



Кожанова И.Н.¹✉, Малинка Т.В.², Мавричев С.А.³, Саридзе Э.Х.³, Романова И.С.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическое обоснование применения цефтазидима/авибактама при острой инфекционной патологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн исследования, сбор материала, написание текста – Кожанова И.Н.; сбор материала, обработка, написание текста – Малинка Т.В.; концепция исследования, редактирование – Мавричев С.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Саридзе Э.Х.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, редактирование, написание текста – Романова И.С.

Подана: 08.01.2025

Принята: 10.02.2025

Контакты: kozhanovairina@mail.ru

Резюме

Введение. Разработка и внедрение в клиническую практику новых антибиотиков рассматриваются как одна из возможностей решения проблемы антибиотикорезистентности. В настоящее время в Республике Беларусь появилась возможность использования антибактериального препарата для системного применения – цефтазидима/авибактама. Однако на данный момент четко не определено место данного препарата в терапии пациентов при оказании помощи в стационарных условиях.

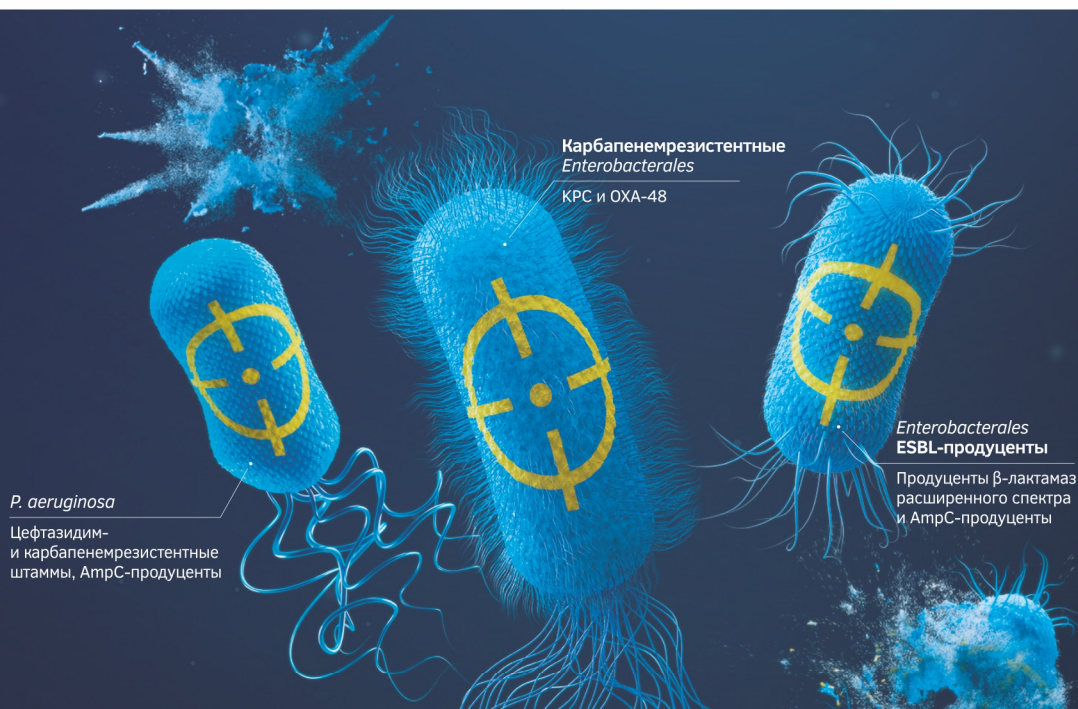
Цель. Оценить целесообразность применения лекарственного препарата цефтазидим/авибактам для лечения инфекций в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «минимизация затрат», «затраты – эффективность», «затраты – полезность».

Результаты. В случае эмпирической терапии применение устойчивой комбинации цефтазидим/авибактам более чем на 70% дороже комбинаций антибактериальных препаратов меропенем + фосфомицин + колистин и меропенем + линезолид + колистин при сопоставимой эффективности. У пациентов с острыми инфекциями мочевыводящих путей, острыми интраабдоминальными инфекциями, вентилятор-ассоциированной пневмонией в случае неэффективности стартовой терапии при наличии известной (или высокой вероятности) резистентности вызвавшей инфекцию флоры ICUR для цефтазидима/авибактама составил 2881,30–2920,76 USD/QALY по сравнению с колистинсодержащим режимом антибиотикотерапии. Данное значение ниже порога приемлемости технологии для системы здравоохранения, который рассчитывается как трехкратный валовый внутренний продукт на человека в год и составил 21 419 USD.

ЗАВИЦЕФТА (цефтазидим/авибактам): широкий спектр активности против резистентных грамотрицательных патогенов

Активность против β -лактамаз классов А, С, в том числе БЛРС,
карбапенемаз КРС и ОХА-48 и ферментов AmpC¹⁻⁴



P. aeruginosa
Цефтазидим-
и карбапенемрезистентные
штаммы, AmpC-продуценты

Карбапенемрезистентные
Enterobacteriales
КРС и ОХА-48

Enterobacteriales
ESBL-продуценты
Продуценты β -лактамаз
расширенного спектра
и AmpC-продуценты

РЕШИТЕЛЬНЫЙ УДАР ПО СЛОЖНЫМ ЦЕЛЯМ

Для терапии пациентов с высоким риском
полirezистентной грамотрицательной инфекции^{1,2,6}

Завицефта не активна против патогенов, продуцентов β -лактамаз класса В (металло- β -лактамазы), и не способна ингибировать многие ферменты класса D.

Следует учитывать рекомендации официальных руководств по надлежащему применению антибактериальных препаратов.¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗАВИЦЕФТА / ZAVICEFTA

МНН: цефтазидим/авибактам. **Состав:** пентагидрат цефтазидима, эквивалентный 2 г цефтазидима, и натрия авибактам, эквивалентный 0,5 г авибактама. **Механизм действия:** Цефтазидим ингибирует синтез бактериальных пептидогликанов клеточной стенки после связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), что приводит к лизису и смерти бактериальных клеток. Авибактам является бета-лактамазным ингибитором не бета-лактаманной структуры, действие которого связано с формированием ковалентных связей с ферментом, устойчивым к гидролизу. Он ингибирует бета-лактамазы классов А и С по классификации Амблера, а также некоторые бета-лактамазы класса D, в том числе бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазы KPC и OXA-48 и ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса В (металло-β-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D. **Показания к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 месяцев и старше:** осложненная интраабдоминальная инфекция (ОИАИ); осложненная инфекция мочевыводящих путей (ОИМВП), включая пиелонефрит; внутрибольничная пневмония (ВБП), в том числе вентиляторно-ассоциированная пневмония (ВАП). Лечение взрослых пациентов с бактериемией, связанной или предположительно связанной с любой из вышеперечисленных инфекций. Препарат Завицефта показан для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у взрослых пациентов и детей в возрасте от 3 месяцев и старше с ограниченными вариантами терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к цефтазидиму или авибактаму или к натрию карбонату (безводному). Гиперчувствительность к другим антибиотикам класса цефалоспоринов. Выраженная гиперчувствительность (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любым другим бета-лактамам антибиотикам (например, пенициллинам, монобактамам или карбапенемам). **С осторожностью:** пациенты с реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактаманную структуру; пациенты с нарушением функции почек. Существует потенциальный риск передозировки, особенно у пациентов детского возраста в возрасте от 3 до 12 месяцев. Следует соблюдать осторожность при расчете объема дозы для введения. **Способ применения и дозы:** Дозировка у взрослых с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин: Содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактама) вводится внутривенно в виде инфузии соответствующим объемом в течение 120 минут. Инфузия проводится каждые 8 часов. Рекомендуется следующая продолжительность терапии: осложненные интраабдоминальные инфекции – 5-14 суток; осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – 5-10 суток; госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ – 7-14 суток; инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение.

Дозировка у пациентов детского возраста с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин/1,73м²: Рекомендуемая доза препарата Завицефта у детей (от 3 месяцев до 18 лет) зависит от возраста и веса пациента. Продолжительность терапии должна определяться тяжестью инфекции, локализацией инфекции, клиническим и бактериологическим ответом пациента на лечение. **Применение у особых групп пациентов:** требуется коррекция дозы у взрослых пациентов с оцениваемым КК ≤ 50 мл/мин и у пациентов детского возраста старше 3 месяцев с оцениваемым клиренсом креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин/1,73м² согласно рекомендациям, указанным в ОХЛП. **Побочное действие:** очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости), эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, головная боль, головокружение, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, макулопапулярная сыпь, крапивница, зуд, тромбоз в месте инфузии, флебит в месте инфузии, повышение температуры тела. **Передозировка:** передозировка может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефтазидимом, которые включают энцефалопатию, судороги и кому. Концентрацию цефтазидима в сыворотке крови можно снизить с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** авибактам и цефтазидим в клинически значимом диапазоне экспозиции не ингибируют основные транспортеры в почках и печени, поэтому вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с помощью этих механизмов считается низкой. Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики, может привести к нарушению функции почек. **Особые указания:** как и при применении всех бета-лактаманов антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности. Важно помнить о возможности развития антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания. **Форма выпуска:** Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг + 500 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл. Более подробная информация изложена в полной версии ОХЛП. **Условия отпуска:** по рецепту. **Производитель:** ACS DOBFAR S.p.A., Италия; Представительство "Pfizer Export B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19 Дата согласования ОХЛП МЗ РБ 15.12.2022 Rev 28.01.2025. **Сообщения о любых нежелательных реакциях при приеме лекарственных препаратов Пфайзер могут быть направлены в адрес представительства.**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ОХЛП.

РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ВОЗМОЖНЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

Аббревиатуры: БЛРС (ESBL) - бета-лактамазы расширенного спектра, AmpC - цефалоспориназа, KPC - Klebsiella pneumoniae карбапенемаза, OXA-48 - карбапенемаза (класс D β-лактамаза), β-лактамаза - бета-лактаманый ингибитор.

Ссылки: 1. Общая характеристика лекарственного препарата Завицефта. Приказ МЗРБ №1800 от 15.12.2022; 2. Liscio JL, et al. Int J Antimicrob Agents 2015; 46:266-71; 3. Nicolau DP, et al. J Antimicrob Chemother 2015; 70:2862-9; 4. Mazuski JE, et al. Surg Infect 2017; 18:1-76; 5. Zhang W, et al. Antimicrob Resist Infect Control 2018; 7:142; 6. Mazuski JE, et al. Clin Infect Dis 2016; 62:1380-9.



Представительство частной компании с ограниченной ответственностью "Pfizer Export B.V." (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 8-403, Тел.: +375 17 309 3800
Рекламный материал для специалистов здравоохранения.
PP-ZVA-BLR-0029 27.01.2025



Заключение. На основании результатов анализа «затраты – полезность» включение лекарственного препарата цефтазидим/авибактам в схемы лечения является экономически обоснованным для этиотропной терапии (при наличии информации о наличии или высокой вероятности грамотрицательного возбудителя продуцента бета-лактамаз расширенного спектра действия) инфекций с ограниченными вариантами терапии. Применение комбинации цефтазидим/авибактам не является экономически оправданным при эмпирической терапии.

Ключевые слова: цефтазидим/авибактам, фармакоэкономика, QALY, экономическая целесообразность

Kozhanova I.¹, Malinka T.², Mavrichev S.³, Saridze E.³, Romanova I.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Justification for the Use of Ceftazidime/Avibactam in Patients with Acute Infections

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research design, collection of materials, writing of the text – Kozhanova I.; collection of materials, processing, writing of the text – Malinka T.; research concept, editing – Mavrichev S.; research concept and design, editing – Saridze E.; research concept and design, collection of materials, processing, editing, writing of the text – Romanova I.

Submitted: 08.01.2025

Accepted: 10.02.2025

Contacts: kozhanovairina@mail.ru

Abstract

Introduction. Development and implementation of new antibiotics in clinical practice is considered one of the potential solutions to the problem of antibiotic resistance. Currently in the Republic of Belarus, there is an opportunity to use a systematic antibacterial drug – ceftazidime/avibactam. However, at the moment the place of this drug in the treatment of patients in hospitals in the republic has not been clearly defined.

Purpose. To evaluate the feasibility of using the drug ceftazidime/avibactam for the treatment of infections in the healthcare system of the Republic of Belarus.

Materials and methods. Pharmacoeconomic calculations were carried out using the main methods of pharmacoeconomic analysis: "cost minimization", "cost-effectiveness", "cost-utility".

Results. In case of empirical therapy, the use of the ceftazidime/avibactam combination is more than 70% more expensive than the meropenem + fosfomycin + colistin and meropenem + linezolid + colistin combinations with comparable efficacy. In patients with acute urinary tract infections (AUTI), acute intra-abdominal infections (AIAI), ventilator-associated pneumonia (VAP) in case of ineffectiveness of initial therapy in the presence

of known (or high probability) resistance of the bacteria causing infection, the ICUR for the ceftazidime/avibactam combination was 2881.3–2920.76 USD/QALY compared with the colistin-containing antibiotic regimen. This value is below the threshold of acceptability of the technology for the health care system – three times the gross domestic product per person per year, which is 21,419 USD.

Conclusion. Thus, based on the results of the cost-utility analysis, the inclusion of the drug ceftazidime/avibactam in treatment regimens is economically justified for etiotropic therapy (in the presence of information on the presence or high probability of a Gr(-)-pathogen producing ESBL) of infections with limited treatment options. The use of the ceftazidime/avibactam combination cannot be considered economically justified as an empirical treatment regimen.

Keywords: ceftazidime/avibactam, pharmacoeconomics, QALY, economic feasibility

■ ВВЕДЕНИЕ

Рост числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов является значимой проблемой современного здравоохранения. В мире данный феномен обуславливает более 700 000 смертей в год и становится одной из ведущих причин летальности при тяжелых инфекционных заболеваниях. По прогнозам исследователей, при сохранении имеющихся тенденций нарастания устойчивости и текущей скорости разработки новых антимикробных лекарственных средств к 2050 году возможно увеличение данного числа до 10 миллионов летальных исходов в год [3].

Для Республики Беларусь также характерен высокий уровень антибиотикорезистентности микроорганизмов. По данным аналитического обзора Всемирной организации здравоохранения, в республике доля инвазивных карбапенем-резистентных изолятов *K. pneumoniae* в 2021 году составляла более 50%. Также сохраняется значительный уровень резистентности *E. coli* – в 2017 году ее уровень составлял 70,4%, в 2021 году – 69,2% [3].

В терапии бактериальных заболеваний одной из основных задач является своевременное назначение адекватного антибактериального препарата. Для осуществления корректного выбора антибиотика необходимо иметь представление о потенциальных возбудителях инфекций конкретной локализации и их чувствительности к антимикробным препаратам, а также способности последних проникать в очаг инфекции, создавая там необходимую лечебную концентрацию.

Беспрецедентно высокий уровень резистентности клинически значимых возбудителей в современной медицинской практике существенно ограничивает врача в выборе антибактериальных средств, сокращая возможные альтернативы адекватной антимикробной терапии. Разработка и внедрение в клиническую практику новых антибактериальных препаратов рассматриваются как одна из возможностей решения проблемы антибиотикорезистентности.

В настоящее время в Республике Беларусь появилась возможность использования антибактериального препарата для системного применения цефалоспоринового третьего поколения – цефтазидима/авибактама (код АТХ: J01DD52).

Цефтазидим ингибирует синтез бактериальных пептидогликанов клеточной стенки после связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), что приводит



к лизису и гибели бактериальных клеток. Авибактам является бета-лактамазным ингибитором не бета-лактамной структуры, действие которого связано с формированием ковалентных связей с ферментом, устойчивым к гидролизу. Он ингибирует бета-лактамазы классов А и С по классификации Амблера, а также некоторые бета-лактамазы класса D, в том числе бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазы КРС и ОХА-48 и ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса В (металло-β-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D [5].

Цефтазидим/авибактам показан в монорежиме или в комбинациях при эмпирической антибиотикотерапии сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, при неизвестном источнике, при поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), при интраабдоминальной инфекции и инфекции органов малого таза, при инфекции мочевыводящих путей (в том числе ассоциированной с использованием мочевых катетеров) [2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить целесообразность применения лекарственного препарата цефтазидим/авибактам для лечения инфекций в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки клинической эффективности устойчивой комбинации цефтазидим/авибактам проведен библиографический поиск в доступных литературных источниках и электронных базах данных. Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «минимизация затрат», «затраты – эффективность», «затраты – полезность».

При проведении анализа «минимизация затрат» (cost-minimization analysis) используются формулы 1 или 2:

$$CMA = DC1 - DC2, \quad (1)$$

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2), \quad (2)$$

где CMA – показатель разницы затрат;

DC1 и IC1 – прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода;

DC2 и IC2 – прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода.

Оценка бремени болезни и сравнение курсовой стоимости лечения (с учетом прямых медицинских затрат) выполнены для нескольких схем терапии. При проведении базового анализа и анализа чувствительности учитывались прямые медицинские затраты на фармакотерапию.

В ходе анализа «затраты – эффективность» используется формула 3:

$$CER = DC / Ef, \quad (3)$$

где CER – соотношение «затраты – эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC – прямые затраты;

Ef – эффективность лечения (выживаемость пациентов).

Для проведения анализа «затраты – полезность» используется формула 4:

$$CUR = DC / Ut, \quad (4)$$

где CUR – показатель затрат на единицу полезности, соотношение «затраты – полезность» (т. е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни);

DC – прямые затраты;

Ut – утилитарность (полезность) метода лечения.

При сопоставлении двух вариантов фармакотерапии, в случае если затраты на один из них выше, а его полезность больше, рассчитан инкрементальный показатель приращения затрат (ICUR) по формуле 5:

$$ICUR = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ut_1 - Ut_2}, \quad (5)$$

где ICUR – инкрементальный показатель приращения полезности затрат;

DC₁ и IC₁ – прямые и косвенные затраты соответственно при применении технологии 1;

DC₂ и IC₂ – прямые и косвенные затраты соответственно при применении технологии 2;

Ut₁ и Ut₂ – утилитарность (полезность) лечения при использовании технологии 1 и 2 соответственно.

В анализе «затраты – полезность» в качестве критерия полезности использованы годы сохраненной жизни с поправкой на качество (QALY) при пятилетнем временном горизонте. При построении моделей учитывалась вероятность летального исхода. Дисконтирования затрат не приводилось. При проведении исследования в расчетах учитывался курс доллара США, равный 3,3057 бел. руб. (по состоянию на 29.10.2024).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью определения метода, альтернатив и перспективы фармакоэкономического анализа на начальном этапе исследования проведен анализ национальных клинических протоколов по лечению пациентов с сепсисом, острой интраабдоминальной инфекцией (ОИАИ), острой инфекцией мочевыводящих путей (ОИМП), ВАП. Основой для определения альтернатив терапии послужили приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1301 от 29.12.2015 [6] и публикация И. Карпова с соавт. (2023) [3].

При анализе вышеперечисленных источников установлен перечень антибактериальных препаратов, которые могут использоваться в виде монотерапии и/или комбинированной терапии при проведении эмпирической или этиотропной антибиотикотерапии бактериальных инфекций.

Поскольку антибиотики, включенные в национальные нормативные акты, обладают первичной активностью (скорректированной локальным уровнем антибиотикорезистентности микроорганизмов) в отношении госпитальных штаммов и подлежат

бюджетному финансированию [1, 2], они рассматриваются в качестве альтернативы для анализируемой медицинской технологии «цефтазидим/авибактам».

Дальнейшее исследование проводилось в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008.

В Республике Беларусь отсутствуют собственные национальные высококачественные РКИ применения цефтазидима/авибактама по сравнению с другими стратегиями при лечении тяжелых инфекций. В связи с этим для оценки клинической эффективности комбинации цефтазидим/авибактам проведен библиографический поиск в доступных литературных источниках и электронных базах данных. Стратегия отбора публикаций для проведения фармакоэкономического анализа представлена на рис. 1.

Анализ выделенных при систематическом отборе публикаций свидетельствует, что в случае эмпирической терапии тяжелых инфекций (ОИМВП, ОИАИ) эффективность лекарственного препарата цефтазидим/авибактам (+ метронидазол в случае ОИАИ) сопоставима с альтернативными (преимущественно карбапенемы) схемами терапии [1, 18, 22, 24].



Рис. 1. Стратегия отбора публикаций для проведения фармакоэкономического анализа
Fig. 1. Publication selection strategy for conducting pharmacoeconomic analysis

Метаанализы 2018 г. и 2023 г. также показали сопоставимую эффективность комбинации цефтазидим/авибактам с меропенемом [16] в случае наличия у пациентов до 25% продуцентов БЛРС [21].

Однако более поздние исследования и метаанализы подчеркивают, что в случае инфекции, вызванной представителями семейства Enterobacteriaceae, продуцирующими карбапенемазы, комбинация цефтазидим/авибактам имеет явные клинические преимущества в отношении летальности [8–10, 13, 15, 23, 25].

На основании результатов отобранных публикаций построен ряд моделей применения комбинации цефтазидим/авибактам с целью проведения фармакоэкономического анализа.

На первом этапе исследования был выполнен анализ «минимизация затрат» для ведения одного пациента с бактериальной инфекцией в течение 10 дней. Временной период выбран в соответствии с длительностью лечения, опубликованной в исследовании антибактериальной терапии [23].

Результаты анализа «минимизация затрат» представлены в табл. 1. В расчет включены прямые медицинские затраты [12].

На основании полученных результатов анализа «минимизация затрат» установлено, что доминирующей технологией является комбинация «меропенем + линезолид + колистин» (2836,31 бел. руб. за курс терапии длительностью 10 дней).

Таблица 1
Анализ «минимизация затрат» [12]
Table 1
"Cost minimization" analysis [12]

Лекарственное средство	Кол-во мг в упаковке	Цена упаковки	Суточная доза, мг/ЕД	Стоимость (сутки), BYN	Стоимость курса терапии (10 дней), BYN
Завицефта, Пфайзер, пор. для приготовления р-ра для инф. 2 г/0,5 г № 10	20 000+5000	3994,72	6000+1500 г	1198,42	11984,16
Комбинация меропенем + линезолид + колистин				283,63	2836,31
Меропенем, ТрайплФарм СООО, пор. для приготовления р-ра для инъекций 1 г № 5	5000	77,23	6000	92,68	926,76
Линезолид, Белмедпрепараты РУП, раствор для инфузий 2 мг/мл 300 мл № 1	600	21,25	1200	42,50	425,00
Колистин колистат, ТрайплФарм СООО, порошок для приготовления раствора для инфузий 2 000 000 МЕ № 5	10 000 000	164,95	9 000 000	148,46	1484,55
Комбинация меропенем + фосфомицин + колистин				450,24	4502,43
Фосфомицин, ТрайплФарм СООО, раствор для инфузий 2 г № 5	10 000	174,26	12 000	209,112	2091,12

Применение альтернативной технологии цефтазидима/авибактама, порошок для приготовления р-ра для инф. 2 г/0,5 г, приводит к удорожанию терапии на 76% до 11 984,16 бел. руб.

Данный расчет правомочен с учетом доказательств сопоставимости альтернативных технологий по клинической эффективности, что в случае анализируемых схем терапии имеется [1, 18, 22, 24]. Соответственно, полученные результаты свидетельствуют о клинико-экономической нерациональности применения цефтазидима/авибактама в качестве эмпирической стартовой терапии при наличии возможности применения антибактериальных препаратов группы карбапенемов (по результатам локального мониторинга антибиотикорезистентности) либо при наличии менее 25% Enterobacteriaceae продуцентов бета-лактамаз [21].

Учитывая наличие данных о более высокой по сравнению с альтернативными технологиями клинической эффективности цефтазидима/авибактама у пациентов с инфекцией, вызванной карбапенем-резистентными микроорганизмами, был дополнительно проведен анализ «затраты – эффективность» (с критерием эффективности 30-дневной выживаемости) и анализ «затраты – полезность» (с критерием полезности QALY – годы сохраненной качественной жизни).

Для выполнения этих видов анализа была построена аналитическая модель ведения пациента с бактериальной инфекцией и/или бактериемией (ОИМВП, ОИАИ, ВАП) (рис. 2). Стартовыми антибиотиками в данной модели были меропенем (ОИАИ, ВАП) или дорипенем (ОИМВП), эффективность которых соответствовала данным клинических исследований [18, 24]. У пациентов с неэффективностью стартовой терапии в течение трех суток осуществлялся переход на альтернативные антибактериальные препараты, эффективные в отношении карбапенем-резистентных возбудителей – цефтазидим/авибактам или колистин в комбинации с одним из следующих антибиотиков: тигециклином, амикацином, гентамицином, триметопримом/сульфаметоксазолом, альтернативным карбапенемом, фосфомицином с клинической эффективностью, полученной в клинических исследованиях [23].

Результаты анализа представлены в виде коэффициентов затраты/эффективность (CER), затраты/полезность (CUR), инкрементального коэффициента приращения затрат (ICUR) с расчетом затрат на один дополнительный год качественной жизни.

При расчете показателя полезности QALY были использованы значения качества жизни из предшествующих исследований антимикробной терапии: базовое значение качества жизни у выживших после тяжелой инфекции пациентов – 0,92 (0,5–1) [14]. Антибактериальная терапия является жизнеспасающей технологией. На этом основании при выборе временного горизонта исследования для перспективы выживания предложено использовать 5-летний период по аналогии с онкологическими заболеваниями [17, 19, 20].

Модель построена для 100 пациентов с ОИАИ, ОИМП, ВАП. Основное допущение модели – сроки госпитализации и сопутствующая (за исключением антибактериальных препаратов) терапия в группах одинаковы.

При анализе чувствительности выполнен расчет коэффициентов CER, CUR, ICUR при включении в схемы терапии азтреонама, при изменении показателя полезности в диапазоне качества жизни от минимального к максимальному [14].

Результаты базового анализа «затраты – эффективность» и «затраты – полезность» представлены в табл. 3.

Таблица 2
Значения вероятностей событий, использованные при создании моделей течения заболевания
Table 2
Event probability values used in the development of disease progression models

Показатель	Значение	Источник информации
Клиническая эффективность меропенема при ОИАИ	0,925	18
Клиническая эффективность меропенема при ОИАИ	0,934	11
Клиническая эффективность меропенема при ВАП	0,691	22
Длительность назначения меропенема при достижении клинической эффективности ОИАИ, сутки	8,3	18
Длительность назначения меропенема при достижении клинической эффективности ОИАИ, сутки	6,5	11
Длительность назначения меропенема при достижении клинической эффективности ВАП, сутки	10	22
Клиническая эффективность дорипенема при ОИМВП	0,976	24
Длительность назначения дорипенема при достижении клинической эффективности, сутки	8	24
Длительность назначения цефтазидима/авибактама при достижении клинической эффективности, сутки	10	23
Вероятность добавления АБП к цефтазидиму/авибактаму		
Тигециклин	0,32	23
Амикацин	0,16	23
Гентамицин	0,32	23
Триметоприм/сульфаметоксазол	0,11	23
Карбапенем	0,29	23
Фосфомицин	0,03	23
Длительность назначения колистина при достижении клинической эффективности, сутки	10	23
Вероятность добавления АБП к колистину		
Тигециклин	0,61	23
Амикацин	0,23	23
Гентамицин	0,14	23
Триметоприм/сульфаметоксазол	0,12	23
Карбапенем	0,6	23
Фосфомицин	0,03	23
Летальность через 30 дней после начала лечения при применении цефтазидима/авибактама	0,09	23
Летальность через 30 дней после начала лечения при применении колистинсодержащего режима	0,32	23
Качество жизни, среднее (мин. – макс.)	0,92 (0,5–1)	14

Примечание: АБП – антибактериальный препарат.

Согласно результатам проведенного анализа, технология применения режима, содержащего цефтазидим/авибактам, для лечения ОИАИ, ОИМВП И ВАП является более дорогой, но и более эффективной за счет более высокой выживаемости.

В случае более дорогостоящей и более эффективной технологии дополнительные затраты на QALY принято сравнивать с трехкратным ВВП/человека в год

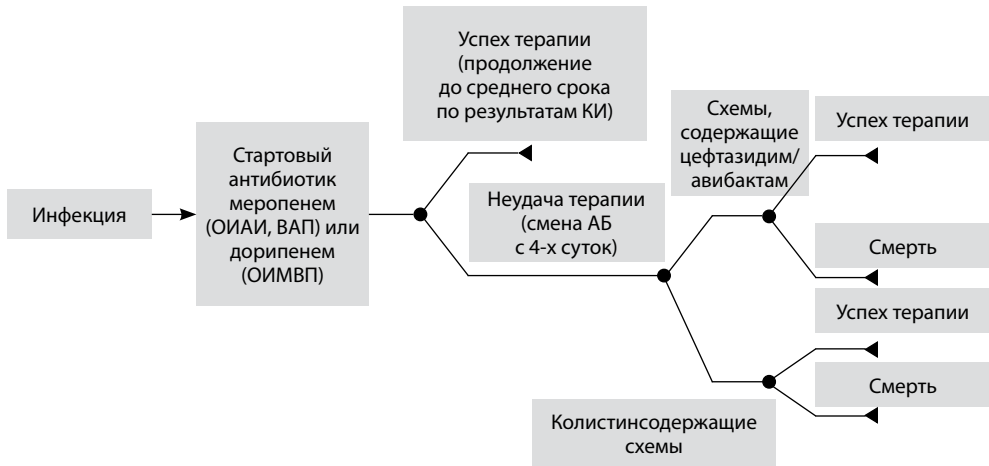


Рис. 2. Аналитическая модель ведения пациента
Fig. 2. Analytical model of patient management

Таблица 3
Результаты базового анализа «затраты – эффективность» и «затраты – полезность»
Table 3
Results of basis analysis cost/effectiveness and cost/utility

Показатель	Итого выживших	Умерли	Полезность	Общие затраты, бел. руб.	CER, BYN	CUR, BYN	ICUR, BYN	ICUR, USD
ОИАИ								
Режим, содержащий цефтазидим/авибактам	99,37	0,63	457,08	15 5021,80	1560,12	339,16	9655,15	2920,76
Колистиносодержащий режим	97,74	2,26	449,62	83 004,96	849,21	184,61		
ОИМВП								
Режим, содержащий цефтазидим/авибактам	99,78	0,22	459,01	10 4893,20	1051,20	228,52	9531,44	2883,33
Колистиносодержащий режим	99,23	0,77	456,47	80 690,98	813,15	176,77		
ВАП								
Режим, содержащий цефтазидим/авибактам	97,22	2,78	447,21	459 837,72	4729,92	1028,24	9524,72	2881,30
Колистиносодержащий режим	90,11	9,89	414,52	148 453,67	1647,44	358,14		

для страны. В Республике Беларусь этот показатель в последнем предшествующем анализу году составляет 70 806 бел. руб., или 21 419 USD [4].

При сравнении этих значений инкрементального коэффициента приращения затрат (ICUR) с трехкратным валовым внутренним продуктом на человека в год, который составляет 21 419 USD, можно сделать вывод о приемлемости применения режимов антибактериальной терапии, содержащих цефтазидим/авибактам, в условиях здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты остаются устойчивыми при учете минимальных и максимальных значений качества жизни. При учете минимальных значений качества жизни инкрементальный коэффициент приращения затрат (ICUR) составит 17 765,49 бел. руб., что составляет 5374,20 USD при сравнении режима, содержащего цефтазидим/авибактам, с колистинсодержащим режимом и 22 847,22 бел. руб., или 6911,46 USD, при сравнении режима, содержащего цефтазидим/авибактам + азтреонам, с колистинсодержащим режимом.

Соответственно, при учете максимальных значений качества жизни инкрементальный коэффициент приращения затрат (ICUR) для сравнения режима, содержащего цефтазидим/авибактам, с колистинсодержащим режимом составит 8882,74 бел. руб., или 2687,10 USD, и для режима, содержащего цефтазидим/авибактам + азтреонам, по сравнению с колистинсодержащим режимом – 11 423,61 бел. руб., или 3455,73 USD, что во всех случаях и для минимальных, и для максимальных значений качества жизни меньше, чем трехкратный ВВП на человека в год.

Таким образом, целевой популяцией для назначения цефтазидима/авибактама являются пациенты с инфекциями при неэффективности стартовой терапии карбапенемами и/или с установленной этиологией инфекции (грам (-) Carba-penem-Resistant Enterobacteriaceae).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стартовое применение устойчивой комбинации цефтазидим/авибактам нельзя рассматривать в качестве экономически оправданного при эмпирической терапии.

В случае применения цефтазидима/авибактама для этиотропной терапии (при наличии информации о наличии или высокой вероятности грамотрицательно-го возбудителя продуцента БЛРС) имеются данные о более высокой эффективности данной комбинации по сравнению с альтернативными схемами. При использовании этих данных были рассчитаны вероятная выживаемость пациентов на фоне использования разных схем антибиотикотерапии и полезность применения ЛП – годы сохраненной жизни с временным горизонтом 5 лет, и, соответственно, коэффициенты затраты/эффективность (затраты на одного выжившего пациента) и затраты/полезность (стоимость года сохраненной жизни).

На основании результатов анализа «затраты – полезность» включение ЛП цефтазидим/авибактам в схемы лечения инфекций (ОИАИ; ОИМВП, включая пиелонефрит; ВАП); для лечения пациентов с бактериемией, связанной или предположительно связанной с любой из вышеперечисленных инфекций; а также для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, с ограниченными вариантами терапии в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь является экономически обоснованным.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Law of Republic of Belarus «On the circulation of medicinal products» 14.10.2022 № 213-3. (in Russian)
2. Law of Republic of Belarus «About healthcare» 25.10.2023 № 308-3 (in Russian)
3. Karpov I., Gorbich Y., Solovey N. Antimicrobial therapy of infectious diseases of different localization: guide. 2023;58 p. (in Russian)
4. National statistical committee of Republic of Belarus. GDP by income approach (in current prices). Available at: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/ssrd-mvf_2/natsionalnaya-stranitsa-svodnyh-dannyh/vvp-rasschitannyyi-metodom-ispolzovaniya-dohodov/2023-god/ (in Russian)
5. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 15.12.2022 № 1800 «General characteristics of medicinal product Zavicefta». (in Russian)
6. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 29.12.2015 № 1301 «Prevention of antibiotic resistance». (in Russian)
7. Carmeli Y., Armstrong J., Laud P.J. et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):661–673. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4. Epub 2016 Apr 20.
8. Castón J.J., Cano A., Pérez-Camacho I., Aguado J.M. et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(5):1452–1460. doi: 10.1093/jac/dkac049
9. Chen J., Hu Q., Zhou P., Deng S. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2024;52(1):19–28. doi: 10.1007/s15010-023-02108-6. Epub 2023 Oct 25.
10. Chen Y., Huang H.B., Peng J.M. et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e0260321. doi: 10.1128/spectrum.02603-21. Epub 2022 Apr 4.
11. Christopher Lucasti, Irinel Popescu, Mayakonda K. et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2013;68, Issue 5:1183–1192. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dks523>
12. Database: Pharmacies and Hospitals procurement of drugs in Belarus. "Intellix-M". 01.05.2024. (in Russian)
13. Gupta N., Boodman C., Prayag P. et al. Ceftazidime-avibactam and aztreonam combination for Carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections with presumed Metallo- β -lactamase production: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024;22(4):203–209. doi: 10.1080/14787210.2024.2307912. Epub 2024 Feb 8.
14. Harrison M., Collins C.D. Is procalcitonin-guided antimicrobial use cost-effective in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(3):265–72. doi: 10.1017/ice.2014.60
15. Karampatakis T., Tsergouli K., Lowrie K. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam compared to other antimicrobials for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains, a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2023;179:106090. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106090. Epub 2023 Mar 31.
16. Marco Falcone. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing enterobacterales clinical infectious diseases. 2021;72(11):1871–8.
17. Maruvka Y.E., Tang M., Michor F. On the validity of using increases in 5-year survival rates to measure success in the fight against cancer. *PLoS One.* 2014;9(7): e83100. doi: 10.1371/journal.pone.0083100.
18. Mazuski J.E., Gasink L.B., Armstrong J. et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis.* 2016;62(11):1380–1389. doi: 10.1093/cid/ciw133. Epub 2016 Mar 8.
19. Roy P., van Peer S.E., de Witte M.M. et al. Characteristics and outcome of children with renal tumors in the Netherlands: The first five-year's experience of national centralization. *PLoS One.* 2022;17(1):e0261729. doi: 10.1371/journal.pone.0261729
20. Sankaranarayanan R., Swaminathan R., Brenner H. et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):165–73. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70335-3. Epub 2009 Dec 10.
21. Sternbach N., Leibovici Weissman Y., Avni T. et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(8):2021–2029. doi: 10.1093/jac/dky124
22. Torres A., Zhong N., Pachel J. et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):285–295. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8. Epub 2017 Dec 16.
23. Van Duin D., Lok J.J., Earley M. et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2018;66(2):163–171. doi: 10.1093/cid/cix783
24. Wagenlehner F.M., Sobel J.D., Newell P. et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: recapture, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):754–762. doi: 10.1093/cid/ciw378. Epub 2016 Jun 16.
25. Yang P., Li Y., Wang X. et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(5): e070491. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070491