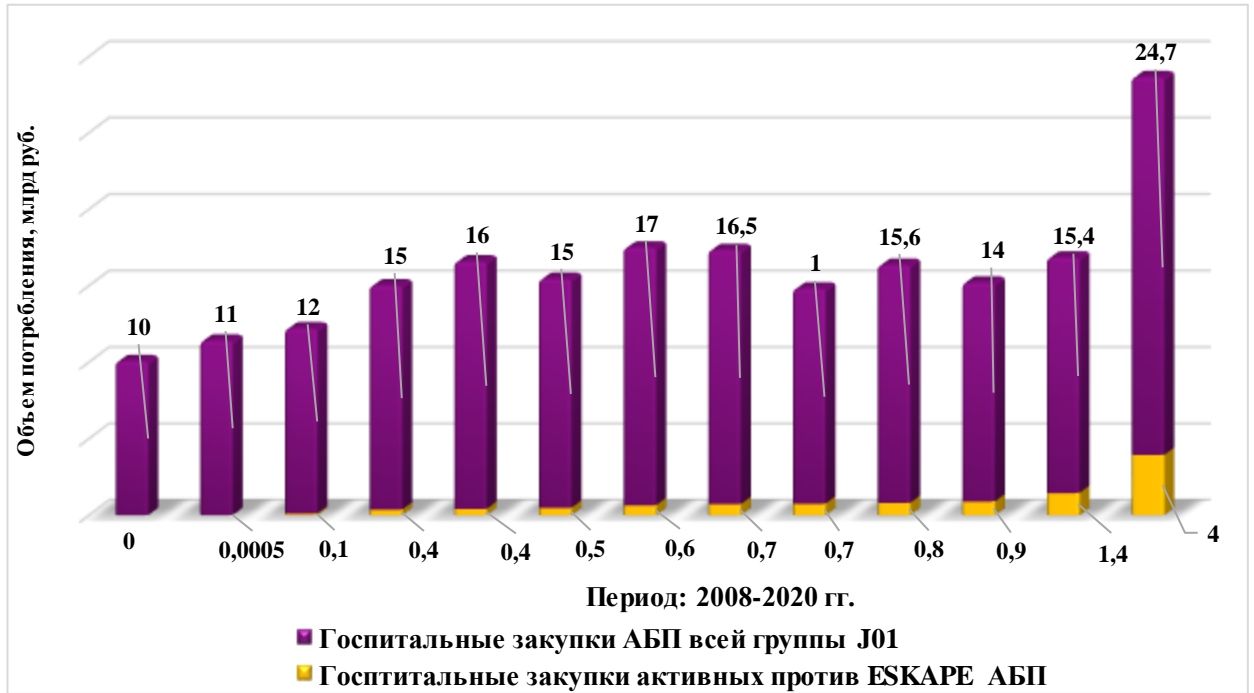


Рисунок 14 - Сравнение динамики госпитальных закупок препаратов группы J01 и ЛП, активных против ESKAPE, в стоимостном выражении

Закупки анализируемых, новых препаратов, активных против патогенов группы ESKAPE, начиная с 2009 года (в 2008 году сумма оптовых продаж выделенных препаратов была равна нулю) продемонстрировали ежегодный прирост, без каких-либо колебаний. Среди выделенных для анализа АБП, за временной период с 2009 по 2020 год, среднегодовой темп прироста госпитальных продаж составил 122 %. Этот показатель говорит нам о том, что рынок выделенных препаратов активно развивается и суммы закупок бюджетного сектора в денежном выражении растут (Рисунок 14).

Розничный коммерческий сегмент АБП, активных против ESKAPE

Коммерческий сектор отобранных для анализа препаратов отличается незначительными объемами потребления. Так, некоторые препараты, а именно цефотаксим/сульбактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам и далбаванцин совсем не были реализованы вне бюджетного сектора за последние 12 лет. Для остальных препаратов стоит отметить, что лишь с 2010 года можно увидеть развитие коммерческого сектора для пиперациллина/тазобактама, даптомицина и тигециклина, причем в натуральном выражении на их долю за 2010

год пришлось всего 690 упак. Объем потребления препаратов, активных против патогенов группы ESKAPE, в рамках розничного сегмента системы обращения лекарственных средств не может быть значительным ввиду того, что данные препараты реализуются прежде всего в бюджетном секторе.

Льготное лекарственное обеспечение АБП, активных против ESKAPE

Из десяти отобранных, новых АБП только пять препаратов были реализованы посредством льготного лекарственного обеспечения – цефтаролина фосамил, цефтазидим/авибактам, даптомицин, пиперациллина/тазобактам и тигециклин, все АБП - референтные. Кроме того, льготное обеспечение этими АБП началось лишь с 2012 года. За прошедшие несколько лет, максимальный объем реализации через льготу оказался в 2019 г. - 5217 упак., что эквивалентно порядка 72 млн руб, а в 2020 г. – всего 3660 упак., эквивалентных 134 млн руб. А по сравнению с 2018, в котором объем реализации пяти новых АБП через льготу составлял 1757 упак., на которые было потрачено всего около 8 млн руб., значительный рост льготы в 2019 г. и 2020 г. становится очевидным. Стоит отметить, что причиной существенного роста стал препарат цефтазидим/авибактам (Завицефта, держатель РУ - Прайзер Инк), на льготные закупки которого пришлось 129 млн руб. (за 15 870 упак.), что составило 96% от всех льготных расходов в 2020 г [24].

Соотношение референтных и воспроизведённых препаратов, активных против ESKAPE

Изучая соотношение референтных и воспроизведённых препаратов группы J01 за 2008-2020 гг. бюджетного сектора, можно сделать вывод об абсолютном преобладании воспроизведенных (Рисунок 15). Однако для анализируемых препаратов, активных против патогенов группы ESKAPE, данное соотношение имеет несколько другую картину (Рисунок 16).

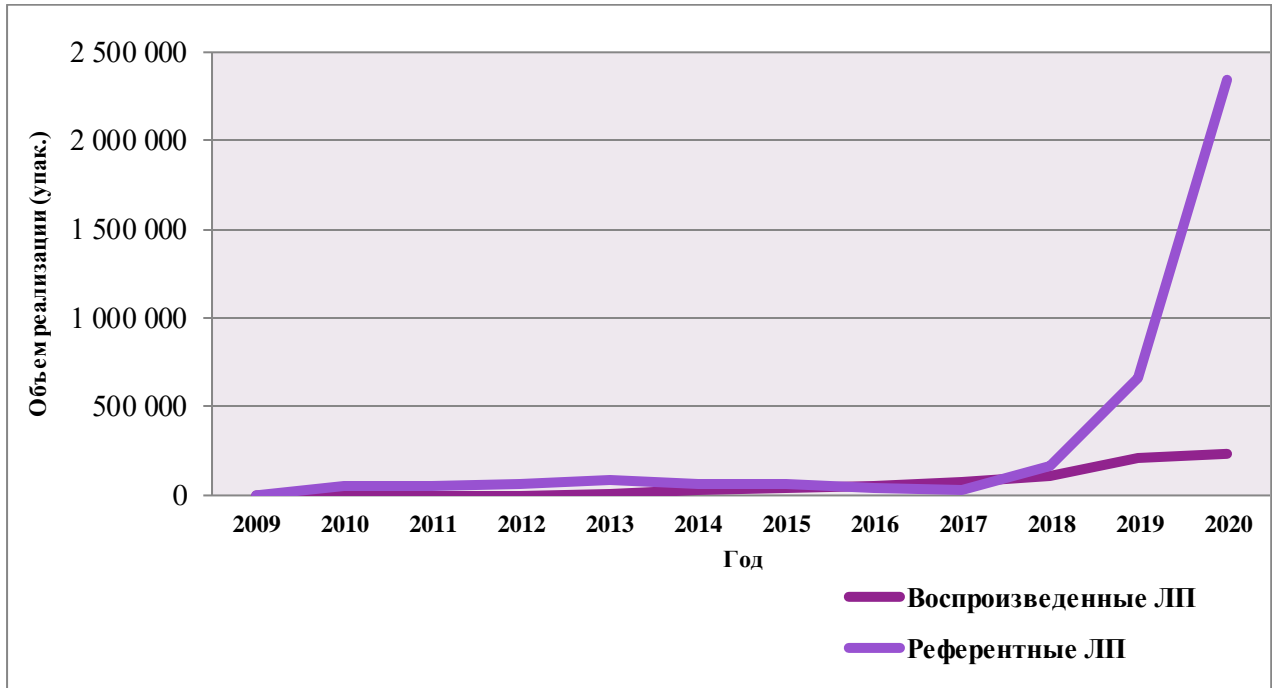


Рисунок 15 - Объем реализации референтных и воспроизведенных АБП, активных против ESKAPE, за 2009-2019 гг. госпитального сектора в натуральном выражении

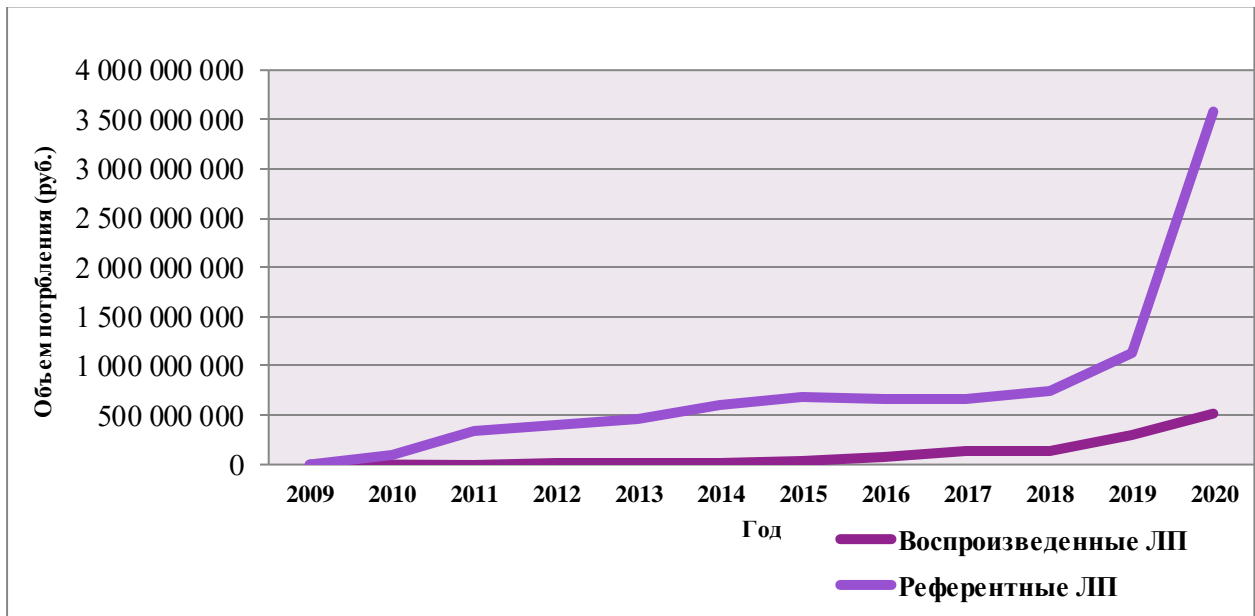


Рисунок 16 - Объем реализации референтных и воспроизведенных АБП, активных против ESKAPE, за 2009-2019 гг. госпитального сектора в стоимостном выражении

С 2011 года появились воспроизведенные препараты пиперациллина/тазобактама. Воспроизведенные препараты пиперациллина/тазобактама представлены на фармацевтическом рынке компаниями «Алвис» (Россия), «Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ» (Германия), «Эльфа» (Россия), выпускающими пиперациллина/тазобактам под ТН аналогичными МНН, и также компаниями «ФОРТБЮН МЕД» (Россия), выпускающей препарат под ТН «Сантаз», «Джодас Экспоим Пвт. Лтд.» (Индия), выпускающей препарат под ТН «Тациллин Дж», и компанией «Алкем Лабораториз Лтд» (Индия) [24].

Воспроизведенные препараты тигециклина появились на российском рынке лишь в 2018 году. Сначала был зарегистрирован препарат «Тигециклин Дж», «Джодас Экспоим Пвт. Лтд.» (Индия) в апреле 2018 года, а спустя несколько месяцев был выведен на российский рынок второй воспроизведенный препарат тигециклина под одноименным ТН «Тигециклин», компанией «Фармасинтез» (Россия). Объем продаж за 2018 г. в госпитальном секторе воспроизведенных препаратов тигециклина составил всего 15 833 упак., в то время как общий объем продаж воспроизведенных препаратов составил 109 708 упак. Таким образом, кривая воспроизведенных препаратов на рисунке 5 главным образом отражает колебания объемов потребления воспроизведенных препаратов пиперациллина/тазобактама. Стоит также отметить, что с 2016 по 2017 гг. продажи воспроизведенного пиперациллина/тазобактама в натуральном выражении превышали общую сумму продаж референтных АБП, активных против ESKAPE, значительно. Так в 2016 году воспроизведенного пиперациллина/тазобактама было продано 52 208 упак., а сумма продаж референтных АБП составила 39 757 упак. В 2017 году сумма оптовых продаж одного воспроизведенного препарата превысила в два раза (70 602 упак.) количество продаж всех референтных АБП, активных против ESKAPE (34 748 упак.). С 2009 по 2017 год пиперациллин/тазобактам, на протяжении практически всего анализируемого

периода, занимает первое место по числу потребления в упаковках, среди референтных и воспроизведенных препаратах (Рисунок 16).

Тенденция роста затрат государственных средств на новые, недавно вышедшие на рынок АБП, значительное увеличение их объема в упаковках как референтных, так и воспроизведенных, свидетельствует о ежегодном пересмотре планов ЛПУ по государственным закупкам и перераспределении выделенных средств в пользу новых АБП, активных против ESKAPE.

Анализ потребления АБП для системного назначения, активных против патогенов группы «ESKAPE», в ЦФО

В каждом федеральном округе государственные закупки препаратов значительно различаются. За отобранный период времени с 2009 по 2020 гг. в ЦФО были осуществлены закупки всех интересующих нас АБП, активных против ESKAPE (Рисунок 3.3.1.4). Единственным закупленным АБП в 2009 году стал пиперациллин/тазобактам, на общую сумму порядка 500 тыс.руб. Далее с 2010 года начали закупать уже даптомицин и тигециклин. В стоимостном выражении лидером госзакупок в ЦФО можно назвать тигециклин, который за 12 лет был закуплен в общей сложности на 1,2 млрд руб. Однако, в упаковках тигециклина было закуплено за все время всего 166 тыс. упак., в то время как одного вышедшего на рынок РФ лишь в конце 2018 г. цефотаксима/сульбактама в 2019 и в 2020 году больничные организации ЦФО закупили более 223 и 326 тыс. упак. соответственно (Рисунок 17). Общий объем реализации АБП для системного назначения, активных против патогенов группы «ESKAPE», в ЦФО в 2020 году составил 1,1 млрд руб. в стоимостном выражении, что эквивалентно 724 тыс. упак. (Рисунок 17).

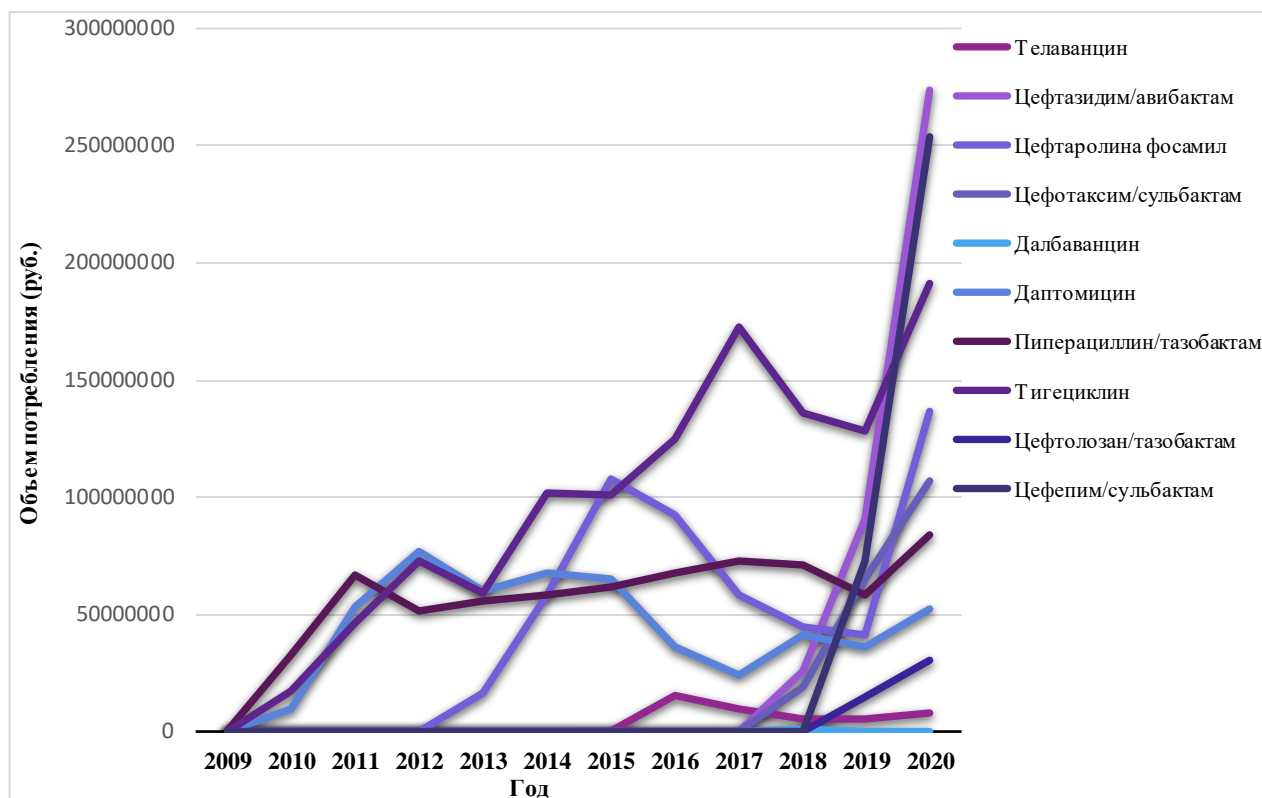


Рисунок 17 - Динамика объема потребления ЦФО АБП, активных против ESKAPE, в стоимостном выражении

Обращает на себя внимание препарат далбаванцин, впервые зарегистрированный в РФ 20.04.2017, ведь в России, в ЦФО его закупили лишь единожды в 2018 г. и всего в объеме 30 упаковок, а средняя цена за упаковку далбаванцина составила около 33 772 руб. (Рисунок 17, Рисунок 18).

Самые значительные финансовые затраты пришлись на цефепим/сульбактам и цефтазидим/авибактам в 2020 году и составили 253,8 млн руб. и 273,7 млн руб. (и составили порядка 50% потребления в стоимостном выражении за 2020 г.).

Снижение потребления было отмечено для АБП даптомицина: в 2012 г. объем потребления составил 17 132 упак., а в 2020 году произошло снижение до 8 722 (2020).

Рост спроса на АБП зафиксирован для следующих препаратов в анализируемый период времени: пиперациллин/тазобактам - объем потребления увеличился с 474 в 2009 г. до 58 210 упак. 2020 г.; тигециклин - рост с 600 упаковок до 80 680 в 2020 г.; цефтазидим/авибактам - появился в 2018 г. (311 упаковок), к

2020 г. вырос до 3 303 упак. Цефтолозан/тазобактам и цефепим/сульбактам были выведены на российский фармацевтический рынок в 2019 г., а к 2020 г. их потребление выросло в 3–5 раз. Абсолютным лидером в 2018–2020 гг., опережая даже массово реализуемые препараты, пиперациллин/тазобактам и тигециклин, стал новый препарат цефотаксим/сульбактам - в 2020 г. на его долю приходилось около 35% от общего объема упаковок по всем анализируемым препаратам (без учета данных за 2009–2017 гг., где он еще отсутствовал).

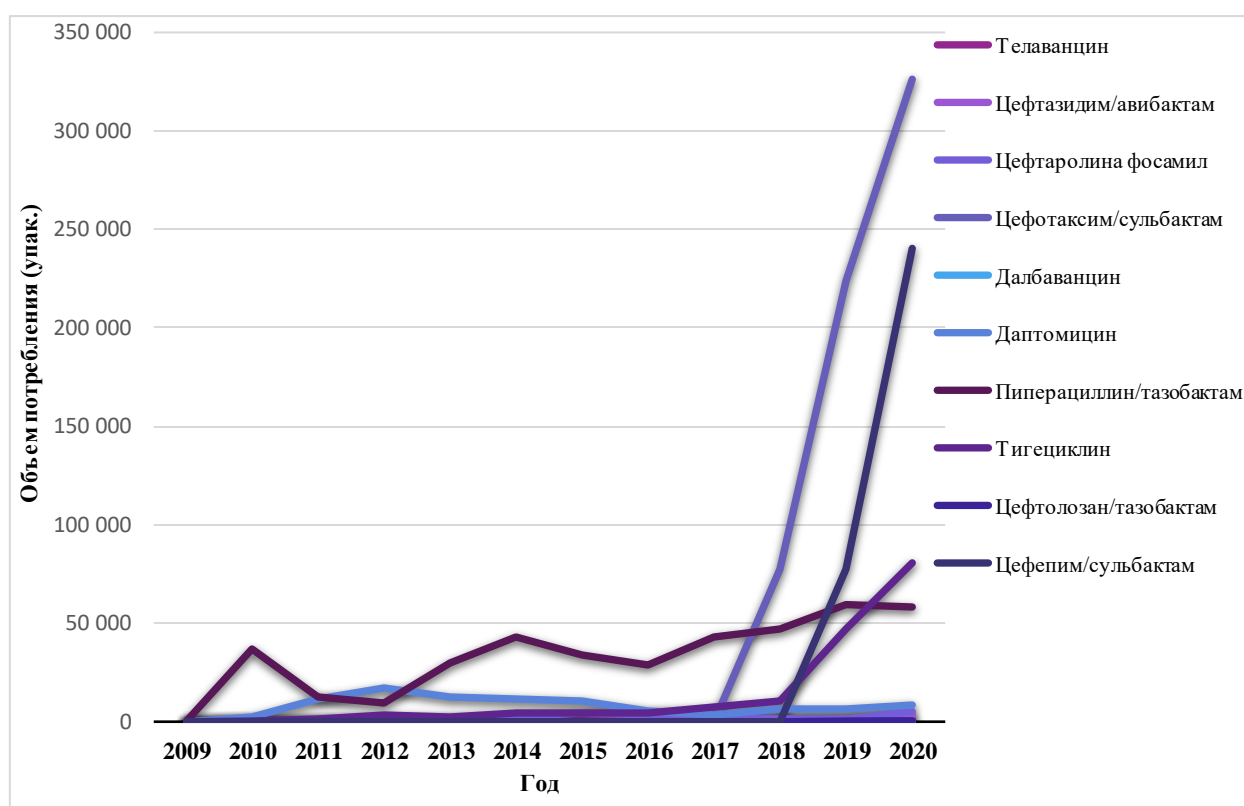


Рисунок 18 - Динамика объема потребления ЦФО АБП, активных против ESKAPE, в натуральном выражении

Несмотря на лидерство по упаковкам, стоимость препарата цефотаксим/сульбактам относительно низкая: в 2018 г. стоимость одной упаковки составила 250 руб., в 2020 г. - 328 руб. Т.е. Стоимость упаковки в 3–10 раз ниже, чем у новых комбинированных антибиотиков. Например, стоимость за одну упаковку нового АБП цефтазидим/авибактам составила 83 тыс. руб. в 2020 г. Таким образом, низкая стоимость и эффективность против резистентных инфекций может

объяснять массовое применение нового АБП цефотаксим/сульбактам в стационарах страны.

Безусловно, закупка импортных оригинальных препаратов ассоциирована с большими затратами бюджетных средств, а новые российские АБП отличаются относительно невысокой ценой за упаковку. Для госпитального сектора системы обращения лекарственных средств подобное распределение является своего рода нормой – закупка большого объема упаковок дешевых препаратов и меньшего объема дорогих препаратов [71]. Кроме того, данное распределение свидетельствует также о действенности программы импортозамещения в РФ, Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года [72].

При сравнении госпитальных закупок в г. Москве и в целом в ЦФО стоит отметить, что московскими больничными организациями закупается порядка 80% анализируемых АБП и лишь 20% в среднем остается на другие города ЦФО. Очевидно, что из-за большей концентрации больничных организаций в Москве потребность в АБП увеличивается многократно, как и государственное финансирование закупок АБП.

Установлено, что дорогие препараты занимают малую долю в упаковках, но доминируют в стоимостном выражении потребления. За анализируемый период времени зафиксировано, что активное внедрение комбинированных препаратов (с ингибиторами бета-лактамаз) произошло с целью преодоления резистентности. Таким образом, структура потребления антибиотиков в ЦФО РФ смещается в сторону дорогостоящих комбинированных препаратов, что отражает глобальные тренды в борьбе с антимикробной резистентностью.

Анализ потребления АБП для системного назначения, активных против ESKAPE, в СЗФО

Государственные закупки АБП для системного назначения, активных против возбудителей группы «ESKAPE», в СЗФО в 2009 г. не производились. В 2010 г. были закуплены даптомицин, пиперациллин/тазобактам и тигециклин. Общий

объем потребления препаратов за весь анализируемый период в СЗФО в стоимостном выражении составил 1,1 млрд руб. что эквивалентно 282 тыс.упак., что практически в 4 раза меньше, чем в ЦФО.

В стоимостном выражении лидером госзакупок в СЗФО, также как и в ЦФО, оказался тигециклин, который был закуплен в общей сложности на 540 млн руб., что эквивалентно 73 тыс.упак. Около 50% бюджетных средств было израсходовано на тигециклин в анализируемый период времени (Рисунок 19, Рисунок 20). Госзакупка тигециклина в таких значительных количествах обусловлена его широким спектром действия против грамотрицательной флоры, обладающей в том числе множественной лекарственной устойчивостью [73].

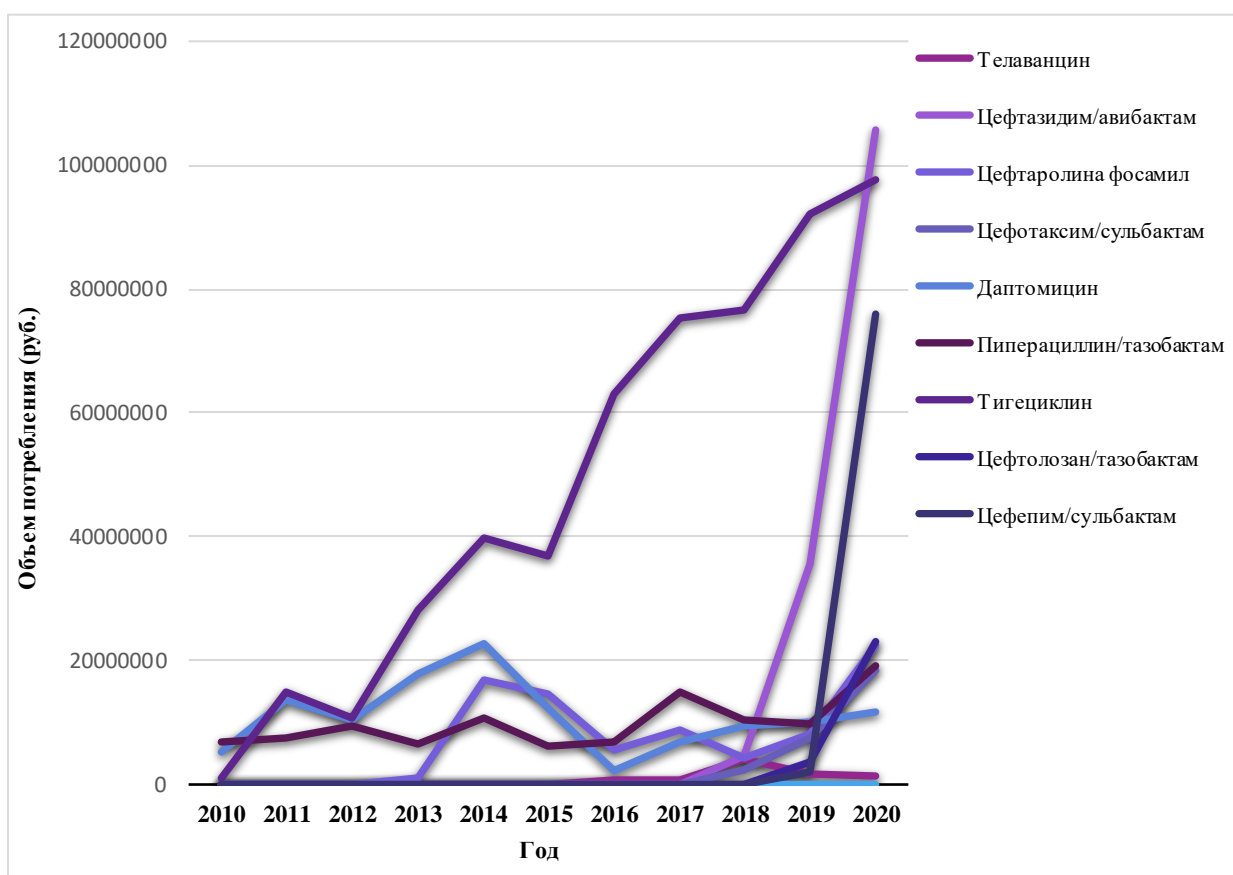


Рисунок 19 - Динамика объема потребления СЗФО АБП, активных против ESKAPE, в стоимостном выражении

Несмотря на меньшие объёмы потребления, в СЗФО выявлены более высокие удельные затраты на отдельные препараты. Например, средняя цена за упаковку тигециклина в СЗФО (3 327 руб.) на 40.4% превышает таковую в ЦФО (2 369 руб.). Для цефтазидима/авибактама разница составила 1.1% (83 700 руб. против 82 800 руб.).

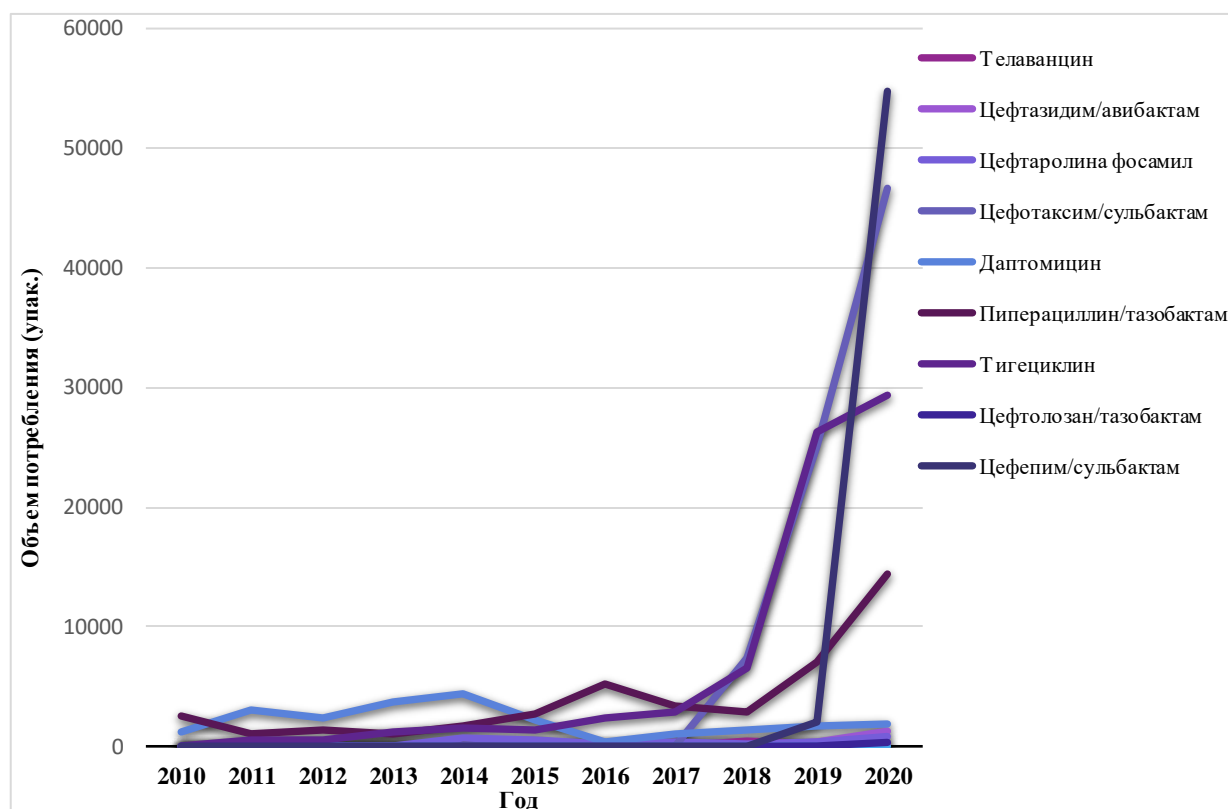


Рисунок 20 - Динамика объема потребления СЗФО АБП, активных против ESKAPE, в натуральном выражении

СЗФО характеризуется более медленными темпами внедрения новых комбинированных антибиотиков. Например, потребление цефтазидима/авибактама в СЗФО в 2020 г. составило 1 263 упак., что в 2.6 раза ниже, чем в ЦФО (3 303 упак.). Аналогичная тенденция наблюдается для цефтолозана/тазобактама (СЗФО: 329 упак. ЦФО: 501 упак.). Это может быть связано с различиями в региональных клинических протоколах, доступности финансирования и локальными особенностями резистентности микроорганизмов.

Динамика объемов потребления препарата пиперациллин/тазобактам

Пиперациллин/тазобактам – комбинированный АБП, впервые выведенный на рынок РФ в 2009 году под ТН Тазоцин® компанией Пфайзер Инк, США [24]. На Рисунке 3.4.1.8 можно увидеть динамику объемов потребления препарата пиперациллина/тазобактама (инъекционные ЛФ) в РФ с 2009 по 2020 гг. В 2009 г. объем потребления составил всего 474 упак., но в 2010-2011 году закупки этого препарата значительно выросли. С 2012 года по 2015 гг. сумма закупок несколько снижалась, но уже с 2016 года закупки увеличились. По итогам 2018 года объемы госпитальных закупок пиперациллина/тазобактама составили 135 млн руб. и 97 650 упак. в натуральном выражении (Рисунок 21).

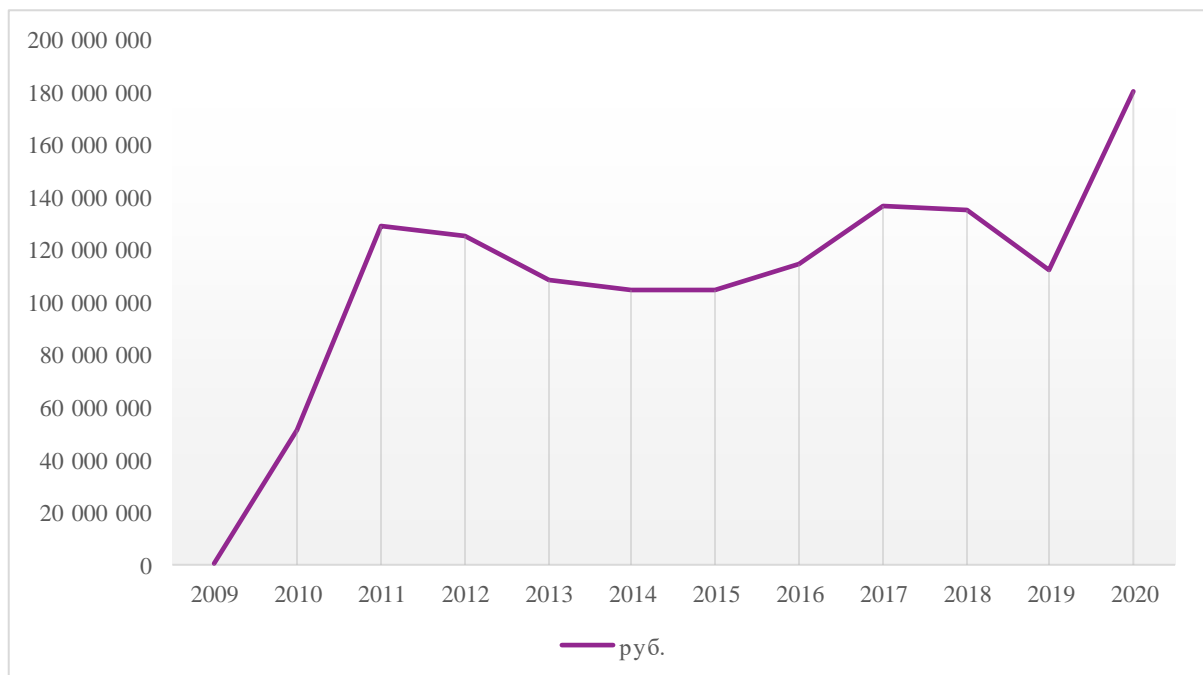


Рисунок 21 - Динамика объемов потребления пиперациллина/тазобактама в стоимостном выражении

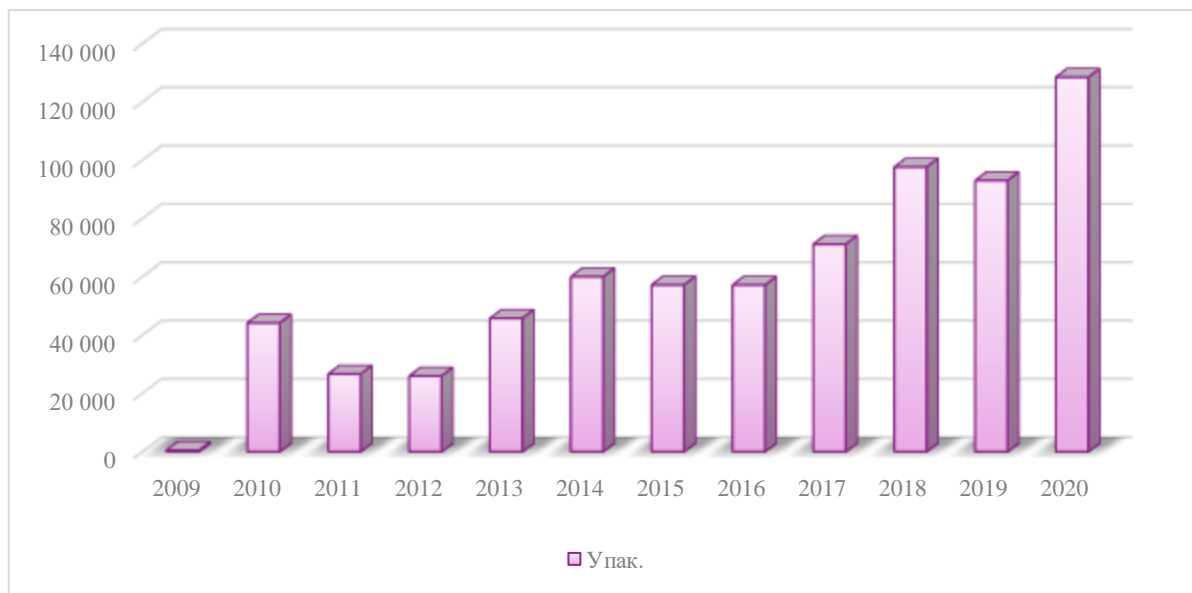


Рисунок 22 - Динамика объемов потребления пиперациллина/тазобактама в натуральном выражении

Динамика потребления препарата пиперациллин/тазобактам в РФ в период 2009–2020 гг. в натуральном и стоимостном выражении демонстрирует неоднородную траекторию, обусловленную комплексом клинико-эпидемиологических, экономических и регуляторных факторов. В натуральном выражении начальный этап (2009–2010 гг.) характеризуется экспоненциальным ростом объемов потребления — с 474 до 44 166 упаковок, что связано с активным внедрением препарата в клиническую практику. Последующее сокращение на 39.7% к 2012 г. (25 954 упак.) отражает возможную конкуренцию с альтернативными антибактериальными средствами или коррекцию закупочной политики. Восстановление потребления к 2014 г. (60 тыс.упак.) и его стабилизация в 2015–2019 гг. (57 154–97 650 упаковок) коррелируют с адаптацией препарата в рутинной практике, тогда как рекордный рост в 2020 г. (128 516 упаковок, +38.2% к 2019 г.) свидетельствует о его востребованности в клинической практике, включение препарата в программу СКАТ, 2018 [5].

В стоимостном выражении наблюдаются разнонаправленные тенденции. Резкий рост затрат в 2009–2011 гг. (с 493.7 тыс. до 128.9 млн руб.) обусловлен как увеличением объемов, так и ростом средней цены за упаковку (с 1 041 до 4 837

руб.). Последующее снижение стоимости до 104.8 млн руб. к 2015 г. связано со стабилизацией цен (3 900–4 200 руб. за упаковку) и умеренной динамикой потребления. В 2020 г. зафиксирован максимальный уровень расходов — 180.3 млн руб., обусловленный сочетанием роста объемов и повышения средней цены.

Пиперациллин/тазобактам сохраняет значимую роль в структуре антибактериальной терапии в РФ, однако его потребление характеризуется высокой волатильностью. При сравнении динамики госпитальных закупок пиперациллина/тазобактама за 12 лет анализа данных можно определить, что цена за упаковку препарата претерпевала значительные изменения, вероятнее всего связанные с выходом на рынок все большего количества воспроизведенных препаратов с МНН пиперациллин/тазобактам [24,62]. Резкий рост в 2020 г. подтверждает актуальность препарата в условиях кризисных эпидемиологических ситуаций.

Динамика объемов потребления препарата даптомицин

Даптомицин – АБП, который был выведен на рынок РФ 26.06.2009 под ТН Кубицин® компанией ООО «МСД Фармасьютикалс», США [24]. В 2009 году госпитальных закупок даптомицина не было [62]. Потребление даптомицина в натуральном выражении в РФ демонстрирует волнообразную динамику с выраженными фазами роста и сокращения. Начальный этап (2010–2013 гг.) характеризуется стремительным увеличением объема потребления — с 6,5 тыс. упак. до 37 471 упак., что связано с активным внедрением препарата в клиническую практику для терапии резистентных грамположительных инфекций. Пик потребления пришелся на 2013 г., после чего наблюдается устойчивая регрессия: к 2017 г. объемы сократились до 8 тыс. упаковок (-78.5% к 2013 г.), что может быть обусловлено ростом конкуренции со стороны альтернативных антимикробных средств (например, новых комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз) и оптимизацией закупочных стратегий внутри больничных организаций. Восстановительная фаза (2018–2020 гг.) отражает умеренный рост потребления до 17 тыс. упак. в 2020 г. (+112% к 2017 г.), вероятно, связанный с пересмотром

клинических рекомендаций и усилением эпидемиологической нагрузки в условиях пандемии COVID-19 (Рисунок 23).

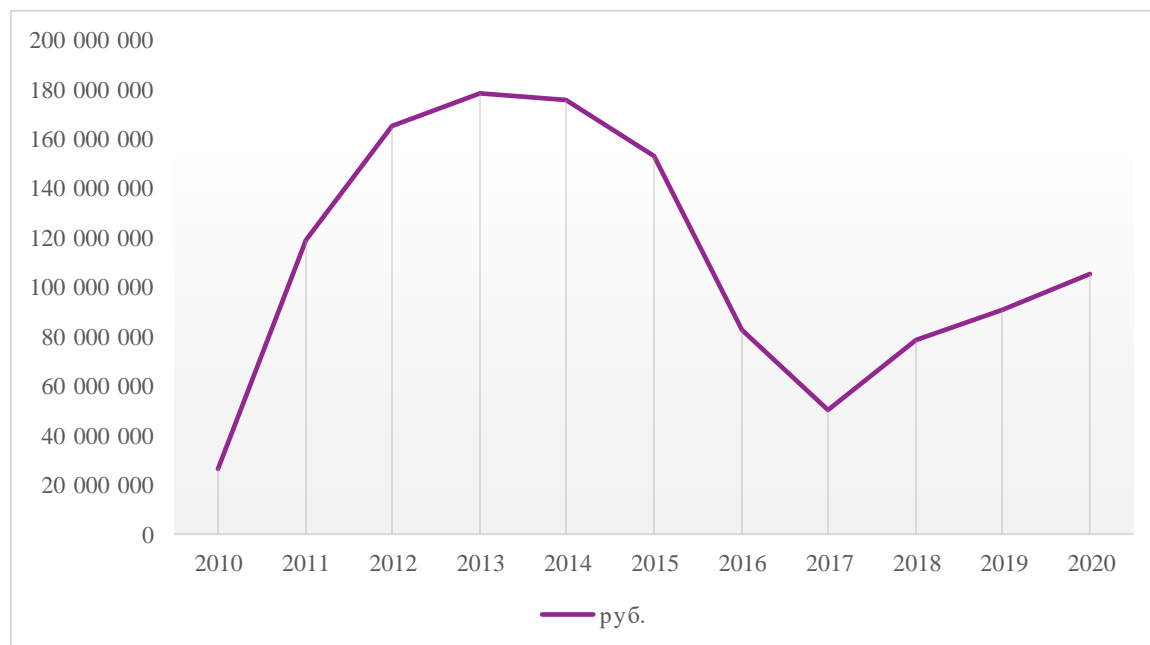


Рисунок 23 - Динамика объемов потребления даптомицина в стоимостном выражении

В стоимостном выражении динамика расходов на даптомицин носит нелинейный характер, слабо коррелирующий с объемами потребления. В период 2010–2013 гг. затраты увеличились с 26,4 млн руб. до 178,5 млн руб. (коэффициент роста 6.8), что превышало темпы роста натуральных показателей, указывая на параллельное повышение средней цены за упаковку с 4 098 руб. в 2010 г. до 4 764 руб. в 2013 г. Последующее снижение объемов потребления (2014–2017 гг.) сопровождалось сокращением затрат до 50,5 млн руб., однако удельная стоимость препарата продолжала расти, достигнув 6 284 руб. за одну упаковку препарата в 2017 г. Ключевым фактором дисбаланса между натуральными и стоимостными показателями стала ценовая динамика. Стоимостные параметры в динамике потребления препарата продемонстрировали двукратный прирост, существенно опережающий темпы увеличения физических объемов потребления (Рисунок 24).

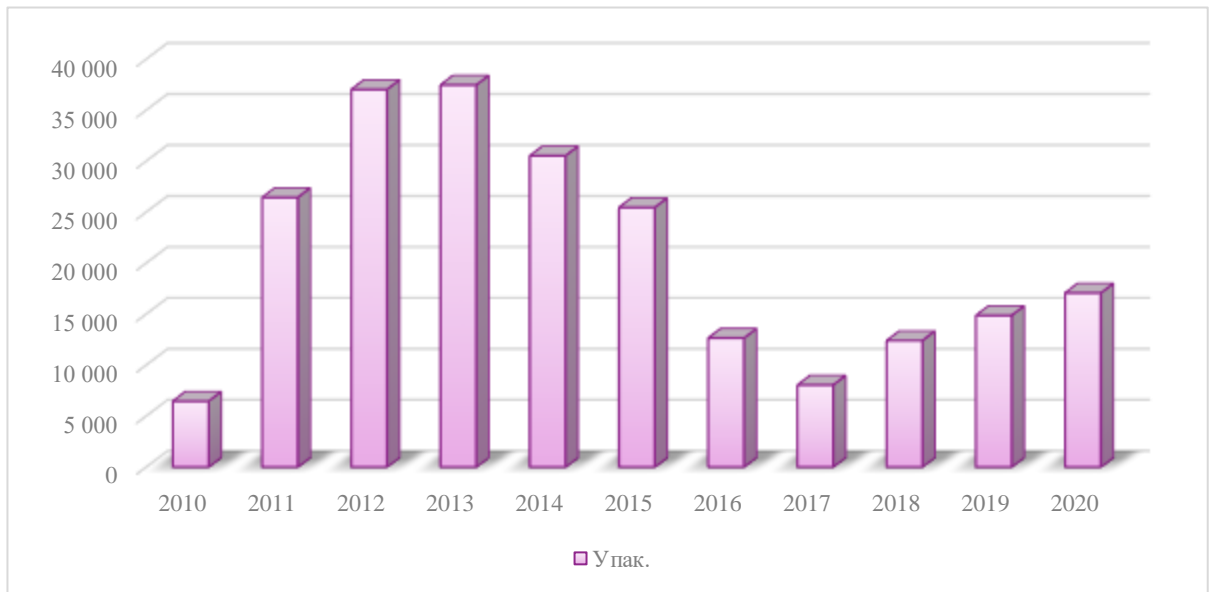


Рисунок 24 - Динамика объемов потребления даптомицина в натуральном выражении

Таким образом, динамика объемов потребления даптомицина отражает противоречивые тенденции: с одной стороны, сохранение его нишевой роли в терапии сложных инфекций, с другой — снижение доступности из-за роста цен. Умеренный рост потребления в 2018–2020 гг. на фоне стабилизации стоимости указывает на частичное восстановление позиций препарата в структуре потребления.

Динамика объемов потребления препарата тигециклин

Тигециклин – впервые препарат был выведен на российский рынок 13.10.2009 под ТН Тигацил® компанией Пфайзер Инк, США [24]. В 2009 году госпитальных закупок тигециклина также, как и даптомицина не было, на диаграмме на Рисунке 25 представлена динамика потребления препарата тигециклин за 10 лет с 2010 по 2020 гг. в стоимостном выражении [62].

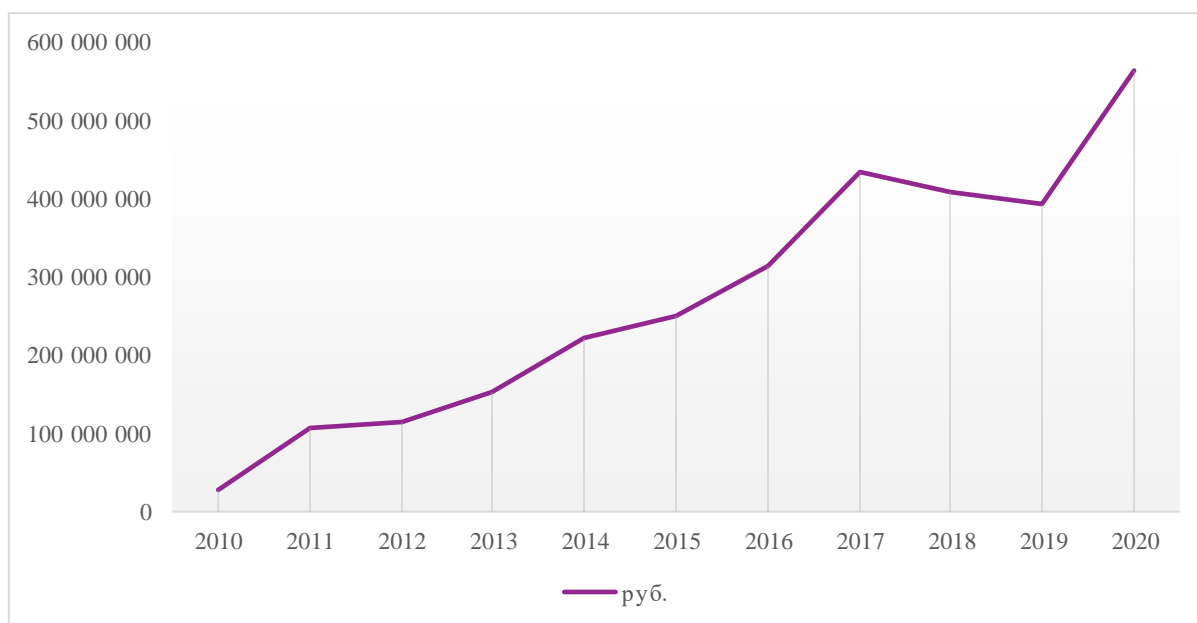


Рисунок 25 - Динамика объемов потребления тигециклина в стоимостном выражении

Потребление тигециклина в РФ за период 2010–2020 гг. характеризуется устойчивым ростом как в натуральном, так и стоимостном выражении, отражая его возрастающую роль в терапии тяжелых инфекций, включая полирезистентные нозокомиальные патогены (Рисунок 25, 26). В натуральном выражении объем потребления увеличился с 933 упаковок в 2010 г. до 208 398 упаковок в 2020 г., демонстрируя среднегодовой темп роста 47,6% (CAGR). Наиболее значительные скачки наблюдались в 2018–2020 гг.: за два года потребление выросло практически в 7 раз (с 31 тыс. упак. до 209 тыс. упак.). Данный факт можно связать с выходом на российский рынок в 2018 году двух воспроизведенных ЛП: 14.09.2018 был одобрен препарат с ТН – Тигециклин, фармацевтической компании АО «Фармасинтез», Россия, и одобренного 11.04.2018 препарата с ТН - Тигециклин Дж, фармацевтической компании ООО «Джодас Экспоим», Индия [24].

В стоимостном выражении динамика затрат на тигециклин также демонстрирует положительный тренд: с 28 млн руб. в 2010 г. до 564 млн руб. в 2020 г. (CAGR=31,4%). Однако темпы роста стоимости отставали от натуральных показателей, что обусловлено снижением средней цены за упаковку. Если в 2010 г.

удельная стоимость составляла 29 700 руб., то к 2020 г. она сократилась до 2707 руб. (-90.9%), что связано с увеличением объемов закупок, появлением дженериков и оптимизацией ценовой политики в рамках госрегулирования - тигециклин вошел в список ЖНВЛП в 2019 году [25].

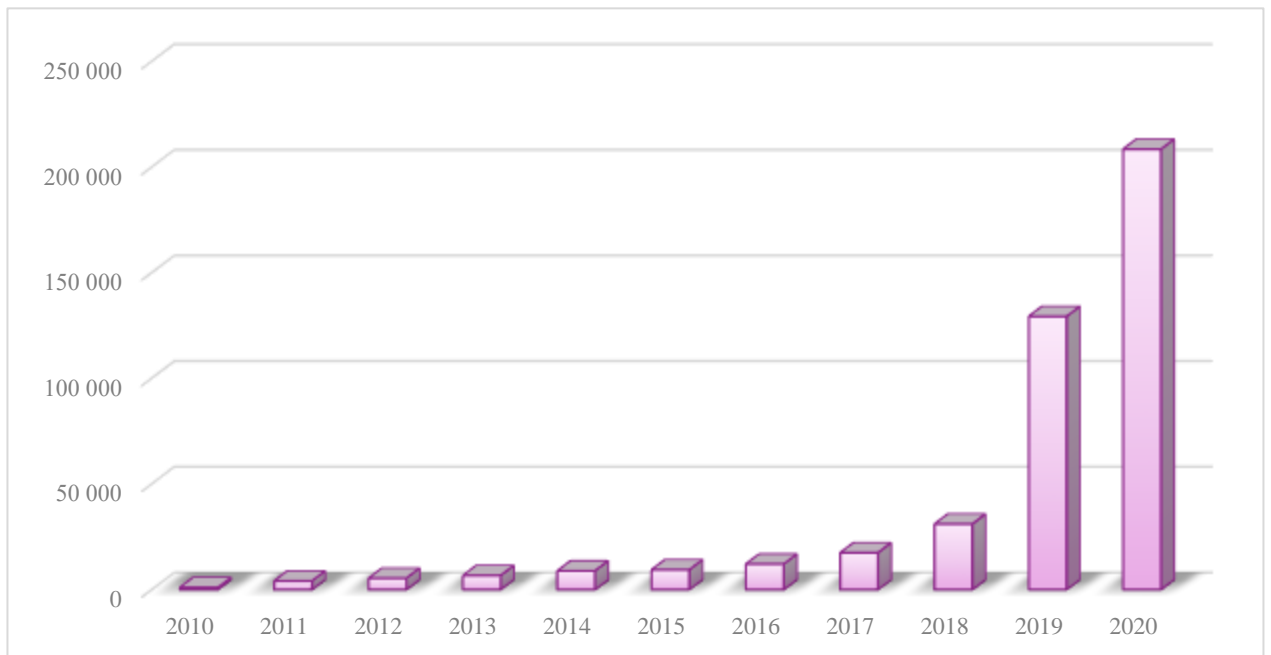


Рисунок 26 - Динамика объемов потребления тигециклина в натуральном выражении

В период с 2010 по 2017 гг. объемы потребления оставались на среднем уровне, что свидетельствует о постепенном внедрении препарата в клиническую практику. Резкий рост натуральных объемов потребления тигециклина в 7.4 раза (до 129 тыс. упаковок) при сокращении стоимости на 4,2% (до 392.4 млн руб.) свидетельствует о масштабировании госзакупок и снижении средней цены препарата до 3 037 руб.

В 2020 г. были зафиксированы максимальные объемы потребления тигециклина в РФ - 208 тыс. упак. (эквиваленты 564.0 млн руб. в стоимостном выражении) на фоне пандемии.

Корреляция показателей выявила дисбаланс: снижение удельной стоимости (-90.9% за период) компенсировалось экспоненциальным ростом объемов, что

указывает на переход к массовому использованию препарата. Однако, учитывая глобальные стратегии борьбы с антимикробной резистентностью, где тигециклин позиционируется как препарат резерва, данный тренд масштабирования применения тигециклина в клинической практике может способствовать ускоренному развитию резистентности к нему, что противоречит принципам сохранения эффективности антибиотиков группы резерва.

Динамика объемов потребления препарата цефтаролина фосамил

На Рисунке 27 и Рисунке 28 представлена динамика объемов потребления препарата цефтаролина фосамил за период с 2013 по 2020 гг. в РФ. Цефтаролин фосамил 20.11.2012 впервые был выведен на рынок РФ компанией Пфайзер Инк, США под ТН Зинфоро® [24]. Объем реализации препарата сначала демонстрировал экспоненциальный рост, что связано с введением препарата на рынок и его включением в клинические рекомендации по внебольничной пневмонии [64]. Снижение потребления в 2017–2018 гг. может быть связано с конкуренцией с другими анти-MRSA препаратами (например, линезолидом, ванкомицином).

В 2019-2020 гг. для цефтаролина фосамила был зафиксирован рост объемов потребления до 18 572 упак., эквивалентных 513 млн руб., вероятно, из-за расширения показаний или увеличения числа госпитальных инфекций (Рисунок 27, Рисунок 28). Причем, цена за упаковку препарата оставалась стабильной, в среднем 27 тыс. руб., что подтверждает рост объемов потребления препарата не за счет изменения ценовой политики.

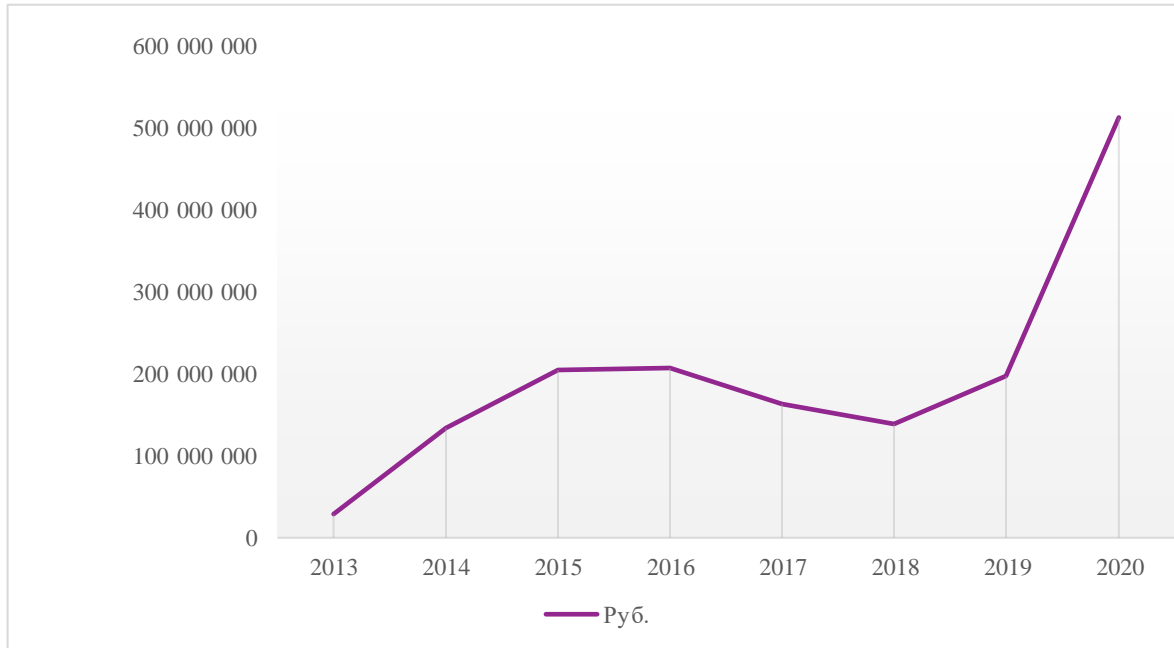


Рисунок 27 - Динамика объемов потребления цефтаролина фосамил в стоимостном выражении

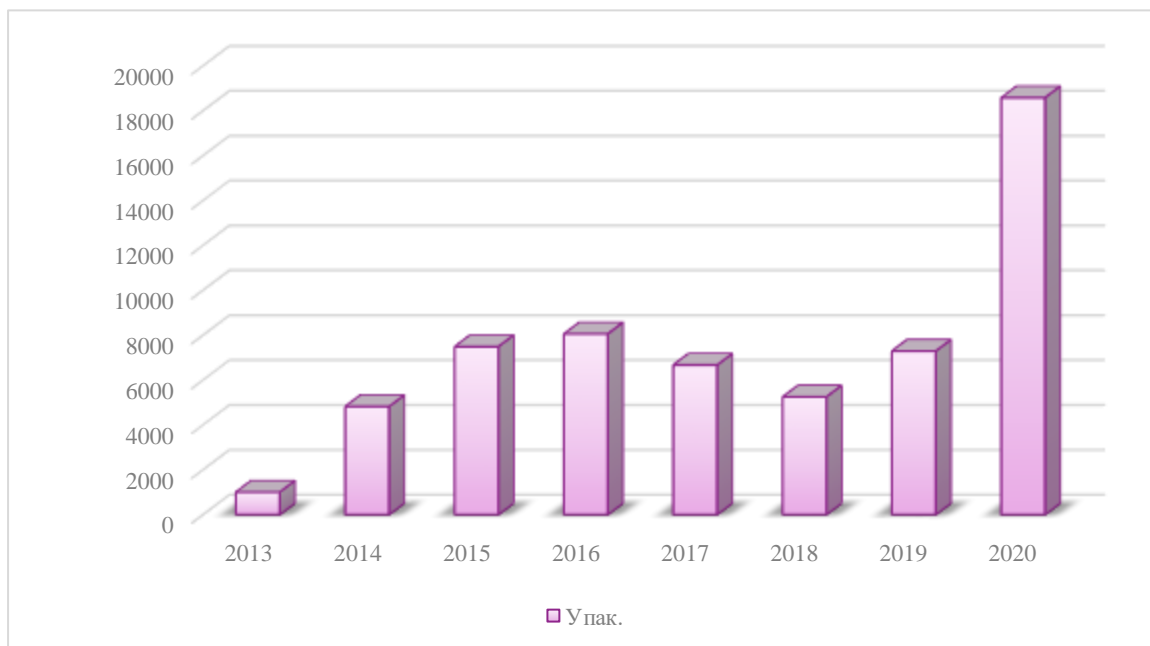


Рисунок 28 - Динамика объемов потребления цефтаролина фосамил в натуральном выражении

Динамика объемов потребления препарата телаванцин

Телаванцин, антибиотик резерва для лечения резистентных грамположительных инфекций, который был выведен на рынок 18.06.2015 под ТН ВИБАТИВ® российской компанией ЗАО «Р-Фарм» [24]. Для телаванцина была зафиксирована неравномерная динамика потребления в РФ с 2015 по 2020 гг. Несмотря на получение одобрения в РФ в середине 2015 года, телаванцин, хоть и в небольших количествах – 25 упак., был закуплен бюджетными организациями (Рисунок 29, Рисунок 30).

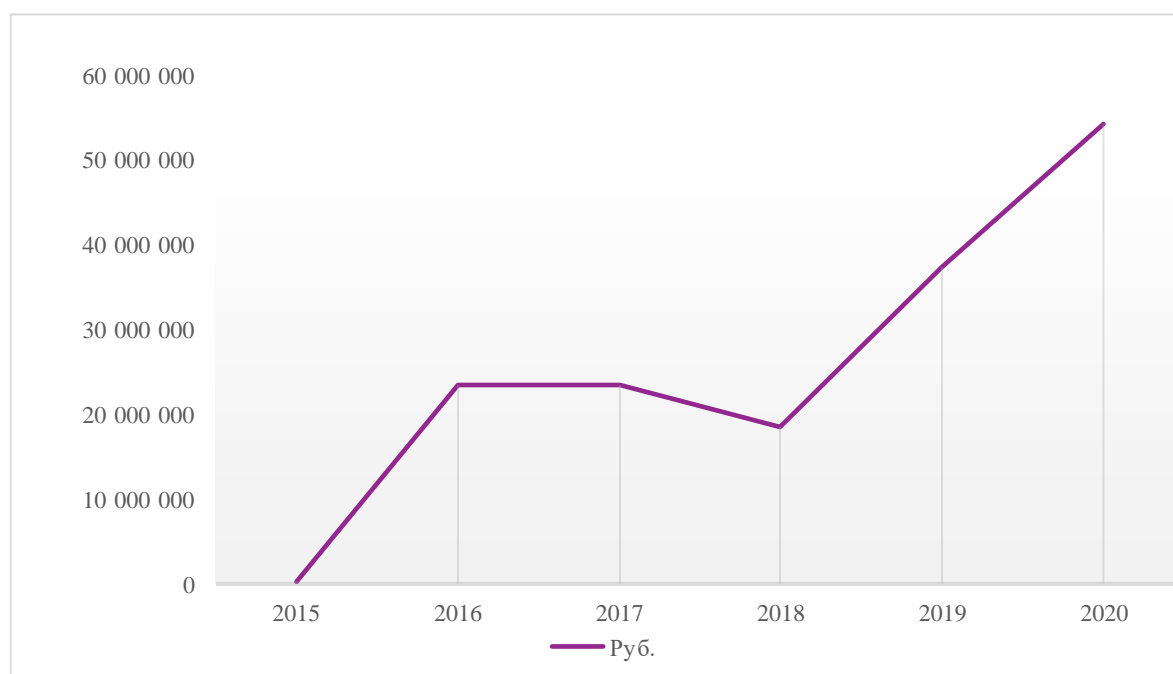


Рисунок 29 - Динамика объемов потребления телаванцин в стоимостном выражении

К 2016 г. потребление телаванцина резко выросло: до 2 088 упак., закупленных на 23,5 млн руб. В 2017–2018 гг. наблюдалась небольшая стагнация в натуральном и стоимостном выражении. С 2019 г. начался повторный рост: за два года объемы потребления телаванцина увеличились на 102,6% (37,4 млн руб. в 2019 г.) и 44,9% (54,2 млн руб. в 2020 г.), а число упаковок — на 111,8% (4 301 упак.) и 48,3% (6 379 упак.), достигнув пиковых значений. Корреляция между ростом продаж и упаковок подтверждает, что динамика обусловлена увеличением

потребления, а не ценовой политикой. В сравнении с цефтаролином и тигециклином, телаванцин имеет более поздний старт и умеренный рост в 2020 г., что может быть связано с узкими показаниями по применению препарата.

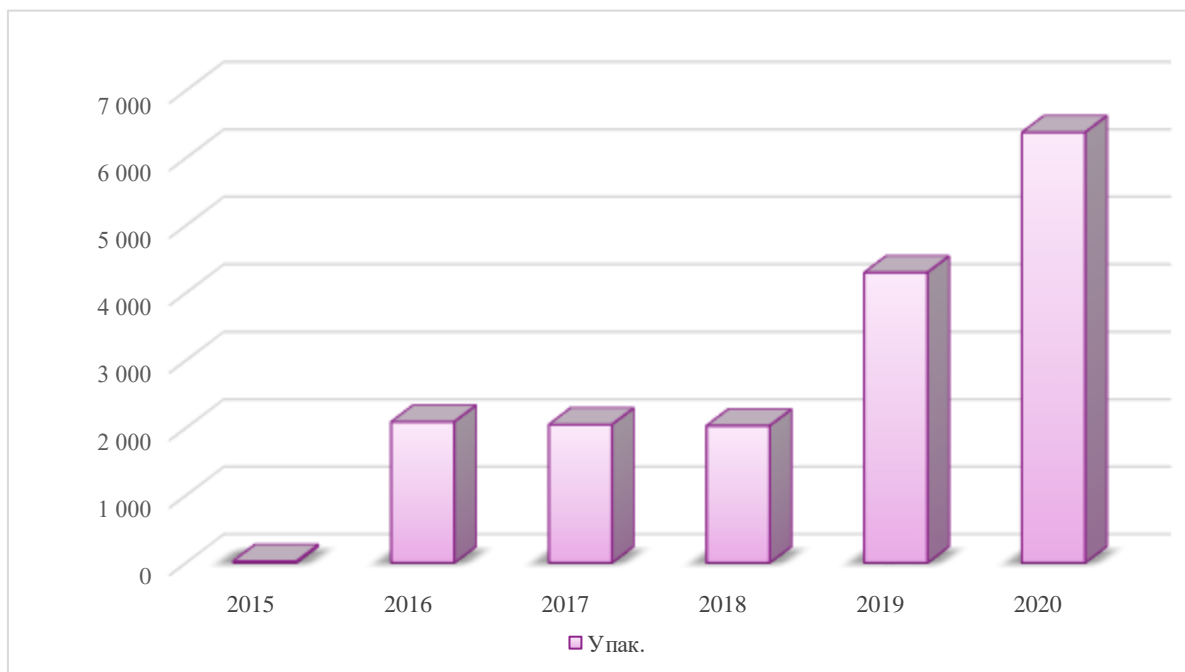


Рисунок 30 - Динамика объемов потребления телаванцин в натуральном выражении

Динамика потребления телаванцина отражает его постепенную интеграцию в клиническую практику как альтернативы другим анти-MRSA препаратам.

Динамика объемов потребления препарата далбаванцин

Далбаванцин - 20.04.2017 был выведен на российский рынок под ТН Ксидалба компанией Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А., Италия [24]. Однако, данный препарат был закуплен лишь единожды в РФ, в 2018 году - объем потребления данного препарата за анализируемый период времени до 2020 года составил всего 1 013 170 руб., что эквивалентно всего 30 упаковкам препарата [62]. Учитывая наличие в арсенале врачей других АБП, активных против *MRSA* - даптомицина и линезолида, высокую стоимость далбаванцина и поздний выход на рынок (после даптомицина, цефтаролина

фосамила и телаванцина), интеграция препарата в клиническую практику медицинских организаций РФ была затруднена.

Динамика объемов потребления препарата цефтазидим/авибактам

Цефтазидим/авибактам - комбинированный антибиотик (цефалоспорин 3-го поколения + ингибитор β -лактамаз), предназначенный для лечения тяжелых инфекций, вызванных устойчивыми грамотрицательными патогенами, впервые выведенный на рынок РФ 15.05.2017 под ТН Завицефта, компанией Прайзер Инк, США [24]. За три года (2018–2020) объем потребления вырос с 1 093 до 8 815 упак в год (с 90 млн руб, до 743 млн руб. в 2018 г. и 2020 г. соответственно), что свидетельствует о стремительном внедрении препарата в клиническую практику (Рисунок 31, Рисунок 32).

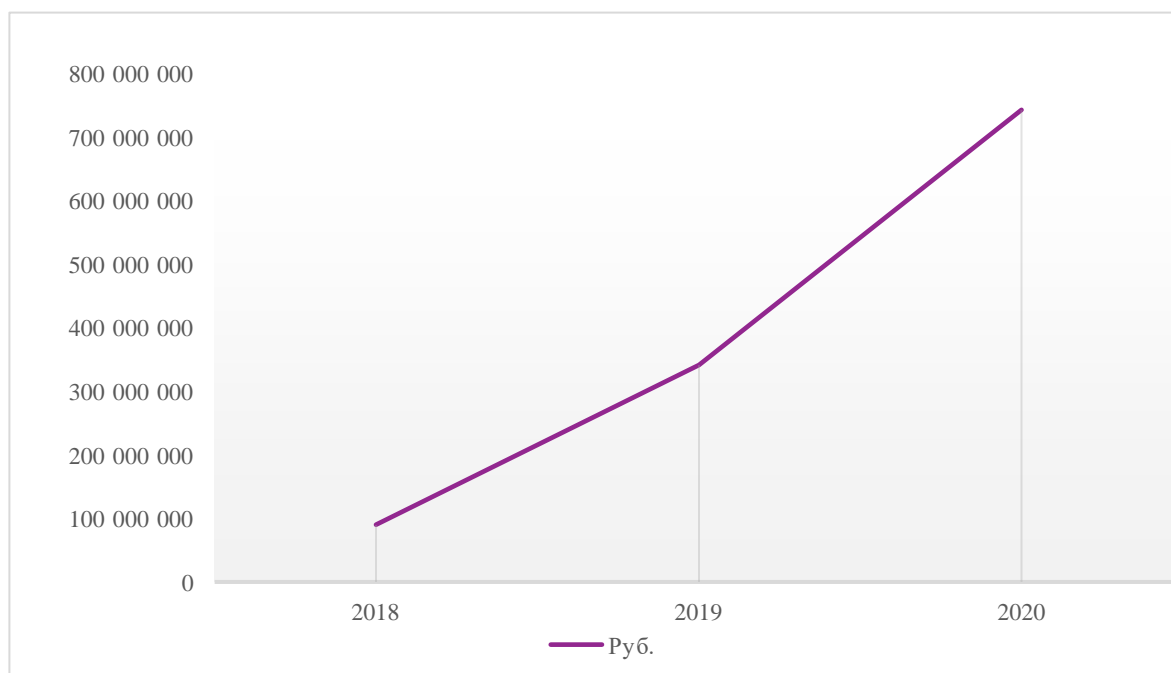


Рисунок 31 - Динамика объемов потребления цефтазидима/авибактама в стоимостном выражении

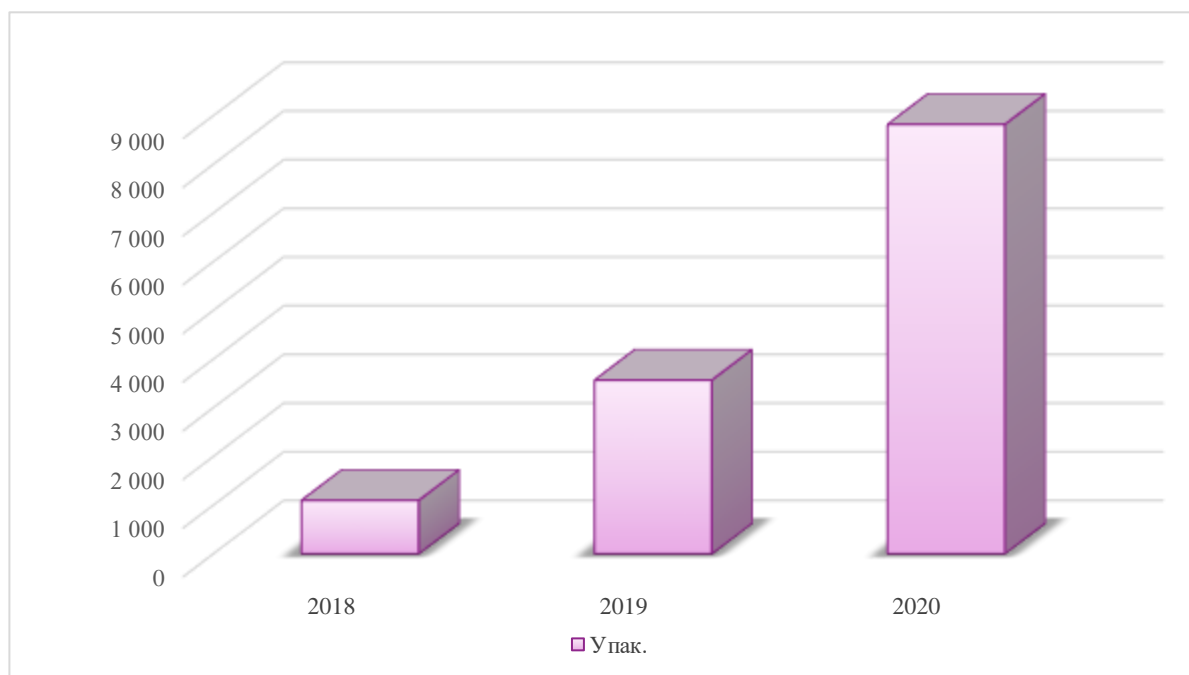


Рисунок 32 - Динамика объемов потребления цефтазидима/авибактама в натуральном выражении

Наибольший прирост пришелся на 2019 год: потребление выросло на 226% в натуральном выражении, что связано с расширением показаний (например, лечение НП и интраабдоминальных инфекций) и ростом числа инфекций, вызванных устойчивыми бактериями. Средняя цена за упаковку колебалась от 82 тыс. руб. в 2018 г. до 95 тыс. руб. в 2019 г., но к 2020 году снизилась до 84 тыс. руб., что объясняется возможной оптимизацией госзакупок. Рост спроса на цефтазидим/авибактам также связан с его позиционированием как альтернативы карбапенемам для снижения риска резистентности. Однако, высокая стоимость курса терапии (одна упаковка — 84–95 тыс. руб.) создает нагрузку на бюджет ЛПУ, что требует оценки экономической целесообразности в сравнении с карбапенемами.

Динамика объемов потребления препарата цефотаксим/сульбактам

Цефотаксим/сульбактам - комбинированный АБП, 20.11.2017 был выведен на российский рынок под ТН Кларуктам® компанией ООО «Фармновации» [24]. В натуральном выражении объем реализации препарата увеличился с 123 543 упаковок в 2018 г. до 1 309 495 упаковок в 2020 г., что соответствует 10-кратному росту за три года. Наиболее значительный прирост наблюдался в период 2018–2019 гг. (+288%), когда количество упаковок возросло до 479 478, а в 2020 г. темпы сохранились (+173%), достигнув пикового значения (Рисунок 33, Рисунок 34).

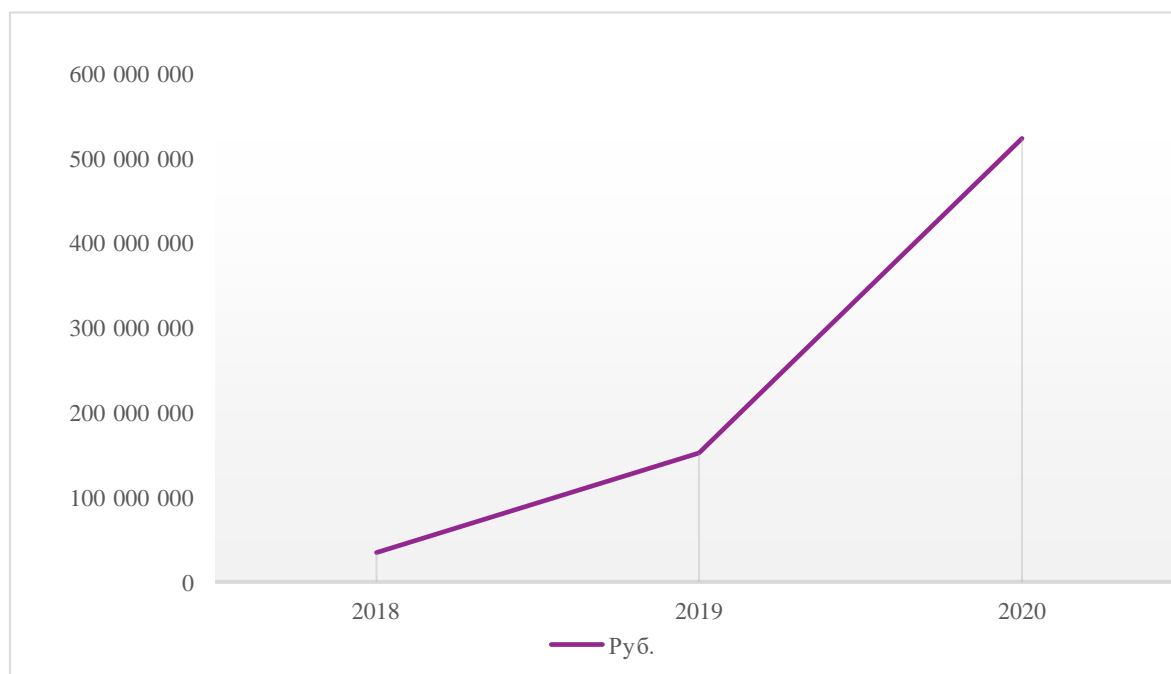


Рисунок 33 - Динамика объемов потребления цефотаксима/сульбактам в стоимостном выражении

В стоимостном выражении динамика оказалась еще более выраженной: объем продаж вырос с 34,5 млн руб. в 2018 г. до 523,2 млн руб. в 2020 г., что отражает 15-кратное увеличение. Максимальный рост стоимости пришелся на 2019 г. (+337% к предыдущему году — 151 млн руб.), после чего в 2020 г. последовало дополнительное увеличение на +246%. Средняя цена за упаковку варьировала от 279 руб. в 2018 г. до 400 руб. в 2020 г., что указывает на умеренный рост стоимости (+43% за три года) на фоне расширения объемов закупок. Корреляция между

натуральными и стоимостными показателями подтверждает, что увеличение продаж в первую очередь связано с ростом потребления, а не с инфляцией или изменением ценовой политики.

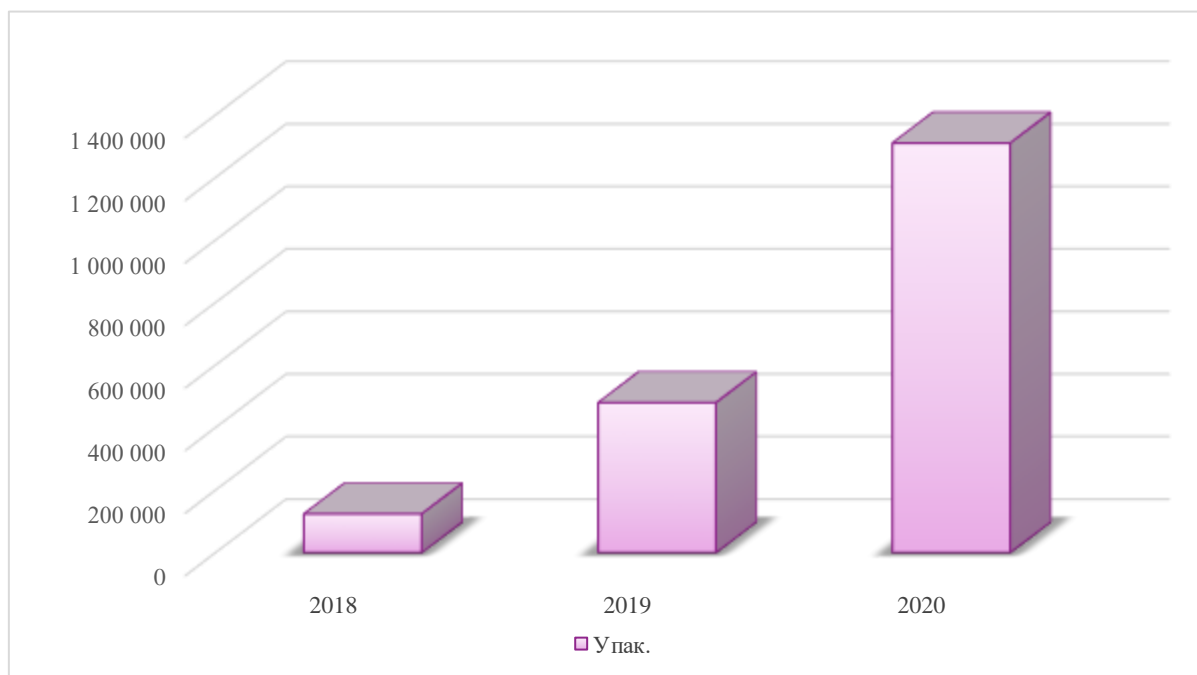


Рисунок 34 - Динамика объемов потребления цефотаксима/сульбактам в натуральном выражении

Динамика объемов потребления препаратов цефтолозан/тазобактам и цефепима/сульбактам

Препараты цефтолозан/тазобактам и цефепим/сульбактам были выведены на российский рынок относительно недавно, в конце 2018 года. Объемы потребления данных препаратов также выросли: цефтолозан/тазобактам с 615 упак. в 2019 г. до 3217 упак. (с 52 млн руб. до 203 млн руб. соответственно в стоимостном выражении), цефепим/сульбактам с 149 тыс. упак. до 969 тыс. упак. (с 148 млн руб. до 1,2 млрд руб. соответственно в стоимостном выражении) [62].

По итогам проведенного фармакоэпидемиологического анализа АБП для системного назначения, активных против ESKAPE, было установлено, что в структуре закупок АБП по федеральным округам максимальный вес имеет ЦФО, как в стоимостном, так и в натуральном выражении. Кроме того, наблюдается

повышение госпитального спроса на российские новые АБП: так в 2020 году зафиксирован максимальный сдвиг в госзакупках в сторону новых российских АБП. Прослеживается динамика – сначала закупка АБП в Москве, а далее в других регионах, на один год позже.

3.4. Клинико-эпидемиологическая оценка пациентов, включенных в анализ микробиологических исследований

При проведении исследования было отобрано 226 случаев среди пациентов с микробиологически выявленными возбудителями группы ESKAPE, с развитием инфекционного заболевания, госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» в г. Москве в период с 05.11.2019 по 29.03.2021. Средний возраст отобранных пациентов составил $61,3 \pm 18,5$ лет. Более половины больных были мужчинами - 141 человек, 62,4%, и 37,6% пришлось на женщин (85 человек), соотношение мужчин и женщин статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$). Средний возраст больных с развитием инфекционного заболевания составил $57,0 \pm 18,1$ лет для мужчин и $68,2 \pm 17,0$ для женщин (Таблица 5).

Таблица 5 - Демографические характеристики пациентов исследования

Показатель	Мужчины	Женщины
Средний возраст, годы, (M±m)	$61,3 \pm 18,5$ (n=226)	
Средний возраст, годы, (M±m)	$57,0 \pm 18,1$ (n=141)	$68,2 \pm 17,0$ (n=85)
Возраст старше 65 лет, %	47,8% (n=108)	
Возраст старше 65 лет, %	49,0% (n=53)	50,9% (n=55)

Минимальный возраст пациента с микробиологически выявленными полирезистентными возбудителями и развитием инфекционного заболевания составил 19 лет, максимальный – 95 лет. Так как больные старше 65 лет имеют большие риски развития инфекционных заболеваний и осложнений в рамках анализа также были рассчитаны показатели для больных от 65 лет и старше: около половины анализируемых случаев пришлось на пациентов в возрасте 65 лет и старше – 108 человек (47,8%). Из них 50,9% больных оказались женщинами и 49% больных мужчинами. Средний возраст женщин от 65 лет и старше составил $78,2 \pm 9,8$ лет и средний возраст мужчин от 65 лет и старше – $75,7 \pm 7,9$ лет.

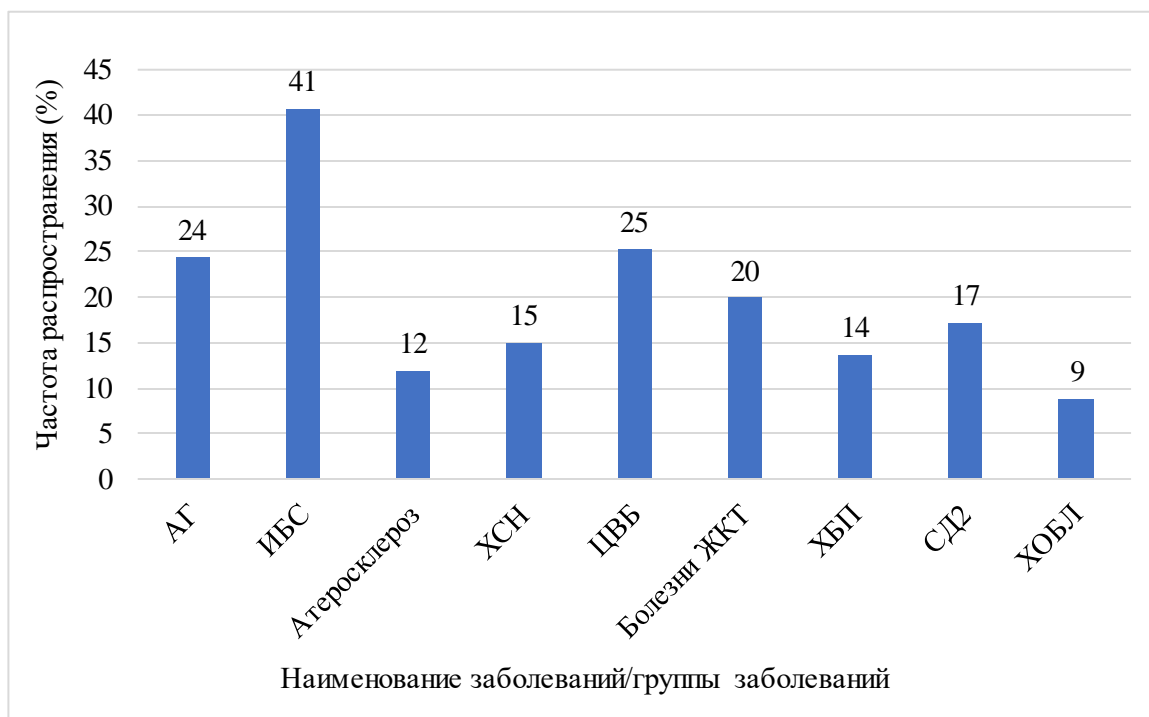
При поступлении в стационар ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» фиксировался «диагноз при поступлении» для каждого пациента. Было выделено несколько групп заболеваний, которые наиболее часто встречались среди анализируемых случаев (Таблица 6).

Таблица 6 - Диагнозы пациентов при поступлении

Диагноз при поступлении/группа заболеваний	Количество случаев n, (%)
Пневмония/внебольничная пневмония, ХОБЛ	30 (13%)
ЦВБ	32 (14%)
Сердечно-сосудистая патология	35 (15%)
Острая хирургическая патология	43 (19%)
Тяжелая сочетанная травма	30 (13%)
ХБП/пиелонефрит	8 (4%)
Хроническая алкогольная интоксикация/токсическое действие неуточненного вещества	11 (5%)
Инфекция COVID-19	15 (7%)
Другие диагнозы	22 (10%)
Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИАИ – интраабдоминальная инфекция; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ХБП – хроническая болезнь почек	

Среди самых многочисленных групп наиболее часто встречались следующие заболевания: в группе острой хирургической патологии чаще всего встречались острый холецистит и острая кишечная непроходимость, в группе цереброваскулярных болезней (ЦВБ) – инсульт (неуточненный, геморрагический), и в группе сердечно-сосудистой патологии – острый инфаркт миокарда (ОИМ). Группа тяжелой сочетанной травмы включала в себя открытые и закрытые черепно-мозговые травмы, случаи множественных переломов, ран.

У большинства включенных в исследование больных были зафиксированы различные хронические заболевания – 186 пациентов (82,3%) имели хотя бы один ранее установленный диагноз. Наиболее часто встречались цереброваскулярные и сердечно-сосудистые патологии в анамнезе больных, а также заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Артериальная гипертензия (АГ) присутствовала в анамнезе у 55 больных (24%), ЦВБ у 57 больных, т.е. каждого четвертого, включенного пациента в анализ (25%). Самым распространённым заболеванием в анализируемой выборке пациентов оказался диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) – он был зафиксирован у 92 больных, что составило 41% от общего количества пациентов в анализе (Рисунок 35).



Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ХБП – хроническая болезнь почек, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Рисунок 35 - Частота встречаемости сопутствующих заболеваний

У 41 пациента (18%) отсутствовал какой-либо значимый анамнез, зачастую ввиду молодого возраста пациента или отсутствия данных.

Установлено, что у абсолютного большинства госпитализированных пациентов было зафиксировано множество осложнений, и лишь у трех пациентов (1,3% от общего числа выборки) каких-либо осложнений во время пребывания в стационаре не было зафиксировано. Стоит отметить, что осложнения в большинстве случаев носили тяжелый характер и были достаточно многочисленными. Наиболее частым осложнением оказалась НП – она была диагностирована в 142 случаев из 226, что составило 63% (в абсолютном большинстве случаев была диагностирована нозокомиальная двусторонняя полисегментарная пневмония – 93 случая). На втором месте по частоте развития среди выявленных осложнений была зафиксирована острая дыхательная недостаточность (I-III ст.), сепсис, синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и отек головного мозга развились практически у каждого третьего

госпитализированного пациента, в 29% и 28% случаев соответственно (Таблица 7) [20,74].

Таблица 7 - Основные осложнения пациентов во время госпитализации

Осложнения пациентов во время госпитализации	Количество случаев n, (%)
НП	142 (63%)
Острая дыхательная недостаточность (I-III степени)	69 (31%)
Сепсис, ССВР	66 (29%)
Отек головного мозга	64 (28%)
Полиорганная недостаточность	55 (24%)
Острое почечное повреждение	50 (22%)
Септический шок	33 (15%)
Перитонит	26 (12%)
Колит	16 (7%)
Абсцесс	12 (5%)
ТЭЛА	8 (4%)
Примечание: НП – нозокомиальная пневмония; ССВР – синдром системной воспалительной реакции; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии	

Острое почечное повреждение было зафиксировано в 50 случаях (22%), причем чаще всего встречались повреждения 2-3 степени по шкале KDIGO [75]. Перитонит был обнаружен в 26 случаях, от 16 до 37 баллов по шкале MPI, наиболее часто встречались распространенный и местный фибринозно-гнойный перитонит, диффузный серозно-фибринозный диализный перитонит и др. Колит, как осложнение во время госпитализации, был зафиксирован в 16 случаях: псевдомембранозный, антибиотик-ассоциированный, клостридиальный и др. Абсцесс брюшной полости, доли печени, подкожной клетчатки и др. локаций развился у 12 пациентов (Таблица 7).

В среднем пациенты пребывали в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» в г. Москве $23 \pm 16,6$ дней, причем минимальный срок пребывания составил

1 день, максимальный – 87 дней. В ОРИТ/ОАР госпитализированные пациенты проводили в среднем $17 \pm 15,2$ дней.

В 122 случаях был зафиксирован положительный исход – «выписка», в 104 случаях – «смерть» (Рисунок 36). Достаточно большой процент пациентов с исходом «смерть», 46%, по большей части обусловлен тяжёлым состоянием больных, их количеством сопутствующих заболеваний и значительным преобладанием пациентов в возрасте 65 лет и старше (47,8%).



Рисунок 36 - Исходы госпитализированных пациентов

178 пациентов, отобранных для данного исследования, были также стратифицированы в соответствии с риском инфекции полирезистентных возбудителей (Тип I, II, IIIa, IIIb) [5]. Для 48 пациентов оценка риска была затруднена недостаточностью данных для анализа. Порядка 48% пациентов были госпитализированы в тяжелом состоянии, находились длительное время в ОРИТ и имели риски инфицирования полирезистентными возбудителями – они были стратифицированы в группу пациентов типа IIIb. Пациенты с типом IIIa составили 24% от общего числа госпитализированных. Менее 20% пришлось на пациентов с типом II – установленный диагноз внебольничной инфекции, с риском наличия

устойчивых *S.pneumoniae* и без риска наличия других полирезистентных возбудителей. И около 11 % пришлось на пациентов с типом I – всего 20 случаев (Таблица 8). IV тип пациента на основании анализируемых данных было определить крайне затруднительно, кроме того, *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* были выявлены в единичных случаях при анализе медицинской документации.

Таблица 8 – Стратификация пациентов с учетом риска инфекции полирезистентных возбудителей

Тип пациента с учетом риска инфекции полирезистентных возбудителей	Количество случаев n, (%)
Тип I	20 (11%)
Тип II	30 (17%)
Тип IIIa	43 (24%)
Тип IIIb	85 (48%)

3.5. Клинико-микробиологическая оценка возбудителей инфекций

Наибольший интерес для данного исследования и реальной клинической практики представляют следующие нозокомиальные патогены, большинство из которых входит в состав возбудителей группы «ESKAPE»:

- Штаммы *Enterobacteriales*, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), устойчивые к цефалоспорином: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, а также наличие их устойчивости к карбапенемам [76,77];
- Карбапенемрезистентные штаммы *A. Baumannii* [78];
- Карбапенемрезистентные штаммы *P. aeruginosa* [78];

- Метициллинорезистентные штаммы грамположительных микроорганизмов: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. coagulase negative* [78];
- Энтерококки, устойчивые к ванкомицину: *E. faecium*, *E. faecalis* [79,80].

Также в ходе анализа микробиологических исследований были выделены возбудители инфекций, которые встречаются несколько реже указанных выше, в условиях стационара: *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus capitis ss.capitis*, *Corynebacterium striatum*, *Providencia stuartii*, *Haemophilus parainfluenzae/influenza*, *Staphylococcus caprae*, *Streptococcus mutans*, *Burkholderia (P.) cepacia*, *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae*.

Микробиологические исследования – основа для выбора целенаправленной терапии инфекций. Результаты микробиологии также позволяют формировать больничные формуляры, планировать распределение АМП, учитывая специфику распространения патогенов внутри медицинских учреждений или даже в каждом отделении внутри одного учреждения [5]. Так как микробиологическая оценка играет ключевую роль в обосновании назначения этиотропной терапии нозокомиальных инфекций, для анализируемой выборки пациентов в размере 226 случаев госпитализации в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» было выполнено 1422 микробиологических исследований. В среднем для каждого пациента было выполнено $6 \pm 6,7$ шт, ($Me = 4$ шт, $Mo = 2$ шт, 95% ДИ 6,18-7,44).

Максимально для одного госпитализированного пациента было выполнено 57 микробиологических исследований за весь период его госпитализации. Забор материала для микробиологических исследований был произведен из различных биосубстратов: мокрота, трахеальный аспират, бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ), кровь, моча, спинномозговая жидкость, кожа, нос, ухо, легкое, абдоминальная жидкость, рана, желчь, абсцесс, дренаж, гной, из катетеров центральной вены и мочи, поджелудочной железы и другое. Для каждого выявленного возбудителя инфекции был выполнен анализ на чувствительность к антибиотикам, с

распределением согласно методологии EUCAST, 2019, где «R» - resistant (eng), т.е. устойчивый/резистентный к определённым АБП, «I» - susceptible, increased exposure (eng), т.е. чувствителен при увеличенной экспозиции и «S» - susceptible (eng), т.е. чувствителен к определённым АБП [63,81].

Всего было выделено 1150 штаммов бактерий из различных биосубстратов: из легких – 41%, из крови – 19% (включая катетеры центральной вены), из мочи – 17% (включая катетеры мочи). Намного реже патогены были выделены из следующих биосубстратов: из ран – около 7%, из абдоминальной жидкости – 6%, спинномозговой жидкости – 2%, желчи – 3%, из гноя – 2%, из абсцесса – 2% и др.

Самым распространённым патогеном, обнаруживаемом среди отобранных для исследования пациентов многопрофильного стационара, оказалась *K. pneumoniae*, в 23% случаев была выделена эта бактерия. Также наиболее часто выделяемыми патогенами оказались *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, в 14% и 11% случаев соответственно. *S. epidermidis* обнаружился у 9% госпитализированных пациентов, причем 70% выделений данного патогена пришлось именно на кровь. Наиболее часто обнаруживалась нозокомиальная ко-инфекция патогенами *K. pneumoniae* и *A. baumannii* – в 12,5% случаев, и *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* – 10,2% (Таблица 9).

Большинство выявленных штаммов *K. pneumoniae* оказались резистентными к цефалоспорином – порядка 81% от всех выявленных штаммов. Высокой резистентностью также можно охарактеризовать штаммы *K. pneumoniae* к карбапенемам – 76%, причем к меропенему и имипенему несколько большей резистентностью, чем к эртапенему.

Таблица 9 - Этиологическая структура патогенов у пациентов, включенных в исследование

Бактерия	Частота выявления	Общее количество выделений из всех биосубстратов, n	Приоритетные биосубстраты
<i>K. pneumoniae</i>	23%	338	Трахеальный аспират
<i>A. baumannii</i>	14%	163	Трахеальный аспират
<i>P. aeruginosa</i>	11%	151	Трахеальный аспират
<i>S. aureus</i>	6%	61	Трахеальный аспират
<i>S. epidermidis</i>	9%	85	Кровь
<i>E. Coli</i>	7%	64	Желчь, моча катетером
<i>E. faecium</i>	8%	79	Моча катетером, кровь
<i>P. mirabilis</i>	8%	88	Трахеальный аспират
<i>E. faecalis</i>	7%	55	Моча, моча катетером
<i>P. stuartii</i>	1,5%	16	Моча катетером
<i>H. parainfluenzae/ influenza</i>	0,8%	6	Трахеальный аспират
<i>S. coagulase negative</i>	0,5%	10	Кровь
<i>S. pneumoniae</i>	0,5%	5	Трахеальный аспират
Другие бактерии	3,5%	-	-

Возбудитель *A. baumannii* оказался экстремально резистентным к большинству имеющихся против него терапевтических опций. Более 96% выявленных штаммов *A. baumannii* были резистентные как минимум к пяти АБП. Практически все штаммы *A. baumannii* оказались устойчивы к цефалоспорином и карбапенемам – устойчивость свыше 90%. Выявленные штаммы *P. aeruginosa* можно также охарактеризовать как полирезистентные – 61% штаммов обладали устойчивостью как минимум к одному АБП. Было установлено, что три данных патогена – *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* это наиболее

распространенные возбудители нозокомиальных инфекций многопрофильного стационара ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». Для каждого выявленного патогена была также проведена оценка резистентности, для наиболее значимых часто встречающихся в стационаре патогенов был выполнен подробный анализ: *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. Coli*, *E. faecium*, *P. mirabilis*, *E. faecalis*.

Выявленная чувствительность *K. pneumoniae* к антибиотикам оказалась на достаточно низком уровне. Наибольшая чувствительность *K. pneumoniae* была выявлена к фосфомицину – 59%, к тигециклину оказалась чувствительна половина выявленных штаммов *K. pneumoniae* и 46% чувствительность была обнаружена к амикацину. Несколько меньшее количество чувствительных штаммов *K. pneumoniae* было выявлено к триметоприм/сульфаметоксазолу – 28%, азтреонаму – 7%, амоксициллин/клавулановой кислоте – 5% менее пяти процентов к другим антибиотикам (Таблица 10).

Таблица 10 - Антибиотикограмма патогена *K. pneumoniae*

Чувствительность к антибиотикам <i>K. pneumoniae</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Амикацин	0	23 (13%)	81 (46%)
Цефепим	145 (81%)	0	0
Цефотаксим	143 (80%)	0	0
Ампициллин/сульбактам	141 (79%)	0	0

Продолжение Таблицы 10

Амоксициллин/клавулановая кислота	0	0	8 (5%)
Тигециклин	0	55 (31%)	88 (50%)
Цефтазидим	140 (79%)	0	0
Сульперазон	136 (76%)	0	0
Триметоприм /сульфаметоксазол	114 (64%)	0	49 (28%)
Меропенем, имипенем	132 (74%)	1 (1%)	0
Эртапенем	93 (52%)	0	0
Фосфомицин	50 (28%)	0	105 (59%)
Цефтриаксон	28 (16%)	0	5 (3%)
Полимиксин В	6 (3%)	0	0
Ципрофлоксацин	0	0	6 (3%)
Азтреонам	0	0	13 (7%)
Общее количество, n (%)	149 (84%)	79 (44%)	147 (83%)

Большинство выявленных штаммов *K. pneumoniae* оказались резистентными к цефалоспорином – порядка 81% от всех выявленных штаммов. Высокой резистентностью также можно охарактеризовать штаммы *K. pneumoniae* к карбапенемам – 76%, причем к меропенему и имипенему несколько большей резистентностью, чем к эртапенему (Таблица 10).

Возбудитель *A. baumannii* оказался экстремально резистентным к большинству имеющихся против него терапевтических опций. Более 96% выявленных штаммов *A. baumannii* были резистентные как минимум к пяти АБП. Практически все штаммы *A. baumannii* оказались устойчивы к цефалоспорином и карбапенемам (Таблица 11).

Таблица 11 - Антибиотикограмма патогена *A. baumannii*

Чувствительность к антибиотикам <i>A. baumannii</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Амикацин	105 (94%)	0	0
Цефепим	107 (96%)	0	0
Цефотаксим	103 (92%)	0	0
Ампициллин/сульбактам	97 (87%)	6 (5%)	3 (3%)
Тигециклин	0	86 (77%)	17 (15%)
Цефтазидим	107 (96%)	0	0
Сульперазон	97 (87%)	7 (6%)	0
Ципрофлоксацин	33 (29%)	0	0
Триметоприм /сульфаметоксазол	107 (96%)	0	0
Меропенем	104 (93%)	0	2 (2%)
Имипенем	105 (94%)	0	2 (2%)
Эртапенем	73 (65%)	0	0
Фосфомицин	13 (12%)	0	1 (1%)
Цефтриаксон	17 (15%)	0	0
Азтреонам	23 (21%)	0	0
Количество штаммов от общего числа выявленных, n (%)	107 (96%)	88 (79%)	20 (18%)

Некоторые штаммы *A. baumannii* были чувствительны при увеличенной экспозиции к тигециклину – порядка 77% штаммов, однако, при этом, все эти выявленные штаммы обладали резистентностью к большинству АБП. Всего 15% выявленных штаммов патогена *A. baumannii* оставались чувствительны к тигециклину.

P. aeruginosa встречалась несколько реже среди госпитализированных пациентов, нежели *K. Pneumoniae* и *A. Baumannii*, с частотой распространения в 11%. Выявленные штаммы *P. aeruginosa* можно также охарактеризовать как полирезистентные – 61% штаммов обладали устойчивостью как минимум к одному АБП (Таблица 12).

Таблица 12 - Антибиотикограмма патогена *P. aeruginosa*

Чувствительность к антибиотикам <i>P. aeruginosa</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Амикацин	41 (47%)	5	40 (45%)
Цефепим	51 (58%)	0	34 (39%)
Цефотаксим	2 (2%)	0	0
Цефтолозан/тазобактам	4 (5%)	0	0
Пиперациллин/тазобактам	0	0	3 (3%)
Цефтазидим	51 (58%)	0	34 (39%)
Сультперазон	49 (56%)	0	36 (41%)
Меропенем, имипенем	45 (51%)	0	39 (44%)
Эртапенем	1 (1%)	0	0
Дорипенем	45 (51%)	0	39 (44%)
Ципрофлоксацин	50 (57%)	0	34 (39%)
Общее количество, n (%)	54 (61%)	5 (6%)	44 (50%)

Порядка 58% штаммов *P. aeruginosa* обладали устойчивостью к воздействию цефалоспоринов, и 47% оказались резистентными к аминогликозиду III поколения, амикацину. Однако, 45% от общего числа выявленных штаммов *P. aeruginosa*

оказались чувствительны к амикацину. Устойчивость к карбапенемам находилась также на достаточно высоком уровне – более 50% выявленных штаммов были резистентными к меропенему, имипенему и дорипенему (Таблица 13).

Таблица 13 - Антибиотикограмма патогена *S. aureus*

Чувствительность к антибиотикам <i>S. aureus</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Амикацин	1 (2%)	0	0
Оксациллин	9 (19%)	0	38 (79%)
Цефокситин	9 (19%)	0	38 (79%)
Ванкомицин	0	0	9 (19%)
Тигециклин	0	0	48 (100%)
Цефтазидим	1 (2%)	0	0
Цефтаролин	0	0	25 (52%)
Ципрофлоксацин	1 (2%)	0	0
Моксифлоксацин	9 (19%)	0	38 (79%)
Карбапенемы (эртапенем, меропенем, имипенем)	1 (2%)	0	
Фосфомицин	1 (2%)	0	
Клиндамицин	3 (6%)	0	17 (35%)
Тетрациклин	6 (13%)	0	37 (77%)
Эритромицин	0	0	39 (81%)
Гентамицин	8 (17%)	0	39 (81%)
Линезолид	0	0	47 (98%)
Количество штаммов от общего числа выявленных, n (%)	12 (25%)	0 (0%)	48 (100%)

Было установлено, что три данных патогена – *K. Pneumoniae*, *A. Baumanni* и *P. Aeruginosa* это наиболее распространенные возбудители нозокомиальных инфекций многопрофильного стационара ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Резистентные к антибиотикам штаммы *S. aureus* встречались достаточно редко: менее чем в 10 случаях была обнаружена устойчивость к моксифлоксацину, гентамицину, тетрациклину и др. Штаммы MRSA были выявлены всего в 9 случаях (19%), однако все эти случаи были ассоциированы с развитием НП тяжелого течения со смертельным исходом.

Согласно полученным данным возбудитель *S. aureus* обладал достаточной чувствительностью к большинству антимикробных препаратов – линкозамидам, макролидам, аминогликозидам. Все выявленные штаммы *S. aureus* были чувствительными к тигециклину.

В 43 случаях были выявлены штаммы *S. aureus* в легких пациентов – а именно из трахеального аспирата и мокроты, всего 6 случаев было выявлено *S. aureus* вызванных бактериемий.

Среди выделенных штаммов патогена *S. epidermidis* более 70% штаммов оказались резистентными к метициллину (оксациллину) и эритромицину (Таблица 14).

Таблица 14 - Антибиотикограмма патогена *S. epidermidis*

Чувствительность к антибиотикам <i>S. epidermidis</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Ванкомицин	0	0	52 (71%)

Продолжение Таблицы 14

Амикацин	2 (3%)	0	0
Оксациллин	52 (71%)	0	21 (29%)
Цефокситин	46 (64%)	0	21 (29%)
Тигециклин	0	1 (2%)	58 (80%)
Моксифлоксацин	37 (63%)	0	31 (42%)
Рифампин	2 (3%)	0	25 (34%)
Клиндамицин	49 (67%)	0	12 (16%)
Тетрациклин	14 (19%)	1 (2%)	0
Эритромицин	56 (76%)	0	12 (16%)
Гентамицин	44 (60%)	0	22 (30%)
Линезолид	0	0	68 (93%)
Количество штаммов от общего числа выявленных, n (%)	62 (85%)	2 (3%)	68 (93%)

Более половины обнаруженных штаммов *E. coli* оказались устойчивыми к ряду АБП: к цефалоспорином, защищенным бета-лактамам, фторхинолонам. У 21% штаммов обнаружилась устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу. Однако, большинство штаммов *E. coli* (93%) были чувствительны к одному или нескольким АБП (Таблица 15).

Таблица 15 - Антибиотикограмма патогена *E. coli*

Чувствительность к антибиотикам <i>E. coli</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Цефотаксим	23 (40%)	0	30 (52%)
Цефтриаксон	23 (40%)	0	4 (7%)

Продолжение Таблицы 15

Цефепим	23 (40%)	0	31 (53%)
Цефтазидим	23 (40%)	0	31 (53%)
Амикацин	1 (2%)	1 (2%)	52 (90%)
Азтреонам	7 (12%)	0	15 (26%)
Сульперазон	5 (9%)	0	35 (60%)
Ампициллин/сульбактам	18 (31%)	0	19 (33%)
Амоксициллин/клавулановая кислота	4 (7%)	0	11 (19%)
Оксациллин	7 (12%)	0	0
Карбапенемы (меропенем, имипенем)	0	0	54 (93%)
Дорипенем	0	0	31 (53%)
Эртапенем	0	0	18 (31%)
Тигециклин	0	0	35 (60%)
Фосфомицин	0	0	34 (59%)
Триметоприм /сульфаметоксазол	12 (21%)	0	23 (40%)
Моксифлоксацин	9 (16%)	0	22 (38%)
Левифлоксацин	3 (5%)	0	10 (17%)
Ципрофлоксацин	5 (9%)	0	5 (9%)
Количество штаммов от общего числа выявленных, n (%)	31 (53%)	1 (2%)	54 (93%)

Устойчивость энтерококков к ванкомицину была выявлена только у *E. faecium*, у 27% обнаруженных штаммов. Большинство энтерококков были чувствительны к ванкомицину (Таблица 16, Таблица 17).

Таблица 16 - Антибиотикограмма патогена *E. faecium*

Чувствительность к антибиотикам <i>E. faecium</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Ванкомицин	17 (27%)	0	42 (68%)
Линезолид	1 (2%)	0	58 (94%)
Ампициллин	58 (94%)	0	3 (5%)
Эритромицин	57 (92%)	0	1 (2%)
Клиндамицин	57 (92%)	0	1 (2%)
Гентамицин	57 (92%)	0	0
Нитрофурантоин	19 (31%)	0	1 (2%)
Рифампин	0	0	2 (3%)
Тигециклин	0	0	21 (34%)
Моксифлоксацин	57 (92%)	0	1 (2%)
Ципрофлоксацин	11 (18%)	0	0
Количество штаммов от общего числа выявленных, n (%)	60 (97%)	0 (0%)	60 (97%)

Таблица 17 - Антибиотикограмма патогена *E. faecalis*

Чувствительность к антибиотикам <i>E. faecalis</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Ванкомицин	0	0	43 (98%)
Линезолид	0	0	43 (98%)
Ампициллин	0	0	42 (95%)
Эритромицин	32 (73%)	1 (2%)	9 (20%)

Продолжение Таблицы 17

Клиндамицин	43 (98%)	0	0
Гентамицин	28 (64%)	0	14 (32%)
Нитрофурантоин	0	0	22 (50%)
Рифампин	0	0	0
Тигециклин	0	0	10 (23%)
Моксифлоксацин	24 (55%)	0	18 (41%)
Ципрофлоксацин	6 (14%)	0	0
Количество штаммов от общего числа выявленных, n (%)	43 (98%)	1 (2%)	43 (98%)

Патоген *P. mirabilis* был выделен всего в количестве 88 штаммов из трахеального аспирата больных. 86% выделенных штаммов *P. mirabilis* оказались резистентными к цефалоспорином II-III поколения, к фторхинолонам – порядка 44% и к триметоприму/сульфаметоксазолу – 67% выделенных штаммов. При этом большинство штаммов оказалось чувствительными хотя бы к одному АБП согласно антибиотикограмме патогена (Таблица 18).

Таблица 18 - Антибиотикограмма патогена *P. mirabilis*

Чувствительность к антибиотикам <i>P. mirabilis</i>			
Антимикробный препарат	R устойчивый, n (%)	I чувствителен при увеличенной экспозиции n (%)	S Чувствителен n (%)
Цефотаксим	47 (80%)	0	9 (15%)
Цефтриаксон	7 (12%)	0	0
Цефепим	47 (80%)	0	9 (15%)
Цефтазидим	46 (77%)	0	9 (15%)
Амикацин	32 (54%)	3 (5%)	21 (36%)
Азтреонам	5 (8%)	0	0

Продолжение Таблицы 18

Сульперазон	2 (3%)	0	50 (85%)
Ампициллин/сульбактам	43 (73%)	0	0
Амоксициллин/клавулановая кислота	0	0	4 (7%)
Нитрофурантоин	16 (27%)	0	0
Карбапенемы (меропенем, имипенем)	1 (2%)	0	55 (93%)
Дорипенем	0	0	26 (44%)
Эртапенем	1 (2%)	0	27 (46%)
Тигециклин	5 (8%)	0	0
Фосфомицин	0	0	6 (10%)
Триметоприм /сульфаметоксазол	41 (67%)	0	6 (10%)
Моксифлоксацин	26 (44%)	0	5 (8%)
Левифлоксацин	9 (15%)	0	7 (12%)
Ципрофлоксацин	7 (12%)	0	2 (3%)
Количество штаммов от общего числа выявленных, n (%)	51 (86%)	3 (5%)	56 (95%)

Внебольничных патогенов оказалось определить крайне проблематично, так как зачастую существовало прикрепление больничной флоры, причем в достаточно короткие сроки. Всего в 70 случаях (31%) первый анализ микробиологии был выполнен в течение первых двух суток с момента поступления пациента в стационар: 10 случаев среди поступивших с диагнозом внебольничной пневмонии, 12 случаев пришлось на ИАИ, 38 случаев среди пациентов с установленным позднее диагнозом НП и 10 случаев пришлось на пациентов с другими диагнозами. В этих случаях было зафиксировано несколько патогенов, которые были выявлены у пациентов первые двое суток с момента их поступления в стационар, в общем количестве 110 штаммов: *K.pneumoniae*, *E.faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *P.*

mirabilis, *E. coli*, *A. baumannii*, *S. mitis*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* (Таблица 19).

Таблица 19 - Выявленные в первые двое суток с момента поступления патогены

Разновидность бактерий	Частота выявления	Общее количество выделений из всех биосубстратов, n
<i>E. Coli</i>	25%	28
<i>K. pneumoniae</i>	17%	19
<i>S. aureus</i>	14%	15
MRSA	3%	3
<i>P. aeruginosa</i>	7%	8
<i>A. baumannii</i>	5%	5
<i>S. epidermidis</i>	9%	10
<i>P. mirabilis</i>	2%	2
<i>E. faecalis</i>	12%	13
<i>H. influenza</i>	6%	6
<i>S. pneumoniae</i>	1%	1
<i>S. mitis</i>	1%	1
Примечание: MRSA - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (eng), Метициллинрезистентный золотистый стафилококк		

3.6. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов

Подробные данные по антибактериальной терапии, среди отобранных 226 случаев, с учетом дозировок и кратности применения оказались доступны для 166 случаев развития инфекционных заболеваний (из которых 29 случаев интраабдоминальные инфекции, 27 случаев внебольничной пневмонии и 110

случаев развития НП). Установлено, что в структуру врачебных назначений вошло 31 международное непатентованное наименование (МНН) группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия» (Таблица 20). Все анализируемые АБП были назначены внутривенно [65].

Таблица 20 - Структура и частота назначений антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

АТХ-код	АБП	Частота назначения %, n
J01AA12	тигециклин	13,8 (78)
J01CR02	ампициллин/сульбактам	11,3 (64)
	амоксициллин/клавулановая кислота	0,4 (2)
J01DB04	цефазолин	0,4 (2)
J01DD	цефтриаксон	3,5 (20)
	цефоперазон/сульбактам	4,4 (25)
J01DE	цефепим	2,1 (12)
	цефепим/сульбактам	2,1 (12)
J01DF01	азтреонам	0,2 (1)
J01DH	имипенем/циластатин	3,5 (20)
	меропенем	13,6 (77)
	эртапенем	2,5 (14)
	дорипенем	0,4 (2)
J01DI	цефтаролина фосамил	0,4 (2)
	цефтазидим/авибактам	0,9 (5)
J01EE01	сульфаметоксазол/ триметоприм	0,5 (3)
J01FA09	кларитромицин	0,9 (5)
J01FF01	клиндамицин	0,5 (3)
J01GB	амикацин	5,7 (32)
	гентамицин	0,2 (1)
J01MA	левофлоксацин	1,6 (9)
	моксифлоксацин	1,6 (9)
	ципрофлоксацин	1,3 (7)
J01XA	ванкомицин	5,8 (33)
	тейкопланин	0,2 (1)
J01XX	линезолид	2,3 (13)
	фосфомицин	3,7 (21)
J01XB02	полимиксин В	12,4 (70)
J01XD01	метронидазол	3,2 (18)

Доля эмпирически назначенных АБП составила 47% (n=78), терапия была начата еще до результатов первой микробиологии. Эмпирически АБП назначались, как правило, в режиме монотерапии (порядка 81% (n=63) назначений). Порядка 40% (n=31) эмпирических назначений пришлось на выделенную группу защищенных β -лактамов, в которую вошли ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам, амоксициллин/клавулат, причем чаще всего применялся ампициллин/сульбактам, со среднесуточной дозировкой в 9000 мг (Рисунок 37) [65].



Рисунок 37 - Эмпирическая антибактериальная терапия

Условные «препараты резерва» карбапенемы были назначены в 18% случаев (n=14), причем в более чем половине случаев назначали меропенем, карбапенем с антисинегнойной активностью, в остальных – эртапенем. Стартовые режимы терапии цефтриаксоном и ванкомицином ассоциировались с увеличенным количеством требуемых корректировок терапии (4 смены терапии в среднем для цефтриаксона и 4,8 – для ванкомицина), а также с более длительным пребыванием

пациентов в ОРИТ (34 дн. и 36 дн., соответственно). Коррекция терапии при стартовом режиме карбапенемом или ампициллином/сульбактамом требовалась в среднем не чаще двух раз, и длительность пребывания пациентов в ОРИТ также была сокращена в среднем до 17 дн. [65].

Коррекция терапии происходила у 90% (n=150) пациентов выборки для анализа, соответственно у 10% (n=17) пациентов смены АБП не проводилось, причем 6% (n=10) случаев без смены антибактериальной терапии завершились летальным исходом. В анализируемой выборке наибольшей частотой целенаправленного назначения обладали препараты группы карбапенемов и препараты тигециклин и полимиксин В – преимущественно комбинированно (Рисунок 38). При этом средняя продолжительность терапии карбапенемом составила - $8 \pm 6,8$ дней (95% ДИ [6,03-7,84]) и была значительно ниже, чем тигециклином - $11 \pm 8,6$ дней (95% ДИ [7,45-10,24]) или полимиксином В - $12 \pm 10,7$ дней (95% ДИ [9,17-12,84]). К сравнению, средняя продолжительность назначения защищенных β -лактамов или незащищенных цефалоспоринов составила 5 дней ($5 \pm 3,1$ дн. 95% ДИ [2,75-3,60] и $5 \pm 2,3$ дн. 95% ДИ [1,88-3,02] соответственно), а фторхинолонов составила всего $4 \pm 2,04$ дня (95% ДИ [1,60-2,85]) (Таблица 21).



Примечание: В группу защищенные β-лактамы вошли ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам, цефтазидим/авибактам, амоксициллин/клавулат; в группу карбапенемы - меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем, эртапенем; В группу фторхинолоны - моксифлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин; В группу аминогликозиды – амикацин и гентамицин; 4. В группу цефалоспорины незащищенные - цефазолин, цефтриаксон, цефепим, цефтазидим, цефтаролин; АБП – антибактериальные препараты

Рисунок 38 - Этиотропная антибактериальная терапия

Невысокая частота назначения ванкомицина (менее 20%) и линезолида (около 10%) подтверждена данными микробиологического пейзажа – умеренно чувствительный *S. aureus* был выявлен достаточно редко, а MRSA был подтвержден лишь в 9 случаях, кроме того, распространение других стафилококков и энтерококков также не превышало 10% среди всех выявленных штаммов (Рисунок 38, Таблица 13) [65].

Таблица 21 – Средняя длительность антибактериальной терапии

Антимикробные препараты	Длительность терапии (M±SD) дн.	ДИ 95%
Ко-тримоксазол	11±7,23	[3,76-45,46]
Линкозамиды	8±5,59	[4,01-9,22]
Метронидазол	8±8,8	[6,62-12,24]
Фосфомицин	9±8,3	[6,32-11,93]
Ванкомицин	9±8,2	[6,58-10,84]
Аминогликозиды	8±7,3	[5,89-9,69]
Цефалоспорины I-V	5±2,3	[1,88-3,02]
Фторхинолоны	4±2,04	[1,60-2,85]
Полимиксин В	12±10,7	[9,17-12,84]
Тигециклин	11±8,6	[7,45-10,24]
β-лактамы + β-лактамазы	5±3,1	[2,75-3,60]
Карбапенемы	8±6,8	[6,03-7,84]

Касательно назначения карбапенемов, стоит отметить, что меропенем с антисинегнойной активностью был назначен в семь раз чаще, чем эртапенем, который не приводит, как правило, к селекции БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. Так как практически 80% пациентов понадобилась поддержка дыхания, а половине ИВЛ была установлена при поступлении, все пациенты достаточно длительно находились в ОРИТ, риск инфицирования БЛРС-продуцентами, синегнойной палочкой и *A. baumannii* следует рассматривать как высокий. Если просмотреть количество обнаруженных инфекций *P. aeruginosa*, и выделений *Acinetobacter spp.* согласно Российским национальным клиническим рекомендациям «Нозокомиальная пневмония у взрослых», 2016 и Стратегии контроля антимикробных препаратов, СКАТ, 2018, в назначениях должны преобладать антисинегнойные препараты - цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, меропенем, имипенем, ципрофлоксацин, левофлоксацин, амикацин, полимиксин В и др. [5,20]. Анализ данных о применении АБП в стационаре показал, что в 48% случаев пациентам назначались препараты с антисинегнойной активностью. Однако, полученные данные о резистентности *P.*

aeruginosa свидетельствуют о достаточно высокой устойчивости (свыше 50%) к препаратам цефтазидима, цефепима, цефоперазона/сульбактама, меропенема, имипенема, ципрофлоксацину, и амикацину. А устойчивость выделенных штаммов *A. baumannii*, превышающая 80-90% к большинству АБП, оставляет лишь единственную возможную опцию терапии «препаратом резерва» тигециклином (77% изолятов *A. baumannii* оказались чувствительны к тигециклину, но при увеличенной экспозиции антибиотика). Также согласно результатам микробиологического анализа *K. pneumoniae* оказалась чувствительна к тигециклину (обнаружено 50% штаммов *K. pneumoniae* чувствительных к тигециклину и 0% резистентных), несмотря на недавние сообщения о росте приобретенной резистентности к данному препарату [20].

Оценка потребления АБП была выполнена на основании фактических данных о потреблении препаратов на выборке пациентов, поступивших в стационар в 2020 г. (анализ 286 назначений АБП у 85 пациентов). Данные о DDD были доступны для всех назначенных антибиотиков, кроме сульфаметоксазола/триметоприма, единожды назначенного [66]. Годовой объем потребления АБП за 2020 г. в качестве терапии нозокомиальных инфекций составил 85594 DDD для отобранной выборки пациентов. Как видно на Рисунке 39, лидирующее место в структуре потребления системных антибиотиков заняли препараты меропенема, полимиксина В и тигециклина. DDDs меропенема составило 26550 за 2020 год, превышая при этом потребление большинства АБП в десятки раз. В сегмент DU-90% вошло всего 5 препаратов: тигециклин, меропенем, полимиксин В, амикацин и ампициллин/сульбактам, все остальные АБП составили DU-10%. При сравнении с общей структурой назначений (Таблица 20) на 5 МНН, вошедших в сегмент DU-90%, приходится 57% (n=321) всех назначений АБП [65].

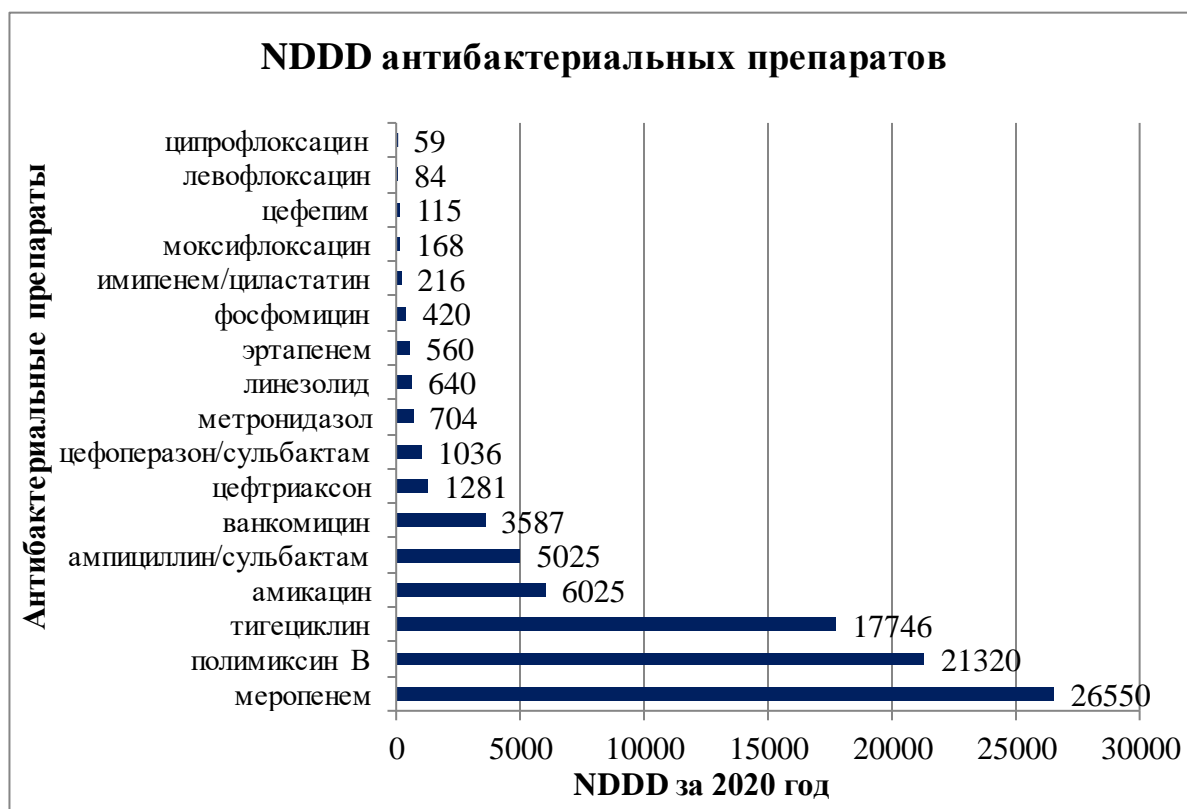


Рисунок 39 - Число установленных суточных доз АБП в 2020 г.

NDDD меропенема составило 26550 за 2020 год, превышая при этом потребление большинства АБП в десятки раз. В сегмент DU-90% вошло всего 5 препаратов: тигециклин, меропенем, полимиксин В, амикацин и ампициллин/сульбактам, все остальные АБП составили DU-10%. В структуре назначений на 5 МНН, вошедших в сегмент DU-90%, приходится 56,8%. Основываясь на рекомендациях по назначению антибактериальной терапии можно сказать, что препараты тигециклина, меропенема и полимиксина В используются в достаточно больших количествах [65,66]. Кроме того, согласно классификации ВОЗ AWaRe препараты меропенема относят в группу «наблюдения», а тигециклин с полимиксином В – в группу «резерва», как препараты с высокой активностью в отношении продуцентов БРЛС [65].

Для определения доли пациентов, получающих определенный АБП в стационаре, были также рассчитаны показатели DDD/100 койко-дней, в Таблице 22 отображены наиболее потребляемые АБП. За 2020 г. в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» интенсивность потребления АБП составила 28,71 DDD/100

койко-дней, соответственно, порядка 30% пациентов стационара ежедневно получали 1 DDD системного антибиотика [65,66,82].

Таблица 22 - DDD/100 койко-дней АБП в 2020 г.

АБП	АТХ-код	ВОЗ DDD (г.)	DDD/ 100 койко- дней
меропенем	J01DH02	3	8,9
полимиксин В	J01XB02	0,15	7,2
тигециклин	J01AA12	0,1	6
амикацин	J01GB06	1	2
ампициллин/с ульбактам	J01CR01	6	1,7
ванкомицин	J01XA01	2	1,2
цефтриаксон	J01DD04	2	0,43
цефоперазон/с ульбактам	J01DD621	4	0,35
метронидазол	J01XD01	1,5	0,24
линезолид	J01XX08	1,2	0,22
эртапенем	J01DH03	1	0,19

Основываясь на рекомендациях СКАТ, 2018 г. по назначению антибактериальной терапии, можно сказать, что препараты тигециклина, меропенема и полимиксина В используются в чрезмерно больших количествах [5]. Кроме того, согласно классификации ВОЗ AWaRe препараты меропенема относят в группу «наблюдения», а тигециклин с полимиксином В – в группу «резерва», как препараты с высокой активностью в отношении продуцентов БРЛС [79].

Назначения респираторных фторхинолонов и таких препаратов как цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам и цефтазидим/авибактам – крайне малочисленны, хотя они рекомендованы в качестве терапии согласно клиническим рекомендациям «Нозокомиальная пневмония у взрослых» [20]. Так как наибольшее количество назначений системной антибактериальной терапии происходит в отделениях ОРИТ, и пациенты в выборке для анализа пребывали в ОРИТ в среднем 17 дней, можно сказать, что данное исследование отражает общий уровень потребления системных АБП в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» [65].

3.7. Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии

Проанализировано 226 медицинских карт пациентов с инфекциями тяжелого течения, у 63% (n=142) была диагностирована НП. Для фармакоэкономического анализа было отобрано 110 случаев НП с подробным описанием проведенной антибактериальной терапии. В выборке преобладали мужчины – 62% (n=68), женщины составили 38% (n=42), средний возраст пациентов - $61 \pm 18,9$ год. Все пациенты с НП находились в ОРИТ в среднем $20 \pm 16,02$ дн. Общая длительность госпитализации в среднем оказалась $27 \pm 17,14$ койко-дней. Летальность составила 51% (n=56) [83].

Структура врачебных назначений была представлена в рамках 31 международного непатентованного наименования (МНН) группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия». При анализе данных о проведенной антибактериальной терапии были выделены некоторые режимы эмпирической терапии и наиболее часто используемые АБП при НП для проведения фармакоэкономического исследования.

Прямые медицинские затраты на эмпирическую антибактериальную терапию на один законченный случай НП составили в среднем 9367 руб. (Me=2118 руб., межквартильный размах [1462; 3525]). В качестве суррогатных точек для режимов эмпирической антибактериальной терапии были выбраны такие показатели как длительность пребывания пациента в ОРИТ, необходимость в коррекции антибактериальной терапии. Эмпирическая терапия цефтриаксоном или ванкомицином в монорежиме была ассоциирована с увеличенной длительностью пребывания пациентов в ОРИТ, частыми сменами антибактериальной терапии и, как следствие, более существенными прямыми медицинскими затратами (затраты на всю антибактериальную терапию, микробиологию). Карбапенемы в качестве эмпирической терапии оказались наиболее затратной опцией, но общие медицинские затраты, связанные с патогенами, остались на среднем уровне, с небольшим количеством смен антибактериальной терапии. Наименьшая длительность пребывания пациентов в ОРИТ наблюдалась при назначении в качестве стартового препарата из группы карбапенемов или ампициллина/сульбактама.

Выполненные расчеты показали, что наиболее эффективным с точки зрения затрат стартовым режимом антибактериальной терапии при НП является цефтриаксон + метронидазол (СЕА=1181), а также режимы с применением ампициллина/сульбактама (СЕА=1276) или эртапенема в монорежиме (СЕА=1253). Несмотря на относительно дорогие стартовые режимы терапии карбапенемами, они обладают хорошей клинической эффективностью (реже требуется смена терапии, сокращена длительность пребывания пациента в ОРИТ), невысокими общими затратами и, как следствие, хорошим соотношением затраты/эффективность. Эмпирические назначения ванкомицина и цефтриаксона имеют наибольшие значения коэффициента затраты/эффективность и ассоциированы со значительными затратами на всю последующую коррекцию терапии, и значит являются экономически невыгодными для терапии НП в стационаре (Таблица 23) [83].

Таблица 23 - Эффективность некоторых режимов эмпирической антибактериальной терапии на основании суррогатных точек

Режим эмпирической терапии	Затраты режима терапии, руб.	Смены терапии	ОРИТ, дн.	Общие затраты, связанные с патогенами, руб. (DC)	ΣEf	СЕА
цефтриаксон + метронидазол	263	2,4	31	53 022	45	1181
цефтриаксон	250	4	34	158 030	28	5656
ампициллин/ сульбактам	2571	2,3	17	62 985	49	1276
ванкомицин	956	4,8	36	196 865	23	8338
меропенем	13 575	2,3	19	64 880	49	1331
имипенем/ циластатин	12 076	1,8	12	87 651	64	1372
эртапенем	11 997	2	18	69 608	56	1253

Примечание: ΣEf – эффективность терапии суммарно; СЕА – коэффициент затраты/эффективность (причем общие затраты, связанные с патогенами (DC) - затраты на всю антибактериальную терапию и микробиологические исследования); ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; дн. – дни; руб. - рублей

Комбинация применения метронидазола с цефтриаксоном попала в выборку фармакоэпидемиологического анализа реальной клинической практики применения терапии при НП, вероятно, по причине достаточно большого количества пациентов, которые поступали в стационар с острой хирургической патологией – в 19% случаев (острый холецистит, острая кишечная непроходимость). Соответственно, в дальнейшем, у большинства таких пациентов произошло развитие НП, в рамках госпитализации с диагнозом при поступлении острый холецистит или острая кишечная непроходимость. Очевидно, что рутинное применение метронидазола в качестве препарата выбора в терапии НП не показано [20].

Еще одной вариацией применения фармакоэкономического метода «затраты-эффективность» стали расчеты применения АБП в отдельности, с учетом средней длительности применения, необходимости коррекции терапии, а также всей длительности пребывания пациентов в стационаре. В данном случае прямые медицинские затраты включали исключительно антибактериальную терапию одним препаратом (Таблица 24) [83].

Таблица 24 - Эффективность антибактериальной терапии НП на основании суррогатных точек

Препараты	Лечение, дн.	Смены терапии	ОРИТ, дн.	Койко-дни	ДС, руб.	Σ Ef	СЕА
ампициллин/ сульбактам	4,4	2,2	18	23	2 553	78	33
цефтриаксон	4,5	4	25	31	253	55	5
амикацин	8,3	3,3	31	38	1 475	48	31
меропенем	9	2,7	24	32	27 810	55	502
цефепим/ сульбактам	5,8	3,1	28	36	29 723	56	532
цефоперазон/ сульбактам	5	2,5	20	23	3 620	69	52
фосфомицин	8,6	3,7	22	28	20 533	47	439
ванкомицин	9,2	3,7	27	34	6 256	45	140
полимиксин В	12,2	3,1	28	34	32 720	47	697
тигециклин	11,2	3,1	24	30	43 798	49	900

Примечание: Σ Ef – эффективность терапии суммарно; ДС – прямые медицинские затраты на терапию одним АБП усредненной длительности лечения; СЕА – коэффициент затраты/эффективность; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; дн. – дни; руб. - рублей

Эффективность антибактериальной терапии была рассчитана по сумме суррогатных точек - показателей средней длительности антибактериальной терапии, длительности пребывания пациента в ОРИТ, необходимости коррекции антибактериальной терапии, общего числа койко-дней в стационаре (Таблица 24) [83].

Наилучшее соотношение затраты/эффективность оказалось у цефтриаксона (СЕА=5). Несмотря на то, что по многим показателям эффективности он уступает другим АБП, а также ассоциирован с наибольшим количеством смен терапии. Учитывая короткий курс применения цефтриаксона, дешевизну и исход «выписка» в 67% случаев при его назначении, цефтриаксон - экономически выгоден для медицинской организации в качестве стартового препарата для терапии НП. Согласно расчетам экономически эффективными также можно считать следующие препараты: амикацин (СЕА=31), ампициллин/сульбактам (СЕА=33), и ингибитор защищённый цефалоспорин цефоперазон/сульбактам (СЕА=52). Самый высокий показатель СЕА оказался у препарата тигециклин, равный 900. Очевидно, что дороговизна препаратов влияет на данный показатель, однако, если посмотреть на эффективность терапии НП тигециклином на основании конечных точек, а не суррогатных, то соотношение затраты/эффективность тигециклина несколько лучше, в сравнении с другими АБП (Таблица 24) [83].

Эффективность антибактериальной терапии НП на основании конечных точек, с учетом прямых медицинских затрат, включающих в себя затраты на всю антибактериальную терапию и микробиологические исследования, также была рассчитана в рамках данного исследования. Наилучшим выбором по эффективности затрат с учетом исходов стал препарат ампициллин/сульбактам (СЕА=830). Наименьшей экономической эффективностью обладает фосфомицин (СЕА=3029). Стоит отметить, что полученные расчеты коэффициентов затраты/эффективность на основании конечных точек соотносятся с таковых суррогатных точек для большинства АБП, за исключением фосфомицина и ванкомицина. Учитывая высокую смертность среди пациентов с НП, относительно хорошей клинической эффективностью на основании проведенного анализа обладают ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, амикацин и цефепим/сульбактам. (Таблица 25).

Таблица 25 - Эффективность антибактериальной терапии НП на основании конечных точек

Антимикробные препараты	Исходы		ДС, руб.	Ef	СЕА
	выписка	смерть			
ампициллин/сульбактам	27	17	48 564	59	830
цефтриаксон	8	4	85 252	67	1279
амикацин	16	12	97 395	57	1704
меропенем	31	32	103 253	49	2098
цефепим/сульбактам	5	4	114 824	56	2067
цефоперазон/сульбактам	5	6	44 974	45	989
фосфомицин	8	8	151 457	50	3029
ванкомицин	11	12	119 605	48	2501
полимиксин В	28	32	114 321	47	2450
тигециклин	28	32	113 312	47	2428

Примечание: Ef – эффективность терапии на основании конечных точек – исходов; ДС – прямые медицинские затраты на всю терапию АБП, микробиологию; СЕА – коэффициент затраты/эффективность; дн. – дни; руб. - рублей

Было обнаружено, что наиболее затратные опции терапии, свыше 100 тыс.руб. за курс средней продолжительности, ассоциированы с меньшей сравнительной клинической эффективностью как на основании суррогатных, так и конечных точек: терапия фосфомицином, меропенемом, ванкомицином, полимиксином В и тигециклином. Все перечисленные антибиотики являются

препаратами выбора при развитии НП согласно Российским национальным клиническим рекомендациям «Нозокомиальная пневмония у взрослых», и Стратегии контроля антимикробных препаратов, СКАТ, 2018 [5,83].

Также в рамках проведенного исследования был выполнен анализ прямых медицинских затрат, ассоциированных с патогенами группы «ESKAPE» - а именно проанализированы затраты на антибактериальную терапию и микробиологические исследования. Прямые медицинские затраты, ассоциированные с патогенами «ESKAPE», на 1 случай НП составили 85 721 руб. (Таблица 26). Все пациенты находились в ОРИТ в среднем 20 дней, при этом, согласно тарифам на оплату медицинской помощи программы ОМС, средняя стоимость пребывания в отделении реанимации (в зависимости от категории сложности) составляет порядка 129 тыс. руб. [84,85,86]. Таким образом, только на антибактериальную терапию и микробиологические исследования в рамках оказания медицинской помощи пациентам с НП в условиях стационара уходит около 70% бюджетных средств [83].

Таблица 26 – Анализ прямых медицинских затрат антибактериальной терапии НП

Анализ прямых медицинских затрат НП	Стоимость (руб.)
Затраты средней продолжительности антибактериальной терапии	76 162,48
Затраты одних суток антибактериальной терапии НП	9 520,31
Затраты на одно микробиологическое исследование	1500 [87]
Затраты на одного пациента для проведения микробиологических исследований (за весь период пребывания)	9559,09
Затраты, ассоциированные с патогенами «ESKAPE», на 1 случай НП (микробиологические исследования + антибактериальная терапия)	85 721,57
Примечание: НП – нозокомиальная пневмония; руб. - рублей	

Полученные результаты фармакоэкономического исследования на основании данных реальной клинической практики применения антибактериальной терапии

при НИ, позволили сформировать специальные таблицы с целью оптимизации выбора режимов антибактериальной терапии НП, с учетом клинико-экономической составляющей. (Таблица 27, Таблица 28) [83].

Таблица 27 – Приоритетность выбора экономически эффективной эмпирической антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре

Приоритет выбора	Режим эмпирической антибактериальной терапии при НП	Затраты на антибактериальную терапию, руб.	Общие затраты, ассоциированные с патогенами ESKAPE	СЕА
1	цефтриаксон + метронидазол	263	53 022	1181
2	эртапенем	11 997	69 608	1253
3	ампициллин/сульбактам	2571	62 985	1276
4	меропенем	13 575	64 880	1331
5	имипенем/циластатин	12 076	87 651	1372
6	цефтриаксон	250	158 030	5656
7	ванкомицин	956	196 865	8338

Примечание: Приоритетность выбора зафиксирована на основании показателя СЕА (коэффициента «затраты-эффективность»), рассчитанного на основании суррогатных точек; НП – нозокомиальная пневмония; руб. - рубли

Таблица 28 – Приоритетность выбора экономически эффективной антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре

Приоритет выбора	Режим антибактериальной терапии при НП	Затраты на антибактериальную терапию, руб.	Общие затраты, ассоциированные с патогенами ESKAPE	СЕА
1	ампициллин/сульбактам	2 553	48 564	863
2	цефоперазон/сульбактам	3 620	44 974	1041
3	цефтриаксон	253	85 252	1284
4	амикацин	1 475	97 395	1735
5	цефепим/сульбактам	29 723	114 824	2599
6	меропенем	27 810	103 253	2600
7	ванкомицин	6 256	119 605	2641
8	полимиксин В	32 720	114 321	3147
9	тигециклин	43 798	113 312	3328
10	фосфомицин	20 533	151 457	3468

Примечание: Приоритетность выбора зафиксирована на основании суммы двух показателей СЕА (коэффициента «затраты-эффективность»), рассчитанных на основании суррогатных и конечных точек; НП – нозокомиальная пневмония; руб. - рубли

Полученные данные об экономической эффективности различных режимов антибактериальной терапии могут помочь оптимизировать выбор терапии в условиях многопрофильного стационара [83].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Широкая распространённость полирезистентных патогенов в медицинских организациях, проблемы чрезмерного, нерационального использования АБП и рост антибиотикорезистентности представляют собой серьёзную угрозу для современного здравоохранения. Внутрибольничные инфекции значительно осложняют лечение пациентов, увеличивают сроки госпитализации и зачастую ассоциированы с неблагоприятными исходами. Чрезмерное и нерациональное использование антибиотиков в условиях стационара и в ОРИТ ускоряет развитие резистентности патогенов, снижая эффективность доступных методов лечения.

Проведенное исследование продемонстрировало высокий уровень потребления АБП как на уровне страны - порядка 356 млн упаковок ежегодно, с 2008 по 2020 гг., так и на уровне отдельно взятой медицинской организации. Развитие госпитального сектора системы обращения лекарственных средств в РФ происходило разнонаправленно в анализируемый период, со скачком роста в 2012 году до 182 млн упак., и далее госзакупки АБП в среднем составляли порядка 143 млн упак. ежегодно. Но для относительно новых АБП, которые обладают активностью против полирезистентных возбудителей, объем государственных закупок только возрастал с каждым годом: среднегодовой темп прироста составил 100% в натуральном, и 126% в стоимостном выражении для выделенной группы АБП, активных против патогенов ESKAPE: пиперациллин/тазобактам, даптомицин, тигециклин, цефтаролина фосамил, телаванцин, далбаванцин, цефтазидим/авибактам, цефотаксим/сульбактам, цефтолозан/тазобактам и цефепим/сульбактам.

В структуре потребления РФ в период 2010-2020 гг. отмечено преобладание пиперацилина/тазобактама и тигециклина из относительно новых АБП, активных против полирезистентных возбудителей. Однако, если учитывать период с 2018 по 2020 – то лидером потребления становится новый комбинированный препарат

цефотаксима/сульбактама. В ЦФО масштаб использования данного препарата значительно выше: в 2020 г. зафиксирован объем 326 тыс. упак., что в 7 раз превышает показатели СЗФО (46 647 упаковок). Это свидетельствует о его стратегической роли в терапии инфекций, связанных с антимикробной резистентностью, обусловленной сочетанием эффективности и экономической доступности (средняя цена за упаковку: 328 руб. в ЦФО, 395 руб. в СЗФО).

В 2020 г. в обоих округах зафиксирован резкий рост потребления АБП, что коррелирует с необходимостью терапии вторичных бактериальных осложнений на фоне пандемии. Наибольший прирост в натуральном выражении отмечен для: цефотаксима/сульбактама: +46% в ЦФО, +86% в СЗФО; тигециклина: +72% в ЦФО, +12% в СЗФО. Это подтверждает гипотезу об усилении нагрузки на систему здравоохранения и адаптации терапевтических стратегий в условиях кризиса.

ЦФО демонстрирует более сбалансированную модель, сочетающую массовое использование экономически доступных комбинаций (цефотаксим/сульбактам) с активным внедрением инновационных препаратов (цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам). В СЗФО сохраняется зависимость от ограниченного перечня антибиотиков, что может повышать риски формирования резистентности в долгосрочной перспективе.

В обоих федеральных округах (ЦФО и СЗФО) за период 2010–2020 гг. отмечено преобладание тигециклина по объемам потребления в натуральном выражении, с учетом его присутствия в арсенале антибактериальных средств с 2010 года. Однако, если учитывать три последних года с 2018 по 2020 – то лидером потребления становится новый комбинированный препарат цефотаксима/сульбактама. В ЦФО масштаб использования данного препарата значительно выше: в 2020 г. зафиксирован объем 326 тыс. упак., что в 7 раз превышает показатели СЗФО (46 647 упаковок). Это свидетельствует о его стратегической роли в терапии инфекций, связанных с антимикробной резистентностью, обусловленной сочетанием эффективности и экономической доступности (средняя цена за упаковку: 328 руб. в ЦФО, 395 руб. в СЗФО).

Тигециклин стал одним из ключевых АБП в РФ, что подтверждается экспоненциальным ростом потребления. Снижение средней стоимости за упаковку при сохранении высоких темпов натуральных показателей отражает успешную адаптацию препарата в системе здравоохранения, однако требует мониторинга рисков развития резистентности. Устойчивость тренда зависит от баланса между доступностью, клинической эффективностью и регуляторными мерами по контролю за антимикробной терапией.

Стремительный рост потребления цефотаксима/сульбактама, зафиксированный в анализируемый период времени с 2018 по 2020 гг. требует усиления контроля за рациональностью назначений для предотвращения ускоренного развития резистентности. Высокая доля стоимостного прироста (+15-кратное увеличение против 10-кратного в натуральном выражении) также указывает на необходимость оценки экономической целесообразности применения цефотаксима/сульбактама в сравнении с другими комбинированными антибиотиками.

Отдельно стоит отметить резкий скачок потребления АБП в 2020 году: очевидно, что наибольшие объемы потребления за весь анализируемый период в разрезе всех трех секторов системы обращения ЛС были зафиксированы вследствие пандемии COVID-19 [88-90]. Данные, представленные в общемировой литературе многогранно обсуждают 2020 год, как год чрезмерного и нерационального применения АБП в терапии инфекций [90,91]. По некоторым данным Zhou F., et al., 2020, более 90% госпитализированных пациентов с COVID-19 получали антибиотики при отсутствии доказательств наличия бактериальной инфекции [91].

Для приведения количественных показателей потребления АБП в условиях стационара с учетом показателей занятости койки, за 2020 г. в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» интенсивность потребления АБП составила 28,71 DDD/100 койко-дней, соответственно, порядка 30% пациентов стационара ежедневно получали 1 DDD системного антибиотика. Общемировые тенденции

потребления АБП говорят о неуклонном росте потребления. В исследовании Eili Y. Klein et al., 2024 в 67 странах был проанализирован период с 2016-2023 гг. и зафиксировано, что общее потребление антибиотиков увеличилось на 16,3% в период с 2016 по 2023 год, с 29,5 до 34,3 млрд DDD, а уровень потребления антибиотиков вырос на 10,6%, с 13,7 до 15,2 DDD на 1000 жителей в день [92].

Исследователи в систематическом обзоре с применением мета-анализа Founou et al., 2017 пришли к выводу о том, что патогены группы ESKAPE считаются основной причиной высокой внутрибольничной смертности и ассоциированы со значительными затратами системы здравоохранения. Кроме того, исследователи также пришли к выводам о том, что пациенты с неинфекционными коморбидными состояниями относятся к группе высокого риска развития инфекционных осложнений и внутрибольничной смертности [93]. Этиологическая структура выявленных патогенов в проведенном диссертационном исследовании была представлена множеством бактерий, с преобладающим числом грамотрицательных патогенов из группы ESKAPE (*K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. Aeruginosa*), а также представителями грамположительной флоры – *E. faecium* и *S. aureus*. Полученные результаты этиологической структуры госпитальных инфекций стационара ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» соотносятся с данными крупного многоцентрового одномоментного исследования использования антимикробных препаратов в российских стационарах [94].

Показатель смертности в исследовании достиг 46%, а наиболее часто встречающимися диагнозами при поступлении оказались неинфекционные патологии: осложнения гастроэнтерологических заболеваний и сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология. У большинства пациентов были зафиксированы сопутствующие заболевания (82,3%), диагноз ИБС был зафиксирован у 92 больных, что составило 41% от общего количества пациентов в анализе. Таким образом, полученные результаты исследования подтверждают общемировые данные, зафиксированные в систематическом обзоре Founou et al., 2017 [93].

Уровни антибиотикорезистентности обнаруженных возбудителей инфекций в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» соотносятся с данными, полученными как в рамках российских, так и в зарубежных исследованиях [76-78,94-100]. Высокие показатели резистентности выявленных патогенов *K. pneumoniae*, *A.baumannii* и *P. Aeruginosa* к цефалоспорином III–IV поколения и карбапенемам, а также наличие у большого количества пациентов микст-инфекции грамотрицательными бактериями *K. Pneumoniae* и *A. Baumannii* – в 12,5% случаев, и *K. Pneumoniae* и *P. Aeruginosa* – 10,2% создают значительную проблему выбора эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии.

Оптимальная эмпирическая терапия при НП не определена на уровне мирового медицинского сообщества. Рекомендации по антибиотикотерапии варьируют и не ставят одну схему в приоритет перед другой. Например, руководство Американского общества инфекционных болезней/Американского торакального общества 2016 года рекомендует пиперациллин/тазобактам, антипсевдомонадный цефалоспорин, фторхинолон или карбапенем (имипенем или меропенем) для пациентов с низким риском смертности и отсутствием факторов риска резистентных патогенов. Руководство Европейского респираторного общества/Европейского общества медицины интенсивной терапии/Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний/Латиноамериканской торакальной ассоциации 2017 года предлагает рассмотреть возможность применения антибиотиков более узкого спектра действия, направленных на *S. pneumoniae* и метициллин-чувствительный *S. aureus* [101]. Программа СКАТ, 2018 в РФ предлагает определенный алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии на основании исходных характеристик пациента, факторов риска и клинической картины, но также говорит о важности учитывать данные постоянного микробиологического мониторинга внутри стационара, или даже одного отделения [5]. В рамках проведенного анализа 586 назначений антимикробных препаратов в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», с целью терапии инфекционных осложнений госпитализированных

пациентов, назначалось 31 МНН из АТХ-группы J01, причем наиболее часто назначались условные «препараты резерва» карбапенемы, тигециклин, полимиксин В [65].

Нозокомиальные инфекции существенно увеличивают финансовую нагрузку на систему здравоохранения, формируя мультифакторные экономические последствия. Рост затрат чаще всего связан с удлинением сроков госпитализации: пациенты с нозокомиальными инфекциями демонстрируют статистически значимое увеличение продолжительности стационарного лечения на 7–14 дней по сравнению с контрольными группами без инфекционных осложнений. Данный фактор напрямую коррелирует с повышением стоимости лечения, в том числе с использованием дорогостоящей антибактериальной терапии. Согласно исследованию Vlatnik P. Et al., 2023, наиболее экономически значимыми являются инфекции кровотока, ИВЛ-ассоциированные пневмонии и послеоперационные раневые инфекции, требующие комплексных клинических протоколов и многокомпонентной терапии. Например, лечение ИВЛ-ассоциированных пневмоний увеличивает стоимость госпитализации на 35–50% за счет необходимости использования аппаратов ИВЛ, дорогостоящих антибиотиков и продленной реабилитации [102].

Согласно полученным результатам данного диссертационного исследования прямые медицинские расходы на лечение одного случая НП, вызванной, по большей части, антибиотикорезистентными патогенами группы ESKAPE, составляют 85 721 руб., что покрывает порядка 70% расходов в рамках установленных тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС). Оставшиеся незначительные 30% затрат должны покрывать все остальные расходы, связанные с госпитализацией пациента, что, очевидно, не соответствует реальной практике распределения бюджета. Согласно ранее проведенному исследованию Гомон Ю.М. и соавт., 2018 затраты на лечение инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам возбудителями (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *MRSA*), в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга превысили 275 млн руб., а в

масштабах страны – 13,7 млрд руб., причем 78-82% расходов пришлось на антимикробную терапию [103].

Анализ экономической эффективности терапии показал, что адекватный выбор антибактериальной терапии может существенно влиять на оптимизацию бюджета. Для эмпирической терапии наиболее выгодными вариантами стали цефтриаксон в комбинации с метронидазолом (СЕА = 1181), эртапенем (СЕА = 1253) и ампициллин/сульбактам (СЕА = 1276). Этиотропная терапия показала наилучшие результаты при использовании ампициллина/сульбактама (СЕА = 863), цефоперазона/сульбактама (СЕА = 1041), цефтриаксона (СЕА = 1284), амикацина (СЕА = 1735) и цефепима/сульбактама (СЕА = 2599). Интересно, что из 31 назначенных препаратов АТХ-группы J01, только ампициллин/сульбактам продемонстрировал наименьший СЕА в обеих стратегиях, что подчеркивает его универсальную эффективность и экономическую рентабельность в терапии НП, при условии контроля микробиологического мониторинга.

Важность рациональной антибиотикотерапии в контексте ESKAPE-патогенов невозможно переоценить: неадекватная антибактериальная терапия ведет к росту резистентности, увеличению летальности и экономическим потерям. Интеграция данных по СЕА в клинические рекомендации может стать инструментом для снижения финансовой нагрузки на систему ОМС и улучшения исходов лечения. Кроме того, эти результаты актуальны для разработки госпитальных формуляров и программ по контролю использования антимикробных препаратов [103,104].

Таким образом, системная интеграция фармакоэпидемиологического анализа, клинической эффективности терапии, микробиологического мониторинга резистентности и экономической оптимизации ресурсов позволяет существенно снизить летальность при нозокомиальных инфекциях. Такой комплексный подход не только обеспечивает своевременную коррекцию схем лечения на основе данных о локальной резистентности, но и минимизирует финансовые потери за счёт выбора наиболее рентабельных и клинически обоснованных препаратов. Это особенно критично в условиях дефицита бюджетного финансирования и прогрессирующей

антибиотикорезистентности, когда нерациональное использование антимикробных средств усугубляет как клинические, так и экономические риски.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты в рамках данного диссертационного исследования подтверждают существование серьезной проблемы общемирового масштаба – антибиотикорезистентности, которая возникает в первую очередь вследствие нерационального применения АБП. Комплексный фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический подход к оптимизации назначений антибактериальной терапии, в комбинации с постоянным микробиологическим мониторингом резистентности патогенов, способен внести значительный вклад в решение проблемы антибиотикорезистентности, снизить высокие риски неблагоприятных исходов для госпитализированных в ОРИТ пациентов и рационализировать значительные государственные медицинские расходы, ассоциированные с полирезистентными возбудителями.

ВЫВОДЫ

1. В исследуемом периоде зафиксирована разнонаправленная динамика потребления антибиотиков АТХ-группы J01 в РФ: в период 2013–2019 гг. снижение количественного потребления (до 308 млн упаковок в год), затем резкий рост потребления, связанный с пандемией COVID-19 (до 374 млн упаковок в 2020 г.). В стоимостном выражении наблюдался неуклонный рост в розничном, госпитальном и льготном сегментах системы обращения лекарственных средств.
2. Среднегодовой темп прироста потребления современных АБП, предназначенных для лечения инфекций, вызванных патогенами группой ESKAPE составил 100% в натуральном, и 126% в стоимостном выражении.
3. В структуре возбудителей нозокомиальных инфекций преобладали представители грамотрицательной флоры: *K. pneumoniae* (23% случаев), *A. baumannii* (14%), *P. aeruginosa* (11%).
4. Зафиксированы высокие уровни резистентности нозокомиальных штаммов бактерий: более 90% штаммов *A. baumannii* резистентны к цефалоспорином III–IV поколения и карбапенемам. Резистентность *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* к цефалоспорином составила 81 и 58%, и к карбапенемам — 76 и 50% соответственно.
6. Интенсивность потребления АБП составила 28,71 DDD/100 койко-дней. В сегмент DU-90% вошло всего 5 препаратов, суммарно назначенных в 57% случаев: меропенем, полимиксин В, тигециклин, амикацин и ампициллин/сульбактам.
7. Наибольшей фармакоэкономической эффективностью при проведении эмпирической терапии НП, ассоциированной с патогенами ESKAPE, обладают: цефтриаксон (СЕА=1181), эртапенем (СЕА=1253), ампициллин/сульбактам (СЕА=1276); при проведении этиотропной терапии ампициллин/сульбактам (СЕА=863), цефоперазон/сульбактам (СЕА=1041), цефтриаксон (СЕА=1284), амикацин (СЕА=1735), цефепим/сульбактам (СЕА=2599).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При применении антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций стоит ограничить чрезмерное использование препаратов из групп «наблюдения» и «резерва» согласно ВОЗ: меропенема, тигециклина, полимиксина В.
2. Необходимо при формировании больничного формуляра антимикробных препаратов учитывать данные микробиологического мониторинга и расчетов клинической эффективности применяемых препаратов для оптимизации терапии нозокомиальных инфекций.
3. Предусмотреть при планировании медицинских затрат на тарифы ОМС с кодом реанимации 1-5 категории сложности дополнительную статью расходов, выделенную на значительные затраты, которые могут быть ассоциированы с полирезистентными патогенами.
4. При формировании государственной стратегии закупок АБП, включающей цефотаксим/сульбактам, цефепим/сульбактам, меропенем, полимиксин В и тигециклин, необходимо интегрировать меры, направленные на сдерживание антимикробной резистентности.
5. При включении в больничный формуляр антимикробных препаратов, которые применяются в больших количествах в медицинской организации, необходимо формирование ограничительных мер по их использованию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antibiotic resistance trends of ESKAPE pathogens in Kwazulu-Natal, South Africa: A five-year retrospective analysis / Y. Ramsamy, S. Y. Essack, B. Sartorius [et al.]. *African Journal of Laboratory Medicine*. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 887. – DOI: 10.4102/ajlm.v7i2.887.
2. Серпик, В. Г. Фармакоэкономическая оценка применения препарата Далбаванцин (ксидалба) в лечении инфекций кожи и мягких тканей в условиях стационара в Российской Федерации / В. Г. Серпик, Р. И. Ягудина // *Фармакоэкономика: Теория и практика*. - 2017. - Т. 5, № 2. - С. 62-66.
3. Pendleton, J. N. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens / J. N. Pendleton, S. P. Gorman, B. F. Gilmore // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. - 2013. - Vol. 11, № 3. - P. 297–308. - DOI: 10.1586/eri.13.12.
4. Miller, W. R. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics / W. R. Miller, C. A. Arias // *Nature Reviews Microbiology*. - 2024. - Vol. 22. - P. 598–616. - DOI: 10.1038/s41579-024-01054-w.
5. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи : Российские клинические рекомендации / под редакцией С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – Москва: Перо. – 2018. – 156 с.
6. Antibiotic stewardship in the intensive care unit / C. E. Luyt, N. Bréchet, J. L. Trouillet, J. Chastre // *Critical Care*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 480. – DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6.
7. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скорпомощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование / А. О. Быков, М. П. Суворова, Д. Н. Проценко [и др.] // *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. - 2023. - № 2. - С. 55–65. - DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-55-65.

8. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017 / L. M. Weiner-Lastinger, S. Abner, J. R. Edwards, [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* - 2020. - Vol. 41, № 1. - P. 1–18. - DOI: 10.1017/ice.2019.296.
9. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика: учеб. пособие / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик. – Ростов-на Дону: Феникс, 2018. – 237 с.
10. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. [Электронный ресурс]. – ВОЗ, 2016. - URL: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/ru/> (дата обращения: 07.03.2019).
11. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации: распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р [в ред. От 139 11.09.2021] // *Собрание законодательства Российской Федерации.* – 2017. – № 41. – Ст. 5990.
12. World Health Organization: official website. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book (WHO, 2022) [Electronic resource] – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382> (дата обращения: 18.12.2022)
13. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis / E. Tacconelli, E. Carrara, A. Savoldi, [et al.] // *Lancet Infect Dis.* - 2018. - Vol. 18, № 3. - P. 318–327. - DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
14. Новые антибактериальные средства в эпоху глобальной резистентности / Е. Н. Карева, С. Ю. Сереброва, Н. Б. Лазарева [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* - 2018. - Т. 81, № 9. - С. 26–32.
15. Reservoirs of Nosocomial Pathogens in Intensive Care Units: A Systematic Review / A. H. Osman, S. Darkwah, F. C. N. Kotey [et al.] // *Environmental Health Insights.* - 2024. - Vol. 18. – P. 1-16. - DOI: 10.1177/11786302241243239.

16. Cusack, R. Practical Lessons on Antimicrobial Therapy for Critically Ill Patients / R. Cusack, E. Little, I. Martin-Loeches // *Antibiotics*. - 2024. - Vol. 13, № 2. – P. 162. - DOI: 10.3390/antibiotics13020162.
17. Introduction and geographic availability of new antibiotics approved between 1999 and 2014 / C. Kallberg, C. Ardal, Blix H. Salvesen [et al.] // *PLoS ONE*. - 2018. - Vol. 13, № 10. – P. 1-19. - DOI: 10.1371/journal.pone.0205166.
18. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America / D. L. Stevens, A. L. Bisno, H. F. Chambers [et al.] // *Clin Infect Dis*. - 2014. - Vol. 59, № 2. - P. 10–52. - DOI: 10.1093/cid/ciu296.
19. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology / C. M. Otto, R. A. Nishimura, R. O. Bonow [et al.] / 2020 American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol*. - 2021. - Vol. 77, № 4. - P. 25–197. - DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.018.
20. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: Медицинское информационное агентство, 2016. - 176 с. - ISBN 978-5-9986-0284-9.
21. The Pew. Antibiotics Currently in Global Clinical Development [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.pewtrusts.org/en> (дата обращения: 12.07.2019)
22. Verhoef, T. I. Cost-effectiveness and pricing of antibacterial drugs / T. I. Verhoef, S. Morris // *Chem Biol Drug Des*. - 2015. - Vol. 85, № 1. - P. 4–13. - DOI: 10.1111/cbdd.12417.
23. Антибиотики и химиотерапия: Новости. Мировой рынок антибактериальных препаратов к 2022 году достигнет 35,6 млрд долларов США [Электронный ресурс].
Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/view/139?locale=ru_RU (дата обращения: 09.04.2019).

24. Государственный реестр лекарственных средств: офиц. сайт [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 23.03.2019).
25. Российская Федерация. Правительство. Распоряжение от 10 декабря 2018 г. № 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. – URL: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313085/ (дата обращения: 07.03.2019).
26. DSM-Group. Фармацевтический рынок России: Итоги 2018 г. [Электронный ресурс]. URL: dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2018_DSM.pdf (дата обращения: 28.05.2019).
27. ГОСТ Р 57525–2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования : нац. стандарт Российской Федерации : утвержден и введен в действие приказом Федер. агентства по техн. регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. № 655-ст : введен впервые : дата введения 2018-06-01 // Кодекс : электрон. фонд правовой и норматв.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200146142> (дата обращения: 21.06.2021).
28. ГарантПлюс. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=311681&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.9832569024334029#0052035125871479404> (дата обращения: 01.04.2019).
29. Фармакоэкономический анализ применения телаванцина в терапии пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей в условиях здравоохранения

- РФ / А. С. Колбин, И. А. Вилюм, М. А. Проскурин, Ю. Е. Балыкина // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т. 4, № 2. - С. 75–81.
30. Фармакоэкономический анализ применения телаванцина в терапии пациентов с нозокомиальной пневмонией в условиях здравоохранения РФ / А. С. Колбин, И. А. Вилюм, М. А. Проскурин, Ю. Е. Балыкина // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т. 4, № 2. - С. 88–92.
31. Зырянов, С. К. Сравнительный фармакоэкономический анализ цефтаролина фосамил при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей / С. К. Зырянов, Д. Ю. Белоусов, Е. В. Афанасьева // Качественная клиническая практика. - 2015. № 3. - С. 43–59.
32. PubMed [Электронный ресурс]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (дата обращения: 29.06.2019).
33. Савинцева, Д. Д. Фармакоэкономические исследования новых антибактериальных препаратов, активных против полирезистентных возбудителей / Д. Д. Савинцева, И. Н. Сычев, Н. Б. Лазарева // Фармация. - 2020. - Т. 69, № 4. - С. 10–17. - DOI: 10.29296/25419218-2020-04-02.
34. Impact of a Dynamic Microbiological Environment on the Clinical Efficacy of Ertapenem and Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Community-Acquired Intra-Abdominal Infection in Spain: A Cost-Consequence Analysis / S. Grau, V. Lozano, A. Valladares [et al.] // Applied Health Economics and Health Policy. - 2015. - Vol. 13. - P. 369–379. - DOI: 10.1007/s40258-015-0185-2.
35. Ceftaroline fosamil use in hospitalized patients with acute bacterial skin and skin structure infections: Budget impact analysis from a hospital perspective / X. Huang, E. Beresford, T. Lodise, H. D. Friedland // American Journal of Health-System Pharmacy. - 2013. - Vol. 70, № 12. - P. 1057–1064. - DOI: 10.2146/ajhp120438.
36. Antibacterial treatment of meticillin-resistant Staphylococcus aureus complicated skin and soft tissue infections: a cost and budget impact analysis in Greek hospitals / K. Athanasakis, I. Petrakis, M. Ollandezos [et al.] // Infect Dis Ther. - 2014. - Vol. 3, № 2. - P. 257–268. - DOI: 10.1007/s40121-014-0040-z.

37. McComb, M. N. Comparative cost-effectiveness of alternative empiric antimicrobial treatment options for suspected enterococcal bacteremia / M. N. McComb, C. D. Collins // *Pharmacotherapy*. - 2014. - Vol. 34, № 6. - P. 537–544. - DOI: 10.1002/phar.1421.
38. Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the UK / V. Prabhu, J. Foo, H. Ahir [et al.] // *J Med Econ*. - 2017. - Vol. 20, № 8. - P. 840–849. - DOI: 10.1080/13696998.2017.1333513.
39. Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the United States for the treatment of complicated urinary tract infections / T. L. Kauf, V. S. Prabhu, G. Medic [et al.] // *BMC Infect Dis*. - 2017. - Vol. 17, № 1. – P. 314. - DOI: 10.1186/s12879-017-2426-5.
40. Comparing ceftolozane/tazobactam versus piperacillin/tazobactam as empiric therapy for complicated urinary tract infection in Taiwan: a cost-utility model focusing on gram-negative bacteria / G. J. Chen, S. C. Pan, J. Foo [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. - 2019. - Vol. 52, № 5. - P. 807–815. - DOI: 10.1016/j.jmii.2019.04.003.
41. Jansen, J. P. Cost-effectiveness evaluation of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections accounting for antibiotic resistance / J. P. Jansen, R. Kumar, Y. Carmeli // *Value in Health*. 2009. - Vol. 12, № 2. - P. 234–244. - DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00438.x.
42. Jansen, J. P. Accounting for the development of antibacterial resistance in the cost effectiveness of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of diabetic foot infections in the UK / J. P. Jansen, R. Kumar, Y. Carmeli // *PharmacoEconomics*. - 2009. - Vol. 27, № 12. - P. 1045–1056. - DOI: 10.2165/11319330-000000000-00000.
43. Edwards, S. J. Treating pneumonia in critical care in the United Kingdom following failure of initial antibiotic: a cost-utility analysis comparing meropenem with

- piperacillin/tazobactam / S. J. Edwards, S. Wordsworth, M. J. Clarke // *Eur J Health Econ.* - 2012. - Vol. 13, № 2. - P. 181–192. - DOI: 10.1007/s10198-010-0295-6.
44. Clinical and economic impact of empirical extended-infusion piperacillin–tazobactam in a community medical center / L. Brunetti, S. Poustchi, D. Cunningham [et al.] // *Annals of Pharmacotherapy.* - 2015. - Vol. 49, № 7. - P. 754–760. - DOI: 10.1177/1060028015580154.
45. Comparative healthcare-associated costs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia-infective endocarditis treated with either daptomycin or vancomycin / C. Browne, N. Muszbek, R. Chapman [et al.] // *Int J Antimicrob Agents.* 2016. - Vol. 47, № 5. - P. 357–361. - DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.015.
46. Wright, B. M. Retrospective analysis of clinical and cost outcomes associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and skin structure infections treated with daptomycin, vancomycin, or linezolid / B. M. Wright, E. H. Eiland // *Journal of Pathogens.* - 2011. - Vol. 2011. - DOI: 10.4061/2011/347969.
47. Cost-effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis / S. M. Bhavnani, A. Prakhya, J. P. Hammel, P. G. Ambrose // *Clinical Infectious Diseases.* - 2009. Vol. 49, № 5. - P. 691–698. - DOI: 10.1086/604886.
48. An open-label, pragmatic, randomized controlled clinical trial to evaluate the comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection / T. L. Kauf, P. McKinnon, G. R. Corey [et al.] // *BMC Infect Dis.* - 2015. - Vol. 15. – P. 503. - DOI: 10.1186/s12879-015-1253-9.
49. Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis / M. Bounthavong, A. Zargarzadeh, D. I. Hsu, D. J. Vanness // *Value in Health.* - 2011. - Vol. 14, № 5. - P. 631–639. - DOI: 10.1016/j.jval.2011.01.010.
50. Ceftaroline fosamil treatment outcomes compared with standard of care among hospitalized patients with complicated skin and soft tissue infections / S. Karve, J.

Hackett, J. Levinson [et al.] // *Journal of Comparative Effectiveness Research*. - 2016. - Vol. 5, № 4. - P. 393–405. - DOI: 10.2217/cer-2015-0024.

51. Economic burden of inpatient and outpatient antibiotic treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft-tissue infections: a comparison of linezolid, vancomycin, and daptomycin / J. M. Stephens, X. Gao, D. A. Patel [et al.] // *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. - 2013. - Vol. 5. - P. 447–457. - DOI: 10.2147/CEOR.S52933.

52. Cost effectiveness of telavancin vs. vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infections / S. Laohavaleeson, S. L. Barriere, D. P. Nicolau [et al.] // *Pharmacotherapy*. - 2008. - Vol. 28, № 12. - P. 1471–1482. - DOI: 10.1592/phco.28.12.1471.

53. A cost-minimization analysis of dalbavancin compared to conventional therapy for the outpatient treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections / N. J. Turco, S. L. Kane-Gill, I. Hernandez [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. - 2018. - Vol. 19, № 4. - P. 319–325. - DOI: 10.1080/14656566.2018.1442439.

54. Pharmacoeconomics of ciprofloxacin plus metronidazole vs. piperacillin-tazobactam for complicated intra-abdominal infections / J. A. Paladino, K. K. Gilliland-Johnson, M. H. Adelman, S. M. Cohn // *Surgical Infections*. - 2008. - Vol. 9, № 3. - P. 325–335. - DOI: 10.1089/sur.2007.044.

55. Using daptomycin in hospitalised patients with cSSTI caused by *Staphylococcus aureus* has an impact on costs / N. Muszbek, R. Chapman, C. Browne [et al.] // *Chemotherapy*. - 2013. - Vol. 59, № 5. - P. 427–434. - DOI: 10.1159/000363280.

56. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital / E. M. Grant, J. L. Kuti, D. P. Nicolau [et al.] // *Pharmacotherapy*. - 2002. - Vol. 22, № 4. - P. 471–483. - DOI: 10.1592/phco.22.7.471.33670.

57. Comparing the use of intravenous antibiotics under the medical benefit with the use of oral antibiotics under the pharmacy benefit in treating skin and soft tissue infections /

- J. Barron, R. Turner, M. Jaeger [et al.] // *Managed Care*. - 2012. - Vol. 21, № 9. - P. 44–52.
58. Cost analysis of five antimicrobial regimens for the treatment of intra-abdominal infection / J. G. Carson, R. S. Turpin, H. Hu [et al.] // *Surgical Infections*. - 2008. - Vol. 9, № 1. - P. 15–21. - DOI: 10.1089/sur.2007.002.
59. Drugs.com [Electronic resource] – URL: <https://www.drugs.com/> (дата обращения: 10.05.2019).
60. Выбор технологии сравнения при проведении фармакоэкономического анализа инновационных лекарственных препаратов / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, А. Б. Крылов, Р. С. Скулкова // *Фармакоэкономика: теория и практика*. - 2017. - Т. 5, № 4. - С. 5–11.
61. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов в Российской Федерации в период 2008–2020 гг. / Д. Д. Иванова, И. И. Темирбулатов, И. Н. Сычев, Н. Б. Лазарева // *Фармация*. - 2021. - Т. 70, № 8. - С. 42–48. - DOI: 10.29296/25419218-2021-08-07.
62. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок [Электронный ресурс]. URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения: 09.06.2020).
63. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. Information for NACs. Redefining antimicrobial susceptibility testing categories [Электронный ресурс]. URL: <https://www.eucast.org/> (дата обращения: 01.03.2020).
64. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021 [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1 (дата обращения: 05.03.2022).
65. Фармакоэпидемиологический анализ применения антибактериальных препаратов при нозокомиальных инфекциях / Д. Д. Иванова, И. И. Темирбулатов, И. Н. Сычев, Н. Б. Лазарева // *Фармация*. - 2024. - Т. 73, №7. - С. 49-55. DOI: 10.29296/25419218-2024-07-07.

66. WHO The ATC/DDD Methodology [Электронный ресурс]. URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/ (дата обращения: 05.03.2022).
67. A prospective study on antibiotic usage and cost pattern in an intensive care unit of a tertiary care hospital / B. Suraj, S. C. Somashekara, B. Sandeep [et al.] // National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. - 2021. - Vol. 11, № 03. - P. 238–241. - DOI: 10.5455/njppp.2021.11.10279202019102020.
68. Antimicrobial consumption and bacterial resistance pattern in patients admitted in I.C.U at a tertiary care center / S. Saxena, M. Priyadarshi, A. Saxena, R. Singh // Journal of Infection and Public Health. - 2019. - Vol. 12, № 5. - P. 695–699. - DOI: 10.1016/j.jiph.2019.03.014.
69. Здравоохранение в России. 2021. Стат. сб. М.: Росстат. - 2021. - 171 с.
70. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева ; Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 379 с. - ISBN 978-5-9704-2133-8.
71. Alpharm отчеты [Электронный ресурс]. URL: <https://alpharm.ru/ru/analytics/gos-segment?page=1> (дата обращения: 15.10.2021)
72. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 23 октября 2009 г. № 965 “Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года” [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/4189282/> (дата обращения: 15.12.2018).
73. Efficacy and safety of high-dose tigecycline for the treatment of infectious diseases: A meta-analysis / J. Gong, D. Su, J. Shang [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2019. - Vol. 98, № 38. - DOI: 10.1097/MD.00000000000017091.
74. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. Москва: Медицинское информационное агентство, 2017. - 408 с.
75. Клинические практические рекомендации KDIGO 2018 по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек / под

- общей редакцией Е.В. Захаровой // Нефрология и диализ. - 2019. - Т. 21, № 2. - С. 105–190. - DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-105-190.
76. van Loon, K. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae / K. van Loon, A. F. Voor In 't Holt, M. C. Vos // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. -2017. - Vol. 62, № 1. - DOI: 10.1128/AAC.01730-17.
77. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020 / S. Brinkwirth, O. Ayobami, T. Eckmanns, R. Markwart // *Euro Surveill*. - 2021. - Vol. 26, № 45. - DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2001628.
78. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ / С. В. Яковлев, М. П. Суворова, В. Б. Белобородов [и др.] // *Антибиотики и Химиотерапия*. - 2016. - Т. 61, № 5–6. - С. 32–42.
79. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis / V. M. Eichel, K. Last, C. Brühwasser [et al.] // *The Journal of hospital infection*. - 2023. – Vol. 141. - P. 119–128. – DOI: 10.1016/j.jhin.2023.09.008.
80. Коменкова, Т. С. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* / Т. С. Коменкова, Е. А. Зайцева // *Антибиотики и Химиотерапия*. - 2020. - Т. 65, № 11–12. - С. 38–48. - DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-38-48.
81. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.eucast.org> (дата обращения: 30.11.2019).
82. Core concepts in pharmacoepidemiology: Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data / L. Rasmussen, B. Wettermark, D. Steinke, A. Pottegård // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. - 2022. - Vol. 31, № 10. - P. 1015–1026. - DOI: 10.1002/pds.5490.

83. Иванова, Д. Д. Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии на примере многопрофильного стационара г. Москвы / Д. Д. Иванова, И. Н. Сычев, Н. Б. Лазарева // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2025. – Т.18, № 2. – С.145-152. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.272.
84. Тариф на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания с применением высокотехнологичной медицинской помощи в рамках Территориальной программы ОМС г. Москвы 2019 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/> (дата обращения: 22.03.2022).
85. Тариф на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания с применением высокотехнологичной медицинской помощи в рамках Территориальной программы ОМС г. Москвы 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/> (дата обращения: 22.03.2022).
86. Тариф на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания с применением высокотехнологичной медицинской помощи в рамках Территориальной программы ОМС г. Москвы 2021 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/> (дата обращения: 22.03.2022).
87. ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». Платные медицинские услуги [Электронный ресурс]. URL: <https://gkbyudina.ru/platnye-uslugi> (дата обращения: 22.03.2022).
88. Карноух, К. И. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара / К. И. Карноух, Н. Б. Лазарева // Медицинский совет. - 2021. - № 16. - С. 118–128. - DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128.
89. Nandi, A. Global antibiotic use during the COVID-19 pandemic: analysis of pharmaceutical sales data from 71 countries, 2020-2022 / A. Nandi, S. Pecetta, D. E. Bloom // EClinicalMedicine. - 2023. - Vol. 57. - DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101848.

90. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis / B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2021. - Vol. 27, № 4. - P. 520–531. - DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
91. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *The Lancet*. - 2020. - Vol. 395, № 10229. - P. 1054–1062. - DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
92. Global trends in antibiotic consumption during 2016-2023 and future projections through 2030 / E. Y. Klein, I. Impalli, S. Poleon [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2024. - Vol. 121, № 49. - DOI: 10.1073/pnas.2411919121.
93. Founou, R. C. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis / R. C. Founou, L. L. Founou, S. Y. Essack // *PLOS ONE*. - 2017. - Vol. 12, № 12. - DOI: 10.1371/journal.pone.0189621.
94. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021 / Ю. А. Белькова, С. А. Рачина, Р. С. Козлов [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. - 2023. - Т. 25, № 2. - С. 150–158. - DOI: 10.36488/cmac.2023.2.150-158.
95. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Скленова [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. - 2014. - Т. 16, № 4. - С. 254–265. - DOI: 10.36488/cmac.2014.16.4.254-265.
96. Interplay between ESKAPE Pathogens and Immunity in Skin Infections: An Overview of the Major Determinants of Virulence and Antibiotic Resistance / G. H. R. Vale de Macedo, G. D. E. Costa, E. R. Oliveira [et al.] // *Pathogens*. 2021. - Vol. 10, № 2. - DOI: 10.3390/pathogens10020148.

97. Ture, Z. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit / Z. Ture, R. Güner, E. Alp // *Journal of Intensive Medicine*. - 2022. - Vol. 3, № 3. - P. 244–253. - DOI: 10.1016/j.jointm.2022.10.001.
98. Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ / К. И. Карноух, В. Н. Дроздов, Е. В. Ших [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. - 2022. - Т. 77, № 1. - С. 25–32. - DOI: 10.15690/vramn1552.
99. Яковлев, С. В. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии / С. В. Яковлев, М. П. Суворова, А. О. Быков // *Антибиотики и Химиотерапия*. - 2020. - Т. 65, № 5–6. - С. 41–69. - DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.
100. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скорпомощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование / А. О. Быков, М. П. Суворова, Д. Н. Проценко [и др.] // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. – 2023. – № 2. – С. 55-65. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-55-65.
101. Empiric antibiotic regimens in adults with non-ventilator-associated hospital-acquired pneumonia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / M. Ghadimi, R.A.C. Siemieniuk, G. Guyatt [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2024. - Vol. 30, № 11. - P. 1351–1363. - DOI: 10.1016/j.cmi.2024.05.012.
102. Blatnik, P. Analysis of impact of nosocomial infections on cost of patient hospitalisation / P. Blatnik, Š. Wojnec // *Central European Journal of Public Health*. - 2023. - Vol. 31, № 2. - P. 90–96. - DOI: 10.21101/cejph.a7631.
103. Гомон, Ю. М. Бремя резистентности бактериальных инфекций, вызванных резистентными штаммами *S. aureus*, *E.coli*, *K. pneumoniae* в России / Ю. М. Гомон,

М. А. Арепьева, А. С. Колбин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2018. - Т. 20, № 4. - С. 310–318.

104. Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units / J. Ruiz-Ramos, J. Frasquet, E. Romá [et al.] // Journal of Medical Economics. - 2017. - Vol. 20, № 6. - P. 652–659. - DOI: 10.1080/13696998.2017.1311903.