



Фармакоэкономика антибактериальных препаратов с учетом рисков развития бактериальной резистентности

Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г.

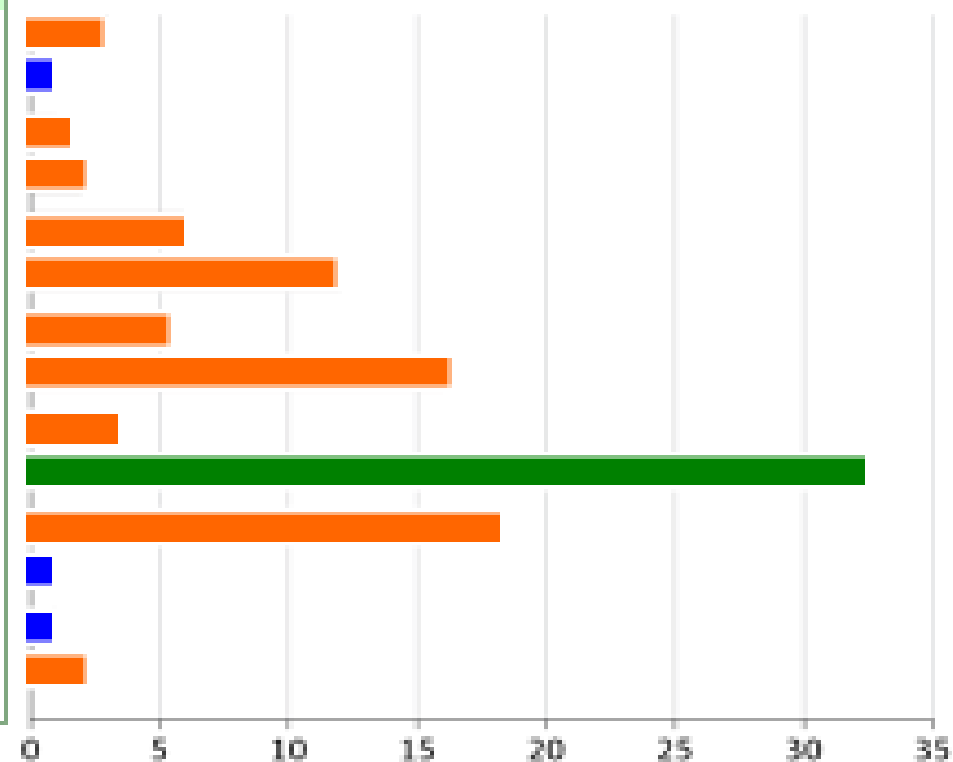
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия»

Внедрение антибиотика на рынок – время появления данных о вторичной резистентности

The JAMA Network

Класс	Антибиотик	Год внедрения в клинику
β-Lactams	Penicillin	1942
	Methicillin	1960
	Cephalothin	1964
	Amoxicillin-clavulanic acid	1984
Carbapenems	Imipenem-cilastatin	1985
Amphenicols	Chloramphenicol	1950
Tetracyclines	Tetracycline	1953
Aminoglycosides	Streptomycin	1946
Macrolides	Erythromycin	1952
Glycopeptides	Vancomycin	1958
Quinolones	Nalidixic acid	1964
Streptogramins	Quinupristin-dalfopristin	1999
Oxazolidinones	Linezolid	2000
Lipopeptides	Daptomycin	2003



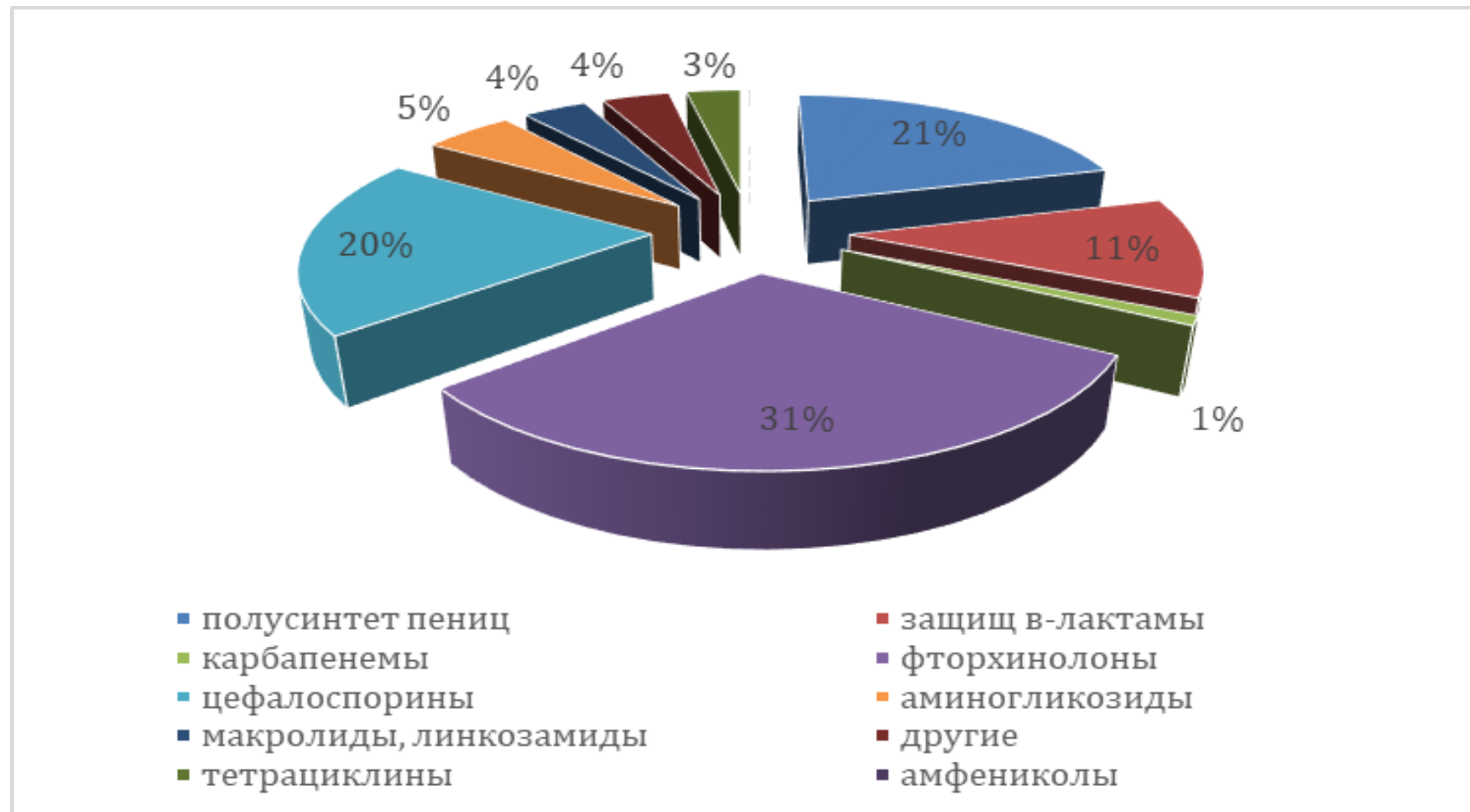
- Цефалоспорины и фторхинолоны – наиболее широко используемы, дешевы, но обладают выраженным влиянием на уровень резистентности
- Карбапенемы – дороги, но безопасны (?) в плане роста резистентности

Paterson D.L. “Collateral damage” from cephalosporin and quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2004; 38 (Suppl 4): 341-5

Козлов Р.С., Голуб А.В. / Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – №13(4). – С. 322 – 34

Ho C.M., Ho M.W., Liu Y.C., et al. Correlation between carbapenem consumption and resistance to carbapenems among Enterobacteriaceae isolates collected from patients with intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan, 2006-2010. Int J Antimicrob Agents. 2012 Jun;40 Suppl:S24-8.

Потребление АМП для системного применения в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2014 году



Дополнительные расходы, связанные с лечением инфекций, вызванных полирезистентными штаммами



Пример расчета. Осложненные ИАИ

Осложненные интраабдоминальные инфекции (ИАИ) - инфекционный процесс, распространяющийся за пределы зоны его возникновения и вызывающий развитие перитонита или формирование абсцесса в брюшной полости или забрюшинном пространстве

Sartelli M., et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. [World Journal of Emergency Surgery](https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0132-7). Available at: <https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0132-7>

Дополнительные затраты, связанные с лечением пациентов с осложненными ИАИ

Показатель	Инфекция, вызванная высокочувствительными штаммами <i>E. coli</i>	Инфекция, вызванная резистентными штаммами <i>E. coli</i>
длительность госпитализации (дни)	11,5	18,7
релапаротомия	9,3%	17,6%
гемотрансфузии	5,6%	14,2%
абсцесс	7,4%	10,1%
пневмония	7,4%	16,2%
госпитализация в ОРИТ	22,8%	41,2%
длительность госпитализации в ОРИТ (дни)	1,8	6,2
Стоимость терапии (рубли)	35993,65	100724,00

Стоимость антибактериальной терапии осложненных ИАИ

	Инфекция, вызванная высокочувствительными штаммами <i>E. coli</i>	Инфекция, вызванная резистентными штаммами <i>E. coli</i>
реальная практика (рубли)	2458,54	24756,91

Стратегии потребления АМП. ЦС III и фторхинолоны

Низкая стоимость
АМП



Рост резистентности
Дополнительные
расходы

Стратегии потребления АМП. Защищенные ЦС и карбапенемы



Цель

Создание математической модели, позволяющей

- Прогнозировать динамику резистентности *E. coli* (5-летний период)
- Выбрать наиболее эффективную структуру потребления АМП в плане сдерживания роста (снижения) резистентности

Математическое моделирование - одна из возможностей спрогнозировать клиническую и экономическую эффективность применения АМП с течением времени

Исследователи



AstraZeneca 

- Факультет Прикладной математики процессов управления СПбГУ
- ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова
- НИИ Детских инфекций
- Медицинский факультет СПбГУ
- AstraZeneca

Поиск литературы

- MEDLINE, WebofScience, Scopus
- 10 лет (с 03.11.2003 по 03.11.2013).

determinist* OR stochast*
OR discrete OR mathematic* OR simulat* AND model*
AND resist*



Ключевые слова

- Не бактериальная резистентность
- Фармакокинетические / фармакодинамические модели
- Модели резистентности на животных и *in vitro*
- Модели распространения резистентных штаммов в популяции людей при условии отсутствия антибиотикотерапии.

Из 2100 отобрано всего 6 моделей и из них только в 2 учитывалось потребление АМП в DDDh

- Текущее потребление АМП
- Текущий уровень резистентности



Оптимальная структура потребления, при которой риски развития резистентности минимальны

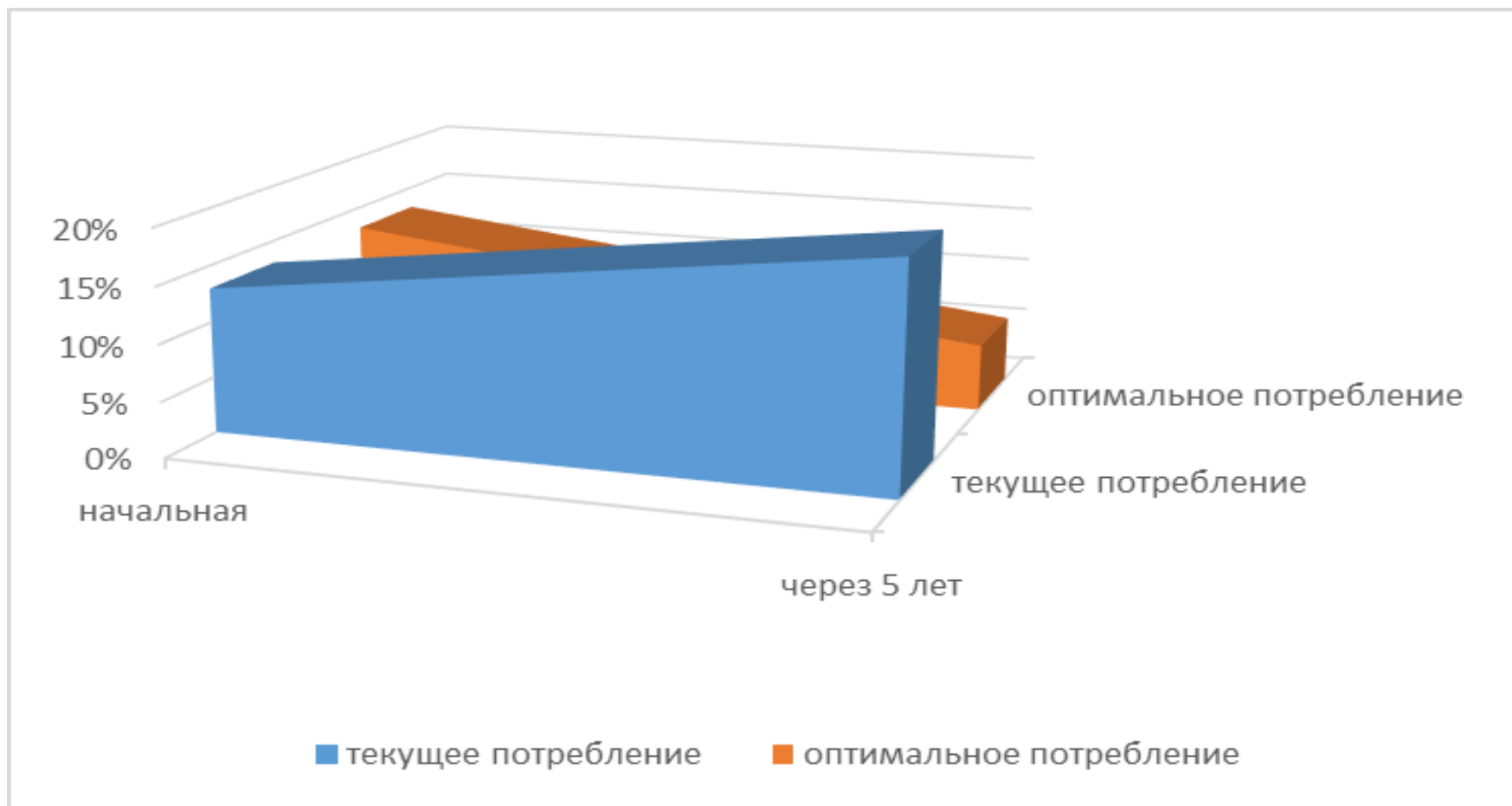
Прогнозирование бактериальной резистентности с помощью математического моделирования

$\widetilde{R}_{(t)} = \log(R_t) = const + \sum_{j=1}^{j=p} \sum_{l=0}^{l=l_x} \beta_{jl} X_{j(t-l)} + \sum_{l=1}^{l=l_z} \varphi_l \widetilde{R}_{(t-l)} + T(t) + kW(t)$, где t – временной период; $X_{j(t-l)}$ – объем потребления j -того антибиотика с временным лагом l ; $R_{(t)}$ – значение резистентности, процент резистентных случаев для пары бактерии и АМП за интервал t ; $T(t)$ – логарифмическая или степенная функция от времени; $kW(t)$ – сезонность (ноль в весенне-летний период, 1 – в осенне-зимний); $\widetilde{R}_{(t-l)}$ – значение логарифма резистентности с лагом l .

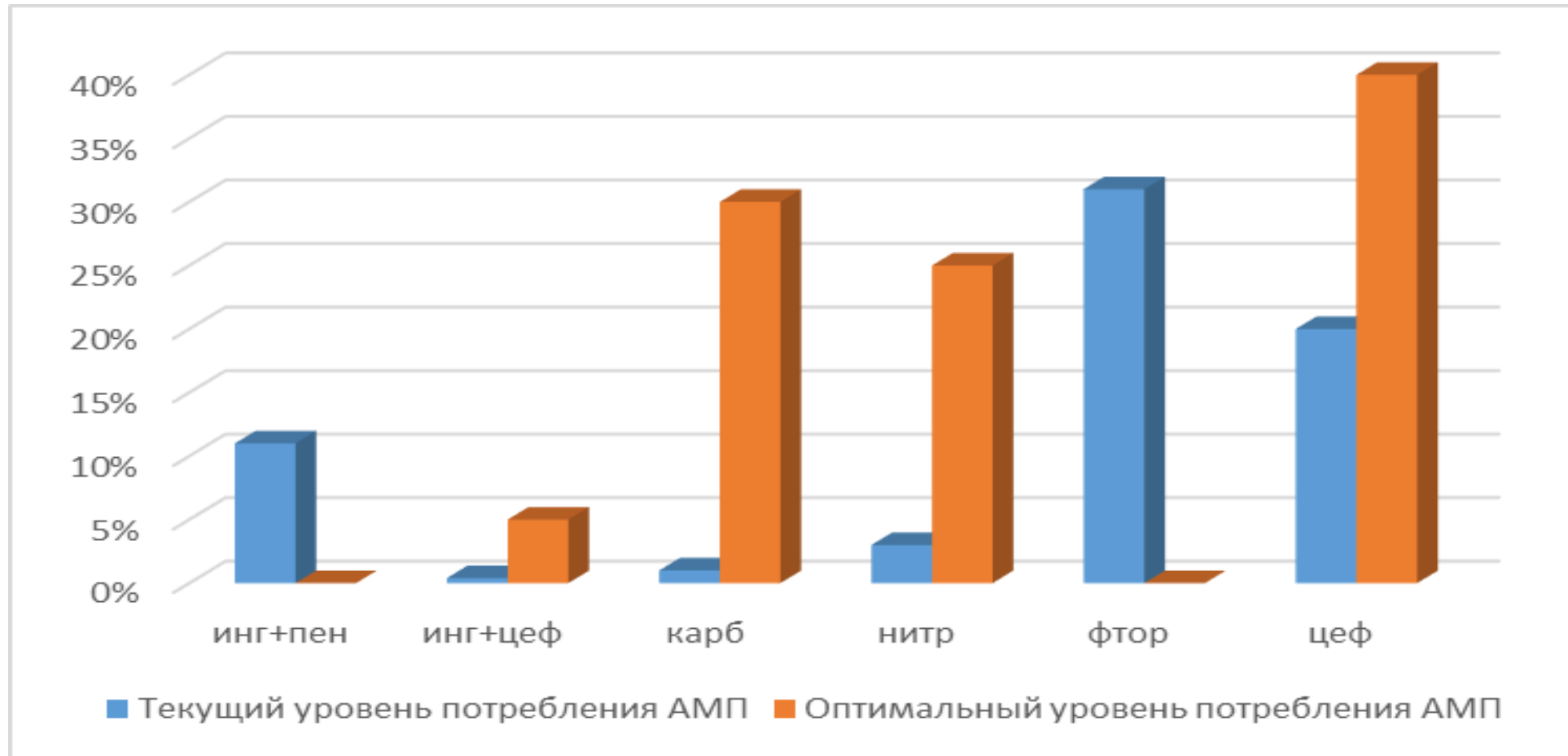
Арепьева М., Колбин А., Сидоренко С., et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2017; 8: 148–156.

Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В. / Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. // Клин микробиол антимикроб химиотер. – 2016. – №18(3). – С. 200 - 211.

Результаты. Динамика резистентности *E. coli*

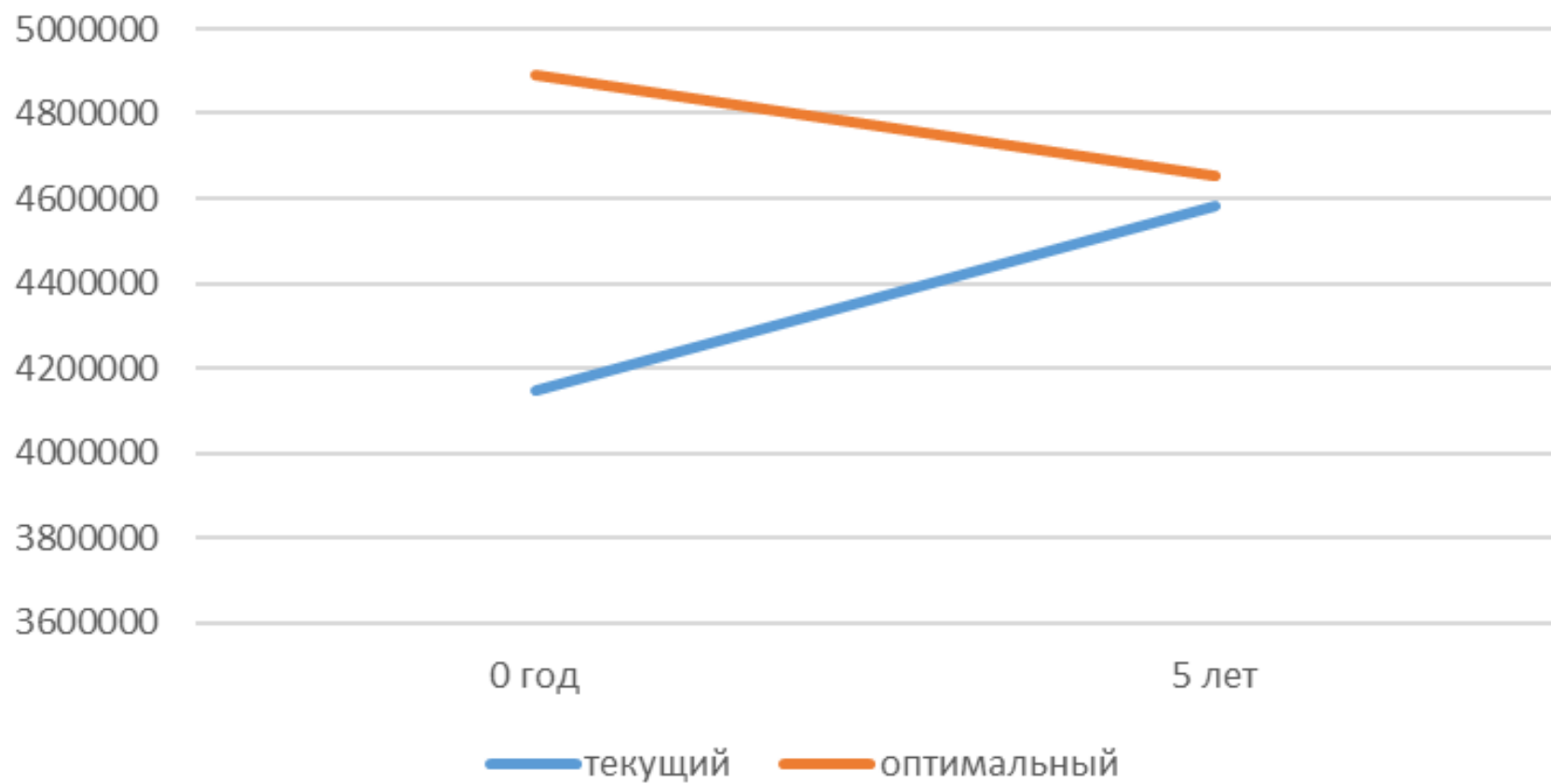


Результаты. Текущий и оптимальный уровень потребления



Гомон Ю.М., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Арепьева М.А., Сидоренко С.В., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Лобзин Ю.В., Гриненко О.А. ПРОБЛЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2017;24(4):35-44. DOI:10.24884/1607-4181-2017-24-4-35-44

Стоимость 100 случаев осложненной ИАИ



Выводы

1. Существуют возможности математического моделирования клинической и экономической эффективности применения АМП, связанные с рисками развития резистентности
2. Прогнозирование возможно:
 - ✓ При наличии актуальной информации о региональных уровнях резистентности
 - ✓ При наличии актуальной информации о структуре потребления АМП