

Фармакоэкономический анализ применения дорипенема в терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии в сравнении с меропенемом и имипенемом

Ю.Б. Белоусов^{1,2}, В.В. Омеляновский¹, Д.Ю. Белоусов^{2,3}

¹ — Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

² — Общество клинических исследователей, г. Москва

³ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Введение

Нозокомиальные инфекции представляют собой серьезную проблему современного здравоохранения. Несмотря на прогресс в лечении этих заболеваний, частота их возникновения, летальность от них и стоимость терапии продолжают возрастать [1]. Одной из ведущих нозокомиальных инфекций является вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), которая присутствует приблизительно у 8-28% пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4].

Показано, что ВАП связана с высоким риском смертности, особенно среди пациентов с сопутствующей бактериемией и пациентов, инфицированных резистентными патогенами. Смертность вследствие ВАП у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) составляет от 24 % до 76 % [4]. Исследование ВАП, вызванной *P. aeruginosa*, показало, что уровень смертности составляет 38 %, что значительно выше, чем средний уровень смертности при ВАП, вызванной другими патогенами [7].

Одной из основных причин неэффективности антибактериальной терапии и роста расходов на лечение ВАП является распространение антибиотикорезистентности. Проблема появления и распространения антибиотикорезистентных возбудителей в стационарах является причиной необходимости поиска и разработки новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, которые:

- обладают широким спектром эффективности в отношении большинства возбудителей, в том числе в отношении *P.aeruginosa*;
- способны преодолеть различные механизмы резистентности и сохраняют эффективность при наличии полирезистентных штаммов возбудителей;

- имеют благоприятные фармакокинетические параметры и профиль безопасности.

Препаратом, который удовлетворяет перечисленным критериям, является новый антибиотик дорипенем - карбапенем для инъекций широкого спектра действия, эффективный при лечении множества грамположительных и грамотрицательных инфекций, включая инфекции, вызванные *P. aeruginosa*. Дорипенем показан к применению при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях мочевыделительной системы (оИМС) и нозокомиальной пневмонии (НП), включая ВАП.

Целью работы являлась оценка фармакоэкономической целесообразности применения дорипенема в сравнении с меропенемом и имипенемом при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии в условиях отечественной системы здравоохранения.

Методология

Анализовалась фармакоэкономическая целесообразность применения дорипенема в терапии ВАП в сравнении с препаратами класса карбапенемов меропенемом («Меронем», фирмы «Астра Зенека») и имипенемом/циластатином («Тиенам», фирмы «Мерк Шарп и Доум»).

Методика анализа эффективности. Был проведен поиск исследований эффективности дорипенема, меропенема и имипенема/циластатина при лечении ВАП в базах данных Medline, Pubmed, Cochrane Library, Clinical Trials. Было найдено прямое сравнительное исследование эффективности и безопасности дорипенема и имипенема/циластатина DORI-10 [5,12], которое легло в основу фармакоэкономического исследования дорипенема и имипенема/циластатина. С целью проведения сравнительного фармакоэкономического анали-

за дорипенема и меропенема были использованы данные исследования DORI-10 [5,12] и Merrem [14]. Прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности дорипенема и меропенема найдено не было.

Фармакоэкономический анализ был проведен с использованием метода минимизации затрат.

Методика оценки затрат. Поскольку фармакоэкономическое исследование было проведено с точки зрения плательщика (стационара), то производился учет только прямых затрат на лечение ВАП:

- затрат на антибактериальную терапию:
 - на стартовую антибактериальную терапию
 - на сопутствующую антибактериальную терапию¹
- затрат на госпитализацию:
 - пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ) с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или без ИВЛ
 - пребывание в общей палате

(I) Затраты на стартовую антибактериальную терапию рассчитывались путем умножения среднего количества дней на терапии исследуемым препаратом на среднее количество доз в день и стоимость дозы используемого препарата (Рис. 1).

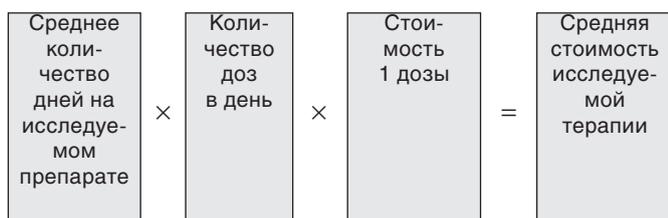


Рис.1. Оценка стоимости исследуемой терапии

(II) Стоимость сопутствующей терапии (амикацин и ванкомицин) рассчитывались для каждой терапевтической группы отдельно путем умножения процента пациентов, получавших каждый вид терапии на среднюю продолжительность терапии, среднее количество доз в сутки и стоимость терапии за 1 дозу, после чего стоимость всех видов терапии складывалась.

(III) Стоимость госпитализации рассчитывалась путем расчета среднего количества дней, проведенных в общей палате и ОИТ. Расчетные суточные затраты на пребывание в каждом отделении умножались на среднее количество дней, проведенных там, и складывались.

¹ **Примечание:** в связи с отсутствием данных в публикации по исследованию Merrem было условно принято, что пациенты в группе меропенема не получали сопутствующую антибактериальную терапию (амикацин, ванкомицин), в отличие от пациентов в группе дорипенема. Вследствие этого затраты на сопутствующую терапию в группе меропенема были приняты равными нулю.

Для расчета стоимости терапии каждым из исследуемых препаратов использовались данные, приведенные в Таблице 1 [5,12,14].

Таблица 1

Количество медицинских ресурсов, использованных в моделях

Параметр модели	Дорипенем	Имипенем/циластатин	Меропенем
Основная антибактериальная терапия			
Средняя длительность приема лекарственного препарата, дни	7,73	8,06	9,80
Сопутствующая антибактериальная терапия			
Доля пациентов, принимающих:			
• Амикацин	0,157	0,183	нет данных
• Ванкомицин	0,422	0,46	нет данных
Среднее количество дней терапии:			
• Амикацином	0,876	0,921	нет данных
• Ванкомицином	3,17	3,48	нет данных
Продолжительность госпитализации (среднее количество дней):			
Всего	24,07	27,46	26,08
• из них госпитализация в ОИТ	14,63	16,19	16,20

В качестве источников информации о затратах были использованы следующие данные:

- стоимость меропенема, имипенема/циластатина, амикацина и ванкомицина — цена на препараты у дистрибьютора Протек; цены госпитальных закупок в некоторых регионах;
- стоимость дорипенема — цена на препарат у дистрибьютора Биотэк;
- стоимость госпитализации в общей палате и ОИТ рассчитана на основании тарифов ОМС

Поскольку существуют большие различия в ценах на лекарственные препараты, а также стоимости госпитализации в регионах, нами также была построена модель в программе Excel, которая позволяет сравнить фармакоэкономические преимущества дорипенема, меропенема и имипенема/циластатина в условиях системы здравоохранения отдельно взятого региона.

Результаты

Расчет результатов моделей проводился с использованием программы MS Excel и на основании следующих основных предположений:

- модель строилась для популяции пациентов численностью 100 человек;

- пациенты принимали дорипенем в дозировке 500 мг каждые 8 ч;
- пациенты принимали имипенем в дозировке 500 мг каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч;
- на основании мнения экспертов было принято, что приблизительно равные доли пациентов (по 50%) получают имипенем в дозировке 500 мг каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч;
- для подсчета средневзвешенной стоимости имипенема между двумя дозировками вероятность получения каждой дозы умножалась на стоимость данной дозы, после чего значения складывались;
- пациенты принимали меропенем в дозировке 1000 мг каждые 8 ч;
- режим дозирования амикацина составил 7,5 мг/кг каждые 12 часов. Таким образом, суточная доза амикацина для пациента весом 75 кг составила 1125 мг;
- поскольку в публикациях исследований не содержалось информации о режиме дозирования ванкомицина, рекомендованная средняя суточная доза взята из инструкции по применению ванкомицина — 1 г каждые 12 часов;
- длительность госпитализации в отношении каждого препарата рассчитывались по данным публикаций.

На основании данных о режиме применения препаратов и стоимости упаковки рассчитана среднесуточная стоимость лечения дорипенемом и меропенемом (таблица 2). Необходимо отметить, что стоимость упаковки антибактериальных препаратов различалась в зависимости от региональных особенностей, поэтому для целей дальнейшего анализа была использована минимальная и максимальная стоимость упаковки.

Таблица 2

Стоимость закупки антибактериальных препаратов и среднесуточная стоимость лечения

Антибактериальный препарат	Средняя стоимость упаковки, руб.	Среднесуточная стоимость терапии, руб.
Дорипенем, 500 мг №10	14 644, 43	4 393, 33
Имипенем/циластатин, 500 мг №1	594,96 – 800,00	2 974,80 – 4 000
Меропенем, 1000 мг №10	16 000,00 – 22 124, 41	4 800 – 6 637, 32
Амикацин, 500 мг №1	75,01	168,77
Ванкомицин, 1000 мг №1	439,86	879,72

По результатам анализа минимизации затрат было показано, что дорипенем обладает рядом

фармакоэкономических преимуществ в сравнении с меропенемом и имипенемом/циластатином (таблица 3).

Таблица 3

Результаты модели фармакоэкономической эффективности дорипенема в сравнении с меропенемом и имипенемом/циластатином

	Меропенем	Дорипенем	Имипенем/циластатин
Режим дозирования препарата	1000 мг 3 раза в сутки	500 мг 3 раза в сутки	500 мг 4 раза в сутки и 1000 мг 3 раза в сутки
Стоимость упаковки препарата, руб.	16 000,00 – 22 124,41	14 644,43	594,96 – 800,00
Стоимость курса основной антибактериальной терапии, руб.	47 040,00 – 65 045,77	33 960,43	23 976,89 – 32 240,00
Стоимость курса сопутствующей антибактериальной терапии, руб.	нет информации	1 200,05	1 436,70
Стоимость госпитализации, руб.	52 114,02	47 295,61	52 708,13
Стоимость терапии 1 пациента, руб.	99 154,02 – 117 159,79	82 456,09	78 121,72 – 86 384,83
Стоимость терапии 100 пациентов, руб.	9 915 402, 00 – 11 715 979,00	8 245 609,00	7 812 172,00 – 8 638 483,00

Результаты проведенного сравнительного фармакоэкономического анализа дорипенема, имипенема/циластатина и меропенема показывают, что применение дорипенема является фармакоэкономически обоснованным в условиях российской системы здравоохранения.

Выявлены следующие фармакоэкономические преимущества дорипенема по сравнению с меропенемом:

- В зависимости от цен на лекарственные препараты в регионах, суммарные затраты на лечение в группе дорипенема от 1,2 до 1,4 раза ниже, чем затраты на лечение пациентов в группе меропенема, что выражается в экономии от 1,7 до 3,5 млн. руб. на 100 пролеченных пациентов;
- Проведенный анализ показал, что препарат дорипенем обладает устойчивыми фарма-

коэкономическими преимуществами перед меропенемом, независимо от региональных различий стоимости меропенема.

- Экономия на лечение пациентов дорипенемом обусловлена разницей в затратах на следующие статьи расходов:
 - применение дорипенема позволяет сократить затраты на закупку основных антибактериальных препаратов в 1,4-1,9 раза, что выражается в экономии от 1,3 до 3,1 млн. руб. на 100 пролеченных пациентов;
 - применение дорипенема позволяет сократить расходы на госпитализацию пациентов на 9,2% за счет сокращения длительности госпитализации, что составляет 481 841 руб. в расчете на 100 пациентов.

Выявлены следующие фармакоэкономические преимущества дорипенема по сравнению с имипенемом/циластатином:

- При проведении анализа с использованием цен госпитальных закупок некоторых регионов, а также средней цены дистрибьютора на имипенем/циластатин показано, что стоимость лечения ВАП дорипенемом незначительно выше стоимости лечения имипенемом/циластатином. Однако полученные данные в значительной степени зависят от стоимости имипенема. В частности, в тех регионах, где стоимость имипенема составляла 800 рублей/упаковку, применение дорипенема является менее затратным за счет более низкой стоимости сопутствующей антибактериальной терапии и госпитализации и практически сопоставимой стоимости основной антибактериальной терапии.
- Возможная дополнительная стоимость лечения дорипенемом в сравнении с имипенемом/циластатином в размере около 4300 руб. на одного пациента является обоснованной в виду высокой клинической эффективности дорипенема и низкой степени развития резистентности к лечению.

Обсуждение и выводы

- Методом минимизации затрат проведена сравнительная фармакоэкономическая оценка применения дорипенема, меропенема и имипенема/циластатина при ВАП.
- Результаты исследования показывают, что по сравнению с меропенемом применение дорипенема при лечении ВАП является фармакоэкономически эффективным за счет более низкой стоимости основной антибактериальной терапии и затрат на госпитализацию. Данный эффект является устойчивым независимо от региональных различий стоимости упаковки меропенема.
- Применение дорипенема в сравнении с имипенемом/циластатином является клинически и фармакоэкономически обоснованным независимо от региональных различий стоимости упаковки имипенема:
 - В случае более низкой стоимости упаковки имипенема дополнительная стоимость лечения при применении дорипенема минимальна и обосновывается низким риском развития резистентности к лечению дорипенемом
 - В случае более высокой стоимости упаковки имипенема применение имипенема/циластатина по сравнению с дорипенемом приводит к дополнительным затратам на сопутствующую антибактериальную терапию и госпитализацию пациентов.
- Таким образом, показанные фармакоэкономические преимущества дорипенема по отношению к меропенему и имипенему позволяют сделать заключение о том, что включение дорипенема в формулярные перечни является фармакоэкономически обоснованным.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Пособие для врачей. 2002 г.
2. Яковлев С.В., Рудакова А.В. Модельные фармакоэкономические исследования в антимикробной химиотерапии: методология проведения и необходимость учета дополнительных факторов. Клиническая фармакология и терапия, №13 (2) – 2004.
3. Brink A.J., Feldman C., Grolman D.C., Muckart D., Pretorius J., et al. (2004) Appropriate use of the carbapenems. S Afr Med J. 94 (10 Pt 2): 857-861.
4. Chastre J., Fagon J.Y. (2002) Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 165(7): 867-903.
5. Chastre J., Wunderink R., Lee M., Prokocimer P., Kaniga K., Friedland I. Safety and efficacy of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized, study. Crit Care Med. In press
6. Crouch Brewer S., Wunderink R.G., et al. (1996) Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. 109(4): 1019-1029.
7. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. (2005) Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). Clin Microbiol Infect. 11(12): 974-984.
8. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J., Fritsche T.R., Sader H.S. (2004b) Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. J Antimicrob Chemother. 54(1): 144-154.
9. Kollef M.H. (2000) Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis. 31 Suppl 4, S131-S138.
10. Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J. (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. 115(2): 462-474.
11. Kollef M.H., Shorr A., Tabak Y.P., Gupta V., Liu L.Z., et al. (2005) Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. Chest. 128(6): 3854-3862.
12. Merchant S., Gast C., Nathwani D., Lee M., Quintana A., Ketter N., Friedland I., Ingham M. Hospital Resource Utilization with Doripenem vs Imipenem in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. In Press Clinical Therapeutics 2008.
13. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. (2004) Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. Antimicrob Agents Chemother. 48(8): 3086-3092.
14. Summary of results "Multicenter Nonrandomized trial of Intravenous Merrem for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia"
15. Paramythiotou E., Lucet J.C., Timsit J.F., Vanjak D., Paugam-Burtz C., et al. (2004) Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. Clin Infect Dis. 38(5): 670-677.
16. Rello J., Ollendorf D.A., Oster G., Vera-Llonch M., Bellm L., et al. (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest. 122(6): 2115-2121.
17. Sakyo S., Tanimoto K., Fujimoto S., Ike Y. (1997) Carbapenem-induced resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Clinical strains to Carbapenems Including S-4661, Meropenem and Imipenem. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario, Canada.
18. Wunderink R.G. (2005) Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. Proc Am Thorac Soc. 2(5): 440-444.
19. Zhanel G.G., Simor A.E., Vercaigne L., Mandell L., the Canadian Carbapenem Discussion Group. (1998) Imipenem and meropenem: Comparison of *in vitro* activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. Can J Infect Dis. 9(4): 215-228.
20. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., et al. (2007) Comparative review of the carbapenems. Drugs. 67(7): 1027-1052.