

УДК 616.381-002-085:615.33+615.036

Н.В.Бездетко¹, Ф.С.Глумчер², С.А.Дубров²**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ТИЕНАМА
В ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**¹Национальный фармацевтический университет, г.Харьков; ²Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, Киев

Проведено сравнительный клинико-экономический анализ применения имипенема, дорипенема и меропенема в лечении нозокомиальной пневмонии методами "минимизации затрат" и "затраты-эффективность". Исследование экономической эффективности относительно перспективы государства и перспективы пациента показало преимущество назначения имипенема/циластатина (при условии чувствительности к нему возбудителя инфекции) в сравнении с другими карбапенемами. Применение у пациентов с нозокомиальной пневмонией в качестве стартовой эмпирической терапии имипенема/циластатина (препарата Тиенам) позволяет достичь высокой клинической эффективности лечения в сочетании с экономической эффективностью затрат и экономить 29–36% средств, затрачиваемых на антибиотикотерапию меропенемом и дорипенемом.

Ключевые слова: карбапенем, имипенем/циластатин, экономическая эффективность, клинико-экономический анализ

Нозокомиальная (внутрибольничная, госпитальная) пневмония (НП) – это пневмония, развившаяся через 48 часов и позднее после госпитализации (при исключении инфекционных заболеваний с поражением легких, которые могли быть в момент госпитализации в инкубационном периоде) [1]. Она занимает одно из ведущих мест в структуре всех госпитальных инфекций. Согласно большинству исследований частота НП составляет 0,5–1% от общего числа госпитализированных пациентов и 15–25% от находящихся в ОРИТ [2,3]. Летальность от НП колеблется от 10 до 30%, а среди пациентов, находящихся на ИВЛ, может достигать 70% [1,2,4,5]. Развитие НП на 15–25 дней увеличивает сроки пребывания пациентов в стационаре и существенно – на 2–4,5 тыс. дол. – повышает расходы системы здравоохранения на каждого больного [6–12].

Одним из главных компонентов лечения НП является рациональная антибиотикотерапия (АБТ). Основным ее принципом должно быть назначение антибиотика (АБ) в зависимости от чувствительности к нему выделяемого инфекционного возбудителя [13–18]. Однако в случаях тяжелой пневмонии, угрожающей жизни больного, антибактериальная терапия (АБТ) должна начинаться сразу после постановки диагноза НП. Начальный выбор АБ для эмпирической терапии в большинстве случаев играет определяющую роль в успехе лечения [13,16,19–21].

Препаратами с доказанной клинической эффективностью при НП являются карбапенемы – имипенем, меропенем, дорипенем. Они обладают

наиболее широким спектром активности, что выгодно отличает их от многих других классов антимикробных препаратов; проявляют быстрое бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, эффективны в отношении большинства возбудителей НП, в том числе в отношении *P.aeruginosa*; способны преодолевать различные механизмы резистентности и сохраняют эффективность при наличии полирезистентных штаммов возбудителей; имеют благоприятные фармакокинетические параметры и профиль безопасности [22–26], а потому рекомендуются как для начальной эмпирической терапии, так и для следующего этапа лечения – после определения этиологии НП [1,8,13,16,17,27–29]. Сравнительно высокая стоимость карбапенемов ограничивает их широкое применение в клинической практике.

Цель работы – сравнение клинико-экономической целесообразности применения карбапенемов для эмпирической терапии нозокомиальной пневмонии в условиях отечественной системы здравоохранения.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

- провести поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению эффективности применения различных карбапенемов в лечении НП;
- разработать модель лечения пациентов с НП с учетом региональных данных о возбудителях нозокомиальных инфекций и их чувствительности к АБ;

□ в соответствии с разработанной моделью рассчитать затраты и сравнить экономическую целесообразность применения различных карбапенемов для эмпирической терапии пациентов с НП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнение клинико-экономической эффективности применения карбапенемов при НП проведено между оригинальными препаратами имипенема/циластатина (препарат Тиенам, «Merck Sharp&Dohme», Швейцария), меропенема (препарат Меронем, «AstraZeneca», Великобритания), дорипенема (препарат Дорипакс, «Janssen Pharmaceutica N.V.», США/Япония), поскольку все имеющиеся до настоящего времени доказательства эффективности и безопасности антибактериальных препаратов (АБП) при НП были получены при исследовании оригинальных препаратов. Используются фармакоэкономические методы «минимизация затрат», «затраты-эффективность» и моделирование с построением дерева решений [30,31].

Метод минимизации затрат (cost-minimization analysis – CMA) используется при доказанной равной клинической эффективности альтернативных схем лечения. При этом методе путем сравнения стоимости альтернативных схем лекарственной терапии выбирается схема с минимальными затратами. «Затраты – эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) позволяет одновременно оценивать как стоимость альтернативных схем лечения, так и их эффективность. Перед началом анализа с учетом особенностей каждого конкретного заболевания выбирается клинически значимый критерий эффективности лечения. Например, количество выздоровевших пациентов, или количество пациентов, у которых удалось избежать развития осложнений, или число предупрежденных рецидивов и др. Далее, для каждой из сравниваемых схем лечения рассчитывается коэффициент эффективности затрат (cost-effectiveness ratio, CER). Он показывает стоимость выбранной единицы эффективности – величину затрат, необходимых для того, чтобы вылечить одного пациента (или предупредить развитие осложнений у одного пациента, или предупредить один рецидив заболевания – в зависимости от выбранного критерия эффективности).

Расчеты CER проводят по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef},$$

где CER – коэффициент эффективности затрат;
DC (direct costs) – прямые затраты (расходы, связанные с лечением пациента);

IC (indirect costs) – не прямые затраты (расходы и издержки, связанные с утратой пациентом трудоспособности);

Ef (effectiveness) – эффективность лечения, выраженная в единицах, которые соответствуют выбранным критериям терапии.

Среди нескольких альтернативных методов лечения наиболее экономически целесообразным является метод с наименьшим CER. В качестве критерия эффективности в данном исследовании рассматривали количество пациентов выздоровевших без смены АБП стартовой эмпирической терапии.

«Дерево решений» (decision tree) – метод математического моделирования клинических ситуаций, когда процесс лечения заболевания условно разбивают на отдельные этапы, чтобы более детально проанализировать каждый из них [30]. Возможные варианты развития клинической ситуации на каждом этапе лечения графически изображают в виде фрагментов – ветвей «дерева решений». Далее сопоставляются последствия для пациента, которые могут возникнуть при развитии заболевания по одному из возможных вариантов его течения и соответствующие этому варианту экономические затраты. С учетом всех возможных вариантов развития событий определяется конечный результат лечения (в выбранных единицах эффективности) и общие затраты на лечение. Затем рассчитывается коэффициент CER. Метод моделирования позволяет использовать при расчетах результаты нескольких исследований. Для обоснования построения модели был проведен поиск и анализ исследований по изучению эффективности применения карбапенемов при НП [3,32,33].

Структура модели и источники данных для математического моделирования клинических результатов

При построении модели «дерева решений» принимали ряд допущений, основанных на клинических рекомендациях по лечению НП, данных литературы и реальной клинической практики. Это следующие допущения:

1. Стартовая эмпирическая терапия проводится следующими дозами карбапенемов: имипенем+циластатин – 500 мг/500 мг в/в каждые 6 часов (2,0 г в сутки), меропенем – 1000 мг в/в каждые 8 часов (3,0 г в сутки): дорипенем – 500 мг в/в каждые 8 часов (1,5 г в сутки).

Выбор указанных доз обусловлен следующими обстоятельствами: эффективность имипенема зависит не столько от концентрации, сколько от длительности поддержания концентрации в очаге инфекции выше МПК, что позволяет вводить меньшие дозы при сокращении интервала введения [34,35]; согласно фармакокинетическим исследованиям, время, в течение которого концентрация имипенема поддерживается выше МПК при назначении его в дозе 500 мг четыре раза в сутки такое же, как и в дозе 1 г три раза в сутки [34-36]; руководство по лечению НП, в том числе ассоциированной с ИВЛ, Американского Торакального Общества (общепризнанный мировой стандарт лечения заболевания) и стандарт лечения НП Российской Федерации подтверждают правомерность применения двух схем терапии имипенемом – 500 мг каждые 6 часов или 1 г каждые 8 часов, в то время как для меропенема предусмотрена только одна схема – 1 г каждые 8 часов [13,16,17]; в отечественных нормативных документах по лечению НП [1,20] рекомендуется только одна схема применения имипенема (500 мг каждые 6 часов) и один вариант применения меропенема (1 г каждые 8 часов). Так как дорипенем не внесен в данные стандарты лечения нозокомиальной пневмонии, дневная доза его применения была выбрана согласно инструкции по медицинскому применению препарата – 1,5 г.

2. Эффективность стартовой эмпирической терапии оценивается на третьи сутки лечения. Длительность лечения соответствует обобщенным данным РКИ о применении соответствующих карбапенемов при НП [37-39]. Длительность пребывания пациента в стационаре приравнивается к длительности терапии. При неэффективности АБТ через три дня лечения проводится замена стартового карбапенема на антибиотик второй линии с учетом результатов посева и анализа чувствительности микрофлоры. При наличии клинических признаков улучшения состояния лечение АБ препаратом продолжается до успешного клинического исхода или смерти. В связи с отсутствием значимой разницы в кумулятивной частоте смертельных случаев при применении карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии, дополнительные затраты

связанные со смертельным исходом не учитывались [37, 50].

3. В подавляющем числе случаев неэффективность стартовой АБТ карбапенемами связана с «проблемными» возбудителями НП – метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Pseudomonas aeruginosa*, которые могут приобретать устойчивость к имипенему и меропенему, и, теоретически реже в связи с более поздним появлением на рынке – к более новому карбапенемному антибиотику дорипенему [40,41]. В качестве АБТ второй линии при MRSA рекомендуется добавление ванкомицина к карбапенему, а при высеивании *Ps. aeruginosa* – терапия коломицином [13,16,17,20,42,43]. При проведении фармакоэкономических расчетов доза и режим введения ванкомицина (1,0 г каждые 12 часов) и коломицина (2 000 000 МЕ каждые 8 часов) определялись в соответствии с инструкцией к препарату, длительность лечения – на основании данных РКИ [42,44,45]. Применялись препараты Коломицин («Forest Lab. UK», Великобритания) и Ванкомицин-Вокате («Vocate», Греция).

4. Результаты эмпирической терапии карбапенемами при проведении расчетов определялись с учетом данных о частоте высеиваемости различных возбудителей и их резистентности, так как только с учетом бактериальной чувствительности можно прогнозировать эффективность АБ в клинической практике (несмотря на имеющиеся данные ряда РКИ о практически равной клинической эффективности карбапенемов при НП) [7,29,38,41,42]. Данные о спектре возбудителей НП и их чувствительности взяты из результатов микробиологического мониторинга резистентности микроорганизмов в отделениях интенсивной терапии Украины (Л.А.Харченко, Ф.С.Глумчер с соавт., 2009) [46]. Допущение клинико-экономического анализа предполагало, что чувствительность к АБ соответствует уровню эффективности терапии. Соответственно определялся удельный вес (%) пациентов, у которых в связи с высеиванием микрофлоры, резистентной к карбапенемам возникает необходимость перехода на антибиотик второй линии.

Исходные параметры для проведения клинико-экономических расчетов обобщены в таблице 1. Прогнозируемые результаты лечения пациентов с НП при стартовой эмпирической терапии различными карбапенемами представлены на рисунках 1-3.

Таблиця 1. Исходные параметры для проведения клинико-экономического исследования

Препарат	Схема применения	Суточная доза	Длительность терапии	Ссылка
Имипенем/ циластатин (Тиенам)	0,5 г каждые 6 часов	2	9	[37, 47-49]
Меропенем (Меронем)	1,0 г каждые 8 часов	3	10	[37,50]
Дорипенем (Дорибакс)	0,5г каждые 8 часов	1,5	9	[37,38]
Коломицин	2 000 000 МЕ каждые 8 часов	6 000 000 МЕ	12	[42]
Ванкомицин	1,0 г каждые 12 часов	2	10	[44]

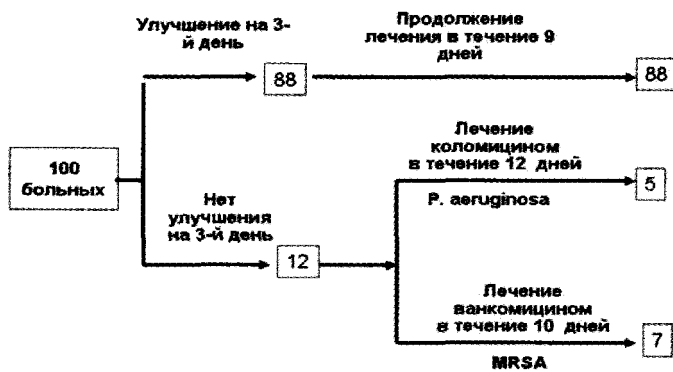


Рис. 1. Прогнозируемые результаты лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией при стартовой эмпирической терапии имипенемом

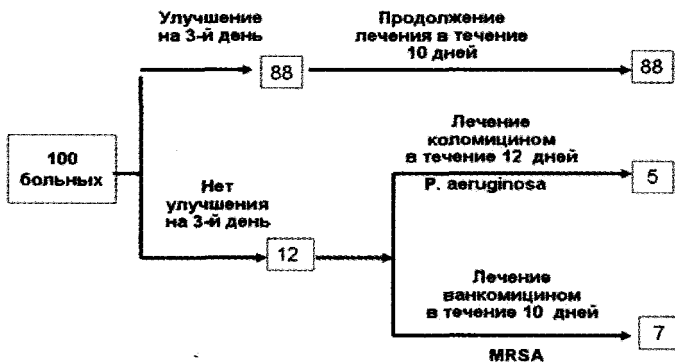


Рис. 2. Прогнозируемые результаты лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией при стартовой эмпирической терапии меропенемом

Источники данных для моделирования затрат на лечение. Клинико-экономический анализ проведен с позиции государства и пациента. При проведении анализа с позиции государства учитывали затраты на лекарственные препараты для АБТ, вспомогательные средства для их введения (средняя оптовая цена по данным Ежедневника аптека по состоянию на 01.08.2011 г.) [51] и затраты на пребывание больного в стационаре. Стоимость одного дня пребывания больного в стационаре (38,88 грн) была рассчитана на основании средней стоимости медицинской помощи за 2008 г. и индекса прироста цен для сектора охраны здоровья (2009-2011 гг.) согласно данным Государственного центра статистики и расчетам экономического обоснования к проекту Закона Украины «Об общеобязательном государственном социальном медицинском страховании» [52]. При проведении анализа с позиции пациента учитывали только затраты на лекарственные препараты для АБТ и вспомогательные средства для их введения (с учетом аптечной наценки 35%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За более чем двадцатилетний период применения имипенема и меропенема накоплено достаточное количество свидетельств их равной эффективности при инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами [36,38,40,53]. В ряде работ показано отсутствие достоверных различий между имипенемом и дорипенемом при лечении нозокомиальных инфекций [53,54].

безопасностью наиболее дешевым является препарат Тиенам. Суточная доза Тиенама в 1,2-1,3 раза дешевле Меронема и в 1,4-1,6 раза – Дорибакса.

Суть фармакоэкономического анализа методом “затраты-эффективность” состоит не только в сравнении затрат, но и в сравнении затратной эффективности альтернативных медицинских технологий, или другими словами – в сравнении стоимости единицы эффективности при различных схемах лечения (в нашем исследовании – сравнении стоимости одного вылеченного больного НП при стартовой эмпирической терапии разными карбапенемами), а значит

позволяет сравнить экономическую эффективность препаратов с учетом их резистентности. Для решение этой задачи на следующем этапе работы в соответствии с разработанной моделью развития заболевания на фоне эмпирической терапии и указанными выше допущениями проведен расчет затрат на лечение 100 пациентов по каждой из анализируемых схем (рис.1-3). Для каждой стратегии лечения рассчитаны средняя стоимость лечения одного больного и коэффициент эффективности затрат CER – стоимость лечения одного больного, выздоровевшего без смены антибактериального препарата стартовой эмпирической терапии. Результаты расчетов представлены в таблице 3.

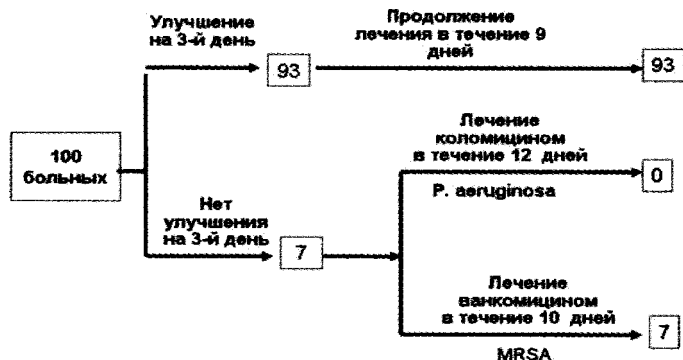


Рис. 3. Прогнозируемые результаты лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией при стартовой эмпирической терапии дорипенемом

Все имеющиеся результаты о клинической эффективности и безопасности карбапенемов полученные при использовании оригинальных препаратов, имеют высокий уровень доказательности [55,56]. Соблюдение этого условия позволяет использовать для сравнения стоимости оригинальных препаратов карбапенемов метод минимизации затрат – сравнение стоимости суточной дозы разных препаратов.

Результаты сравнительного анализа стоимости упаковки и стоимости одного дня лечения НП различными препаратами карбапенемов приведены в таблице 2. Как свидетельствуют представленные данные, из оригинальных препаратов карбапенемов с доказанной клинической эффективностью и

Таблица 2. Результаты клинко-экономического анализа методом минимизации затрат лечения нозокомиальной пневмонии оригинальными препаратами карбапенемов, представленными на фармацевтическом рынке Украины

Торговое наименование препарата	Производитель	Форма выпуска	Средняя оптовая цена за упаковку (грн.)	Стоимость одного дня лечения
Тиенам	Merk Sharp&Dohme, Швейцария	пор. д/п ин. р-ра 500 мг фл., №10	1529	611,8
Тиенам	Merk Sharp&Dohme, Швейцария	пор. д/п ин. р-ра 500 мг фл., №1	169,7	678
Меронем	AstraZeneca, Великобритания	пор. д/п ин. р-ра 1000 мг фл., №10	2715,26	814,6
Меронем	AstraZeneca, Великобритания	пор. д/п ин. р-ра 500 мг фл., №10	1357,62	814,6
Дорибакс	Janssen Pharmaceutica N.V., США/Япония/Бельгия	пор. д/п ин. р-ра 500 мг фл., №10	3240,12	972,1

Таблиця 3. Стоимость лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией при использовании различных схем стартовой эмпирической антибактериальной терапии

Стартовая эмпирическая АБ терапия	Эффективность стартовой схемы лечения (%)*	Расчет с позиции государства		Расчет с позиции пациента	
		Средняя стоимость лечения 1 больного, грн	CER ₁ (стоимость 1 выздоровевшего больного), грн	Средняя стоимость лечения 1 больного, грн	CER ₂ (стоимость 1 выздоровевшего больного), грн
1 Имипенем/циластатин (Тиенам)	88	6 409	7 282	8 153	9 264
2 Меропенем (Меронем)	88	8 996	10 223	11 599	13 181
3 Дорипенем (Дорибакс)	93	9 797	10 534	12 739	13 698

* – с учетом частоты высевания MRSA, Ps. aeruginosa и уровня их резистентности к карбапенемам по данным Л.А.Харченко, Ф.С.Глумчер, 2009 [38].

Наименьшая стоимость лечения, а также наименьшая затратная эффективность, а соответственно – минимальные затраты, необходимые для достижения результата лечения отмечаются при стартовой терапии имипенемом/циластатином. Эмпирическая терапия с применением меропенема увеличивает затраты на лечение на 29%, а с применением дорипенема – более, чем на 35%. Эта закономерность сохраняется при проведении расчетов как с позиции государства (учет затрат на лекарственную терапию и содержание больного в стационаре), так и с позиции пациента (учет затрат только на лекарственную терапию). Анализ чувствительности результатов расчетов при изменении таких параметров, как уровень MRSA-резистентных и карбапенем-резистентных штаммов в соответствии с данными мониторинга в 6 регионах Украины показал устойчивость полученных результатов.

В современных условиях отечественного здравоохранения именно стоимость антибактериальных препаратов является главной составляющей в структуре затрат на лечение больных с нозокомиальной пневмонией. В этих условиях более дешевый (в перерасчете на суточную дозу) карбапенем имипенем/циластатин (препарат Тиенам) является экономически наиболее целесообразным для проведения стартовой эмпирической терапии НП. Применение имипенема/циластатина (препарата Тиенам) в качестве стартовой эмпирической позволяет добиться высокой клинической [36,57] и экономической эффективности лечения НП.

Полученные результаты подтверждаются данными ряда зарубежных исследований в которых показана экономическая целесообразность применения имипенема/циластатина в качестве стартовой эмпирической терапии у пациентов с нозокомиальной инфекцией [9,57]. Безусловно, полученные результаты нельзя считать окончательными, так как они основаны на определенных «допущениях». Но они несомненно отражают современное состояние затрат на лечение НП в Украине и могут служить инструментом для разработки дизайна последующих исследований в области клинико-экономического анализа антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций. Необходимость учета результатов таких исследований в принятии решений относительно закупок препаратов как за государственный бюджет, в условиях ограниченности финансовых ресурсов здравоохранения, так и за деньги пациента, несомненна.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с нозокомиальной пневмонией стартовая эмпирическая терапия антибиотиками из группы карбапенемов позволяет достичь высокой клинической эффективности, что подтверждается данными клинических исследований с высоким уровнем доказательности.
2. В условиях современного украинского фармацевтического рынка оригинальный карбапенем имипенем/циластатин (препарат Тиенам) в перерасчете на суточную дозу является самым дешевым из оригинальных карбапенемов.

3. В условиях современного отечественного здравоохранения применение у пациентов с нозокомиальной пневмонией в качестве стартовой эмпирической терапии имипенема/целастатина (препарата Тиенам) позволяет достичь высокой клинической эффективности лечения в сочетании с экономической эффективностью затрат и экономить 29-36% средств, затрачиваемых на антибиотикотерапию меропенемом и дорипенемом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Феценко Ю.І., Дзюблик О.Я., Перцева Т.О. та інші. (2005) Нозокоміальна пневмонія у дорослих: діагностика, лікування та профілактика (методичні рекомендації). Укр. хімотерапевтичний журнал, №1-2, с.95-112.
2. Chalmers J.D., Taylor J.K., Singanayagam A. et al. (2011) Epidemiology, Antibiotic Therapy, and Clinical Outcomes in Health Care-Associated Pneumonia: A UK Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 53(2):107-113.
3. File T. (2010) Recommendations for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: Review of Recent International Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 51(Sup.1.):42-47.
4. Martin S.J., Yost R.J. (2011) Infectious Diseases in the Critically Ill Patients. *Journal of Pharmacy Practice*, 24(1):35 - 43.
5. Esperatti M., Ferrer M., Theessen A. et al. (2010) Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit Acquired by Mechanically Ventilated versus Nonventilated Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182:1533-1539.
6. Бекетов А.С. (2003) Сравнительная фармакоэкономическая оценка схем антибиотикотерапии госпитальных инфекции. Автореф. канд...канд.мед.наук. М: 27с.
7. Eagye K., Nicolau D., Kuti J.L. (2009) Impact of superinfection on hospital length of stay and costs in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 30(1):116-123.
8. Karaoglan H., Yalcin A., Cengiz M. (2010) Cost analysis of ventilator-associated pneumonia in Turkish medical-surgical intensive care units. *Le Infezioni in Medicina*, № 4, 248-255.
9. Dietrich E.S., Demmler M., Schulgen G. et al. (2002) Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection*, 30(2): 61-67.
10. Sipahi O.R. (2008) Economics of Antibiotic Resistance. *Expert Rev. Antiinfect. Ther.*, 6(4): 523-539.
11. Rosenthal V.D., Guzman S., Migone O. et al. (2005) The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *Am. J. Infect. Control*, 33(3):157-161.
12. Yalcin AN. (2003) Socioeconomic burden of nosocomial infections. *Indian J. Med. Sci.*, 57(10):450-456.
13. Нозокоміальна пневмонія у взрослых (Национальные рекомендации) (2009) под ред. акад. А.Г. Чучалина. *Клин.микробиол. антимикроб.химиотер.*, 11(2):100-142.
14. Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Яковлев С.В. и др. (2005) Протокол лечения нозокомиальной пневмонии: эффективность внедрения. *Пульмонология. Прил. к журн. Consilium Medicum*, №1, С.11-13.
15. Rello J., Ulldemolins M., Lisboa T. et al. (2011) Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital- acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 37(6):1332-1339.
16. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia (2005). *Am J Resp Crit Care Med.*, 171, 388-416.
17. Masterton R., Galloway A., French G. et al. (2008) Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62, 5-34.
18. Paterson D.L., Rice L.B. (2003) Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin. Infect. Dis*, 6(8):1006-1012.
19. Глумчер Ф.С., Макаров А.В., Дубров С.А. (2003) Профілактика і лікування послеопераційної пневмонії. *Клінічна хірургія*, №4-5, с. 15-16.
20. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну пневмонію у дорослих. Додаток до Наказу МОЗ №128 від 19.03.2007.
21. Allegranzi B., Luzzati R., Luzzani A. et al. (2002) Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J. Hosp. Infect.* 52(2):136-140.
22. Drusano G.L., Lodise T.P., Melnick D. et al. (2011) Meropenem Penetration into Epithelial Lining Fluid in Mice and Humans and Delineation of Exposure Targets. *Antimicrob. Agents Chemother.*, №55, 3406-3412.
23. Nicolau D. (2008) Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin. Pharmacother*, 9(1), 23-37.
24. Lodise T.P., Sorgel F., Melnick D. et al. (2011) Penetration of Meropenem into Epithelial Lining Fluid of Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(4):1606-1610.
25. Rahal J. (2008) The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections *Critical Care*, 12 (Suppl 4): 5-12.
26. Santos S., Machado F., Kiffer C. al. (2001) Treatment of Nosocomial Pneumonia: An Experience with Meropenem. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 5(3): 124-129.
27. Белобородов В.Б., Грушев К.П. (2010) Карбапенемы в современной клинической практике. *Русский медицинский журнал*, №17, 1037-1042.
28. Стецюк О.В., Андреева И.В. (2008) Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. *Фарматека*, №4,12-17.
29. Rea-Neto A., Niederman M., Lobo S.M. et al. (2008) Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr. Med. Res. Opin*, 24(7): 2113-2126.
30. Яковлева Л.В., Бездітко Н.В., Герасимова О.О. (2009) Фармакоэкономика. Вінниця: Нова книга, 208 с.
31. Drummond M., Sculpher M., George W. et al. (2005) Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press, 400 p.
32. Baldwin C., Lyseng-Williamson K., Keam S. Meropenem. (2008) A Review of its Use in the Treatment of Serious Bacterial Infections. *Drugs*, 68(6): 803-838.
33. Kollef M. (2010) Review of Recent Clinical Trials of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Perspective from Academia. *Clin. Infect. Dis*, 51(Sup.1.): 29-35.
34. Галкин Д.В. (2007) Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты. *Клин.микробиол. антимикроб.химиотер.*, 9(2):133-152.

35. Mouton J.W., Touw D., Horrevorts A. et al. (2000) Comparative Pharmacokinetics of the Carbapenems. Clin. Pharmacokinet, 39(3):185-201.
36. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al. (2007) Comparative review of the carbapenems. Drugs, 67:1027-1052.
37. Мэндрик Е.А. (2009) Фармакоэкономический анализ антибиотика Дорипакс методом «анализ влияния на бюджет». Ліки України, 8(134):102-107.
38. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P. et al. (2008) Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit.Care Med., №36:1089-1096.
39. Barry S., Steven J., Geckler R. et al. (1997) Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: A randomized study. Critical Care Medicine, 25(10):1663-1670.
40. Lo T.S., Borchardt S., Welch J. et al. (2009) Doripenem in hospital infections: a focus on nosocomial pneumonia, complicated intra-abdominal infections and complicated urinary tract infections. Infection and drug resistance, № 2, 41-49.
41. Bretonnie're C., Jacqueline C., Caillon J. et al. (2010) Efficacy of doripenem in the treatment of Pseudomonas aeruginosa experimental pneumonia versus imipenem and meropenem. J. Antimicrob. Chemother, 65: 2423-2427.
42. Kootanachai P., Tiengrim S., Kiratisin P. et al. (2007) Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. International Journal of Infectious Diseases, №11: 402-406.
43. Глумчер Ф.С., Дубров С.А., Кучин Ю.Л. (2010) Полирезистентная инфекция. Часть 2. Лечение (обзор литературы). Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, №1, с. 55-72.
44. Choi E.Y., Huh J.W., Lim C.M. et al. (2011) Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. Intensive Care Med., 37: 639-647.
45. Haque N.Z., Zuniga L.C., Peyrani P. et al. (2010) Relationship of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration to Mortality in Patients With Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Hospital-Acquired, Ventilator-Associated, or Health-care-Associated Pneumonia. Chest, 138(6):1356 - 1362.
46. Харченко Л.А., Глумчер Ф.С., Проскурякова Н.Б. и др. (2009) Микробиологический мониторинг резистентности микроорганизмов в отделениях интенсивной терапии Украины. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, №2, с. 5-20.
47. Torres A., Bauer T.T., LeonGil C. et al. (2000) Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomised comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. Thorax, 55(12): 1033-1039.
48. Jaccard C., Troillet N., Harbarth S. et al. (1998) Prospective randomized A207-23 comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. Antimicrob. Agents. Chemother, 42(11): 2966-2972.
49. Zanetti G., Bally F., Greub G. et al. (2003) Cefepime versus imipenem/cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. Antimicrob. Agents. Chemother, 78(6A): 47-53.
50. Berman S.J., Fogarty C.M., Fabian T. et al. (2004) Meropenem monotherapy for the treatment of hospital-acquired pneumonia: results of a multicenter trial. Merrem Hospital-Acquired Pneumonia Study Group. J. Chemother., 16(4): 362-371.
51. Аптека on line. – [Електронний ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.pharmbase.com.ua>
52. Державна служба статистики України – [Електронний ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.zakon.nau.ua>.
53. Березняков И.Г. (2006) Клиническое применение карбапенемов: когда, какой, как долго? Клини. микробиол.антимикроб.химиотер, №4, с. 325-348.
54. Merchant S., Gast C., Nathwani D. et al. (2008) Hospital Resource Utilization with Doripenem Versus Imipenem in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. Clinical Therapeutics, 30(4): 717-733.
55. Власов В.В. (2001) Введение в доказательную медицину, М.: МедиаСфера, 392 с.
56. Straus S.E., Richardson W., Glasziou P. (2005) Evidence Based Medicine (3rd Edition). Churchill Livingstone, 320 p.
57. Rodloff A.C., Laubenthal H.J., Bastian A. et al. (1996) Comparative study of the cost-/effectiveness relationship of initial therapy with imipenem/cilastatin in nosocomial pneumonia. Group study. Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed Schmerzther, 31(3): 172-180.

Н.В.Бездетко¹, Ф.С.Глумчер², С.О.Дубров²

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ТІЕНАМУ В ТЕРАПІЇ НОЗОКОМІАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків; ²Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

Проведено порівняльний клініко-економічний аналіз застосування іміпенему, дорипенему, та меропенему в лікуванні нозокоміальної пневмонії методами «мінімізації витрат» та «витрати ефективність». Дослідження економічної ефективності з перспективи держави та перспективи пацієнта показало перевагу призначення іміпенему/циластатину у порівнянні з іншими карбапенемами. Застосування у пацієнтів з нозокоміальною пневмонією в якості стартової емпіричної терапії іміпенему/циластатину (препарат Тіенам) дозволяє досягти високої клінічної ефективності лікування у поєднанні з економічною ефективністю затрат та економити до 29–36% витрат на антибіотикотерапію меропенемом та дорипенемом.

Ключові слова: карбапенем, іміпенем/циластатин, економічна ефективність, клініко-економічний аналіз

N.Bezdetko¹, F.Glumcher², S.Dubrov²

PHARMACO-ECONOMIC ANALYSIS OF TIENAM USE IN THERAPY OF NOSOCOMIAL PHNEUMONY

¹National Pharmaceutical University, Kharkiv; ²National O. Bohomolets Medical University, Kyiv

A comparative pharmaco-economic analysis of imipenem, doripenem, and meropenem use in treatment of nosocomial pneumonia was conducted by methods "costs minimization" and "cost-effectiveness". The efficacy study from governmental and patients' perspective showed the advantages of imipenem/cilastatin prescription in comparison to other carbapenems. Use of imipenem/cilastatin (trade name Tienam) as a start therapy of nosocomial pneumonia allows to reach both high effectiveness and efficiency of treatment and to economize 29-36% of costs, spent for treatment with meropenem and doripenem.

Key words: carbapenems, imipenem/cilastatin, efficiency, pharmaco-economic analysis.