

# Клинико-экономическая оценка применения карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии

Штейнберг Л.Л., Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

**Резюме:** в ретроспективном исследовании в период с 2008 по 2011 г. сравнивали клиническую и фармакоэкономическую эффективность применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии в различных стационарах г. Москвы. В исследование было включено 87 больных, выделено три группы в соответствии с проведенной терапией (имипенем, меропенем, дорипенем). Не было выявлено статистически значимых различий в клинической эффективности карбапенемов. Фармакоэкономически более выгодным оказалось применение имипенема.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, карбапенемы, меропенем, имипенем, дорипенем.

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) – пневмония, развивающаяся через 48 и более часов после госпитализации, при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар. НП занимает третье место в структуре всех нозокомиальных инфекций (НИ) после инфекций мягких тканей и мочевыводящих путей и составляет 15-18%, а в ОРИТ является самой частой среди всех НИ [7]. Развитие НП приводит к увеличению длительности стационарного лечения в среднем на 7-9 дней, расходов на антибактериальную терапию, и, следовательно, увеличению общих затрат на лечение [16,18]. Повышение резистентности возбудителей НП не только значительно осложняет выбор адекватной эмпирической терапии и ухудшает исходы заболевания, но также приводит к росту стоимости лечения [6,13,14]. По некоторым данным, в РФ средняя стоимость одного случая НП, обусловленной возбудителями с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам, может составлять около 30 тыс. рублей [2]. По данным, полученным в США и странах Европы, затраты, связанные с эпизодом НП варьируют от 10000 до 40000 долларов США [5]. Таким образом, выбор оптимального режима антибактериальной терапии НП является необходимым условием, приводящим к снижению смертности, сокращению продолжительности лечения в ОРИТ и в стационаре, и, соответственно, затрат, связанных с лечением [7,18,21]. Карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем) обладают высокой активностью в отношении большинства возбудителей НП, в т.ч. полирезистентных микроорганизмов. Большинство руководств по лечению НП рекомендуют карбапенемы, подразумевая их равную эффективность. Однако число сравнительных исследований клинической эффективности карбапенемов в лечении НП ограничено. Исследования *in vitro* активности карбапенемов показывают различия в чувствительности микроорганизмов к ним. Кроме того, FDA не одобрило дорипенем для лечения НП и при-

остановило клиническое исследование, сравнивающее дорипенем с имипенемом в лечении НП, в связи с увеличением смертности при применении дорипенема. С учетом различной стоимости препаратов большой интерес представляет фармакоэкономическая оценка. Данные исследований в этой области противоречивы. Таким образом, вопрос наиболее клинически и экономически приемлемого карбапенема для лечения НП остается открытым.

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности, безопасности и фармакоэкономической приемлемости применения различных карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии.

**Задачи исследования:** 1) провести ретроспективный анализ этиологической структуры нозокомиальной пневмонии в различных стационарах г. Москвы; 2) оценить эффективность и безопасность лечения больных нозокомиальной пневмонией карбапенемами (дорипенем, меропенем, имипенем); 3) провести сравнительный фармакоэкономический анализ применения карбапенемов (дорипенем, меропенем, имипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии.

## Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования.** Исследование являлось сравнительным ретроспективным. Выборка производилась сплошным методом, путем анализа медицинских карт стационарных больных с диагнозом НП в 5 многопрофильных стационарах г. Москвы за период 2008-2011 гг. Для анализа было отобрано 87 карт стационарных больных, сформировано три группы в соответствии с проведенной терапией – имипенем/циластатин (n=31), меропенем (n=31) и дорипенем (n=25). Выкопировка данных из медицинских карт стационарного больного производилась в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты.

**Критерии включения.** Наличие подтвержденной НП, терапия одним из карбапенемов (дорипенем, меропенем, имипенем/циластатин) по поводу НП. С целью подтверждения диагноза НП применялась объективная шкала диагностики пневмонии (CPIIS) – 7 и более баллов подтверждало диагноз. В исследование включались пациенты, получавшие оригинальные препараты. Меропенем – Меронем® ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»; Имипенем/циластатин – Тиенам® «MerckSharp&Dohme»; Дорипенем – Дорипрекс®, ООО «Джонсон&Джонсон».

**Критерии исключения:** Туберкулез легких, онкологические заболевания легких, метастатическое поражение легких.

**Характеристика больных.** В исследование были включены больные от 16 до 88 лет. По возрасту, соотношению мужчины/женщины группы между собой не различались (см. табл. 1).

Пол	Группа меропенема	Группа имипенема	Группа дорипенема	Статистическая значимость различий (p)
Возраст, годы (M±m)	54,1±3,4	54,8±3,2	60,9±3,5	0,3
Мужчины	21 (68%)	23 (73%)	14 (56%)	0,35
Женщины	10 (32%)	8 (27%)	11 (44%)	0,35

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу.

**Методы оценки эффективности.** Препарат оценивался как эффективный, если на фоне терапии отмечались положительная динамика и/или разрешение пневмонии. Исход лечения НП с микробиологической позиции оценивался по результатам бактериологических исследований образцов материала, полученных из дыхательных путей. С целью фармакоэкономического анализа были рассчитаны прямые медицинские затраты стационара при применении исследуемых препаратов – расходы на антибактериальную терапию, на лабораторные и инструментальные методы исследования (анализы крови, ЭКГ, рентгенография, бактериология), а также прямые немедицинские затраты – стоимость койко-дня в стационаре. Непрямые и неосязаемые затраты не рассчитывались, так как это не представлялось возможным при ретроспективном дизайне исследования. При сравнении исследуемых препаратов между собой рассчитывался коэффициент «затраты-эффективность» по формуле  $CEA = DC/Ef$ , где DC – прямые затраты стационара; Ef – эффективность (за критерий эффективности принято разрешение НП). Данные по стоимости АБ препаратов получены из государственного реестра предельных отпускных цен. Стоимость койко-дня в стационарах г. Москвы рассчитана согласно постановлению правительства Москвы от 28 декабря 2011 года № 661 «О территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи в г. Москве на 2012 г.». Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследования рассчитана исходя из цен МГФОМС на 2012 г. Ограничениями настоящего исследования были ретроспективный дизайн, ограниченное количество пациентов, вошедших в исследование. При проведении исследования мы столкнулись со сложностями в наборе пациентов: диагноз «нозокомиальная пневмония» выставляется редко, часто заменяется на диагноз застойная или гипостатическая пневмония, дорипенем применяется крайне редко, что не позволило набрать большее число пациентов.

## Результаты и их обсуждение

Все три зарегистрированных в России карбапенема с антисинегнойной активностью (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) рекомендованы национальными и зарубежными руководствами для лечения поздней или ИВЛ-ассоциированной НП, причем показаниями для назначения карбапенемов в качестве стартовой терапии являются критическое состояние больного, наличие полиорганной недостаточности, сепсиса. Кроме того, карбапенемы рекомендованы при неэффективности стартовой терапии, при выявлении в посевах БЛРС- или АтрС-продуцентов. В нашем исследовании НП была поздней и/или ИВЛ-ассоциированной у 95% пациентов, 98% больных на момент начала НП находились в ОРИТ, причем большинство из них в тяжелом или критическом состоянии, на ИВЛ. Полиорганная недостаточность присутствовала у 46% больных. Сепсис был у 32% больных в группе имипенема, у 45 и 48% в группах меропенема и дорипенема соответственно. В нашем исследовании была показана высокая частота (38%) неадекватной стартовой терапии поздней и/или ИВЛ-ассоциированной НП, не соответствующей национальным и зарубежным рекомендациям. Карбапенемы применялись в качестве стартовой терапии только у 26% больных, причем наиболее часто имипенем – у 48% больных в своей группе. Вероятно, это связано с более низкой

стоимостью препарата. Дорипенем назначался как стартовая терапия НП только в 24% случаев в своей группе. Длительность антибактериальной терапии исследуемым препаратом была практически одинаковой в трех группах ( $p=0,32$ ). Средняя длительность терапии меропенемом составила  $10,42 \pm 0,79$ ; имипенемом –  $8,77 \pm 0,65$ ; дорипенемом –  $8,96 \pm 0,82$ . При сравнении групп по длительности стационарного лечения и нахождения в ОРИТ несколько меньшие сроки были в группе имипенема, хотя эти различия не достигли статистической значимости. Среднее количество дней нахождения в ОРИТ после назначения исследуемого антибиотика составило 12,9 дней для меропенема, 10,1 день в группе дорипенема и 9,1 день для имипенема ( $p=0,06$ ).

Наиболее частыми возбудителями НП, по данным российских исследований [4,8,9], являются *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *Enerobacteriaceae* (*K. pneumonia*, *E. coli*). В нашем исследовании получены сходные данные: у 60,8% больных выявлялась *P. aeruginosa*, чуть реже *Acinetobacter* (51%) и *K. pneumoniae* (51%). Микст-флора присутствовала у 60,8% пациентов. Наименее значимыми в этиологической структуре были *E. coli* и MRSA (по 19,6%). Несмотря на то, что карбапенемы являются наиболее эффективными препаратами в отношении большинства возбудителей НП, в последние годы к ним отмечается значительный рост микробной устойчивости. По разным данным, резистентность *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему может достигать 56,4-87,8% [3,4,11]. Исследования чувствительности к дорипенему противоречивы. Некоторые зарубежные исследования *in vitro* [8,22] показали высокую эффективность дорипенема в отношении *P. aeruginosa* и низкий уровень устойчивости к нему, причем дорипенем проявлял активность в отношении имипенем- и меропенем-резистентных штаммов. По данным отечественного исследования, сравнивавшего чувствительность *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. к различным карбапенемам (2005-2009), отмечался рост устойчивости ко всем карбапенемам, причем в отличие от зарубежных данных, дорипенем был менее активен, чем меропенем. В стационарах, где проводилось наше исследование, определялась чувствительность микроорганизмов к имипенему и меропенему, чувствительность к дорипенему не определялась. В нашем исследовании частота выявления микробной устойчивости к карбапенемам составила 54,2% в группе меропенема, 53,8% – в группе дорипенема, и 43,9% – в группе имипенема. Отдельно был проведен анализ подгрупп больных, у которых при посевах была выделена *P. aeruginosa*. Резистентность *P. aeruginosa* к карбапенемам в подгруппах меропенема и дорипенема была примерно одинаковой (69,2 и 63,6% соответственно), значительно меньше в группе имипенема (42,9%). Отдельный интерес представляли больные в группе дорипенема ( $n=9$ ), которые получали терапию дорипенемом после одной или нескольких неэффективных схем с другими карбапенемами. Резистентность к карбапенемам (имипенему, меропенему) выявлялась у 60% больных (значительно чаще, чем в целом в группе дорипенема – 28%). В данной подгруппе дорипенем был клинически эффективным у 80% больных. Таким образом, была показана способность дорипенема сохранять эффективность при развитии микробной устойчивости к имипенему и меропенему.

В большинстве крупных зарубежных сравнительных исследований клинической эффективности карбапенемов в лечении НП, различий между ними показано не было. В исследованиях по сравнению клинической и бактериологической эффективности имипенема и меропенема [10,12], эффективность имипенема составила 75%, меропенема – 75-91%. В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании (Chastre J et al., 2008), где сравнивалась эффективность имипенема и дорипенема в лечении НП, также не было показано статистически значимых различий – частота клинического выздоровления в конце лечения составила 68,3% для дорипенема и 64,2% для имипенема; однако при НП, вызванной *P. Aeruginosa*, более эффективным был дорипенем

( $p=NS$ ) и к нему реже выявлялась резистентность *P. aeruginosa* ( $p<0,001$ ) [9]. Однако противоположные данные были получены в исследовании Kollef M.H. et al., опубликованные в 2012 г. Было показано, что 7-дневный курс дорипенема значительно менее эффективен и сопровождался более высокой летальностью по сравнению с 10-дневным курсом имипенема/циластатина. Причем эти различия достигли статистической значимости в подгруппе больных с *P. aeruginosa* [15]. В нашем исследовании статистически значимых различий в клинической эффективности имипенема, меропенема и дорипенема выявлено не было. Также не было выявлено различий по длительности стационарного лечения, нахождения в ОРИТ после назначения исследуемого АБ, срокам клинического выздоровления. Наибольшая эффективность (91%) была продемонстрирована в группе имипенема. Клиническая эффективность меропенема и дорипенема была практически одинаковой – 71 и 72% соответственно, что совпадает с результатами крупных рандомизированных клинических исследований, представленных выше. Общая летальность была наибольшей в группе дорипенема (44%), меньшей – в группах меропенема (29%) и имипенема (23%). Летальность от пневмонии также была выше в группе дорипенема – 8%, в группе меропенема – 3% и в группе имипенема – 0% (см. табл. 2).

Показатель	Группа меропенема	Группа имипенема	Группа дорипенема	Статистическая значимость (p)
Препарат эффективен	71%	91%	72%	0,20
Отсутствие эффекта	9 (29%)	3 (9%)	6 (28%)	0,15
Летальность от пневмонии	1 (3%)	0 (0%)	2 (8%)	0,18

Таблица 2. Сравнение клинической эффективности.

При вторичном статистическом анализе подгрупп больных, у которых была выделена *P. aeruginosa*, клиническая эффективность была наиболее высокой в группах имипенема и дорипенема (85,7 и 82,7% соответственно) и значительно меньшей в группе меропенема (53,8%). При этом летальность от всех причин была самой высокой в группах дорипенема и меропенема (54,5 и 53,8% соответственно), и относительно низкой – в группе имипенема (28,6%). В группе дорипенема был один случай летального исхода от пневмонии (9,1%), в других группах летальности от пневмонии не было. Таким образом, данные, полученные в нашем исследовании, частично совпадают с данными Kollef M. (2012): применение имипенема более эффективно в лечении НП и сопровождается меньшей смертностью, чем применение дорипенема, однако при анализе подгруппы с *P. aeruginosa* дорипенем сохранял высокую эффективность.

Показатель	Группы		
	меропенема	имипенема	дорипенема
<i>Прямые медицинские расходы</i>			
Стоимость упаковки препарата	14102,40 руб. (1000 мг, №10)	5924,61 руб. (500+500 мг, №10)	15928,85 руб. (500 мг, №10)
Средний расход АБ препарата на курс	27290 мг	16435 мг	13440 мг
Средняя стоимость курса основной АБТ	38484,36 руб.	19472,76 руб.	42817,20 руб.
Затраты на дополнительную АБТ	932,14 руб.	497,00 руб.	2351,16 руб.
Итого	39416,50 руб	19969,76 руб	45168,36 руб.
<i>Прямые немедицинские расходы</i>			
Средние затраты на койко-дни	20286,00 руб.	15042 руб.	18786,00 руб.
Итого прямые затраты (DC)	59702,50 руб.	35011,76 руб.	63954,36 руб.
Коэффициент затраты/эффективность (CEA)	67988	38474,46	71260

Таблица 3. Фармакоэкономическая оценка.

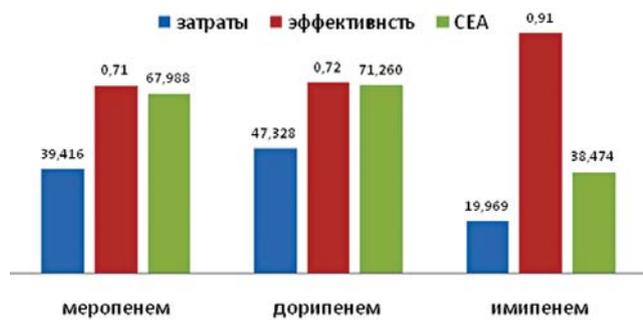


Рисунок 1. Анализ «затраты-эффективность».

Имипенем и меропенем – препараты с хорошим профилем безопасности, подтвержденным в большом количестве исследований и клиническом опыте использования. По данным анализа шести исследований III фазы, дорипенем также показал хорошую переносимость. В нашем исследовании на фоне терапии исследуемыми препаратами не было выявлено характерных для группы карбапенемов НЯ, таких как: появление сыпи, флебита, тошноты, рвоты, повышения уровней креатинина, печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ), тромбоцитов.

В нескольких зарубежных исследованиях сравнивали затраты на лечение НПивл при использовании дорипенема и имипенема [17,19,20]. Было показано фармакоэкономическое преимущество дорипенема за счет сокращения сроков стационарного лечения и длительности ИВЛ, а также меньшей частотой развития резистентности *P. aeruginosa* (на 52%). По результатам российского фармакоэкономического исследования Белоусова Ю.Б. и соавт. (2008), основанного на данных зарубежных клинических исследований, были показаны фармакоэкономические преимущества дорипенема по сравнению с меропенемом и имипенемом за счет сокращения длительности стационарного лечения и затрат на основную антибактериальную терапию [1]. Результаты фармакоэкономического анализа в нашем исследовании расходятся с вышеуказанными (см. табл. 3, рис. 1).

Коэффициент «затраты-эффективность» (CEA) рассчитывался по формуле  $CEA=(DC+IC)/Ef$ , где DC – прямые медицинские и немедицинские затраты стационара; IC – непрямые затраты (в нашем исследовании не учитывались); Ef – доля больных, у которых пневмония разрешилась. Наименьший CEA оказался у имипенема. Применение имипенема по сравнению с применением меропенема и дорипенема является доминантным, так как сопряжено с меньшими затратами и большей эффективностью. Поскольку показатели Ef для дорипенема и меропенема оказались равны, для этих групп был применен анализ минимизации затрат:  $CMA=DC1-DC2=47328-39416=4251$  руб., то есть применение меропенема по сравнению с дорипенемом экономит 4251 руб. на одного пролеченного пациента.

**Выводы**

1. В этиологической структуре НП и НПивл в стационарах города Москва преобладала грамотрицательная микрофлора (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae*). Была выявлена высокая частота развития резистентности *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему. Была показана способность дорипенема сохранять эффективность при развитии микробной устойчивости к другим карбапенемам.

2. Клиническая эффективность карбапенемов (меропенема, имипенема, дорипенема) в лечении НП была высокой – 91% в группе имипенема, 71% в группе меропенема и 72% в группе дорипенема. Однако не было выявлено статистически значимых различий в клинической и бактериологической эффективности карбапенемов в лечении НП. Наиболее высокая летальность была в группе дорипенема (NS). Переносимость исследуемых карбапенемов была расценена как отличная.

3. Фармакоэкономически наиболее приемлемым оказалось применение имипенема, в основном за счет более низкой стоимости препарата. Наименее фармакоэкономически приемлемым оказалось применение дорипенема.

**Литература:**

4. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения дорипенема в терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии в сравнении с меропенемом и имипенемом. Качественная клиническая практика. 2008; 3: 85-89.

5. Гончаров В.Б., Руднов В.А., Черкасов Г.В. и соавт. Результаты внедрения концепции инфекционной безопасности в ОРИТ нейрохирургического профиля. Интенсивная терапия. 2007; 4: 3-7.

6. Иванов Д.В., Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Корсун Л.В. Особенности антибиотикочувствительности важнейших грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009; 2: 26-29.

7. Иванов Д.В., Егоров А.М. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов продуцирующих бета-лактамазы, фенотипирование потенциальных продуцентов АМРС-бета-лактамаз семейства Enterobacteriaceae и молекулярные механизмы устойчивости к бета-лактамам антибиотикам штаммов Enterobacteriaceae, выделенных при внутрибольничных инфекциях. Биомедицинская химия. 2009; 55 (10): 50-60.

8. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Козлов Р.С. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии. КМАХ. 2008; 10 (2): 93-188.

9. Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. Фарматека. 2008; 4: 12-17.

10. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. и соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2009; 5:39-59.

11. Castanheira M., Jones R.N., Livermore D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 63(4): 426-433.

12. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit. Care Med. 2008. 36(4): 1089-1096.

13. Colardyn F., Faulkner K.L. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. J. Antimicrob. Chemother. 1996; 38: 523-537.

14. Craig W. Pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 1-12.

15. Garau J., Blanquer J., Cobo L. et al. Prospective, randomized, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric

monotherapy in severe nosocomial infections. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 16:789-796.

16. Jarvis W.R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1996; 17 (8): 552-557.

17. Joseph J., Rodvold K.A. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9(4): 561-575.

18. Kollef M.H. et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. J. Critical Care. 2012; 16: P. 218.

19. Kollef M.H. Appropriate Empiric Antimicrobial Therapy of Nosocomial Pneumonia: The Role of the Carbapenems. J. Respir. Care. 2004; 49(12): 1530-1541.

20. Kongnakorn T., Mwamburi M., Merchant S., Akhras K., Caro J.J., Nathwani D. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation. J. Curr. Med. Res. Opin. 2010; 26(1): 17-24.

21. Masterton R.G. et al. 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. J. Antimicrob. Chemother. 2008; 62(1): 5-34.

22. McGarry L.J., Merchant S., Nathwani D., Pawar V., Delong K., Thompson D., Akhras K., Ingham M., Weinstein M.C. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J. Med. Econ. 2010; 13(1): P.142.

23. Merchant S., Gast C., Nathwani D., Lee M., Quintana A., Ketter N., Friedland I., Ingham M. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J. Clin. Ther. 2008; 30(4): 717-733.

24. Niederman M.S., Craven D.E. et al. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 388-416.

25. Nordmann P., Picazo J.J., Mutters R., Korten V., Quintana A., Laeuffer J.M., Seak J.C., Flamm R.K., Morrissey I. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66 (5): P. 1070-8.

**References:**

1. Belousov Ju.B., Omel'janovskij V.V., Belousov D.Ju. Farmakoeconomicheskij analiz primeneniya doripenema v terapii ventilator-associrovannoj pnevmonii v sravnenii s meropenemom i imipenemom. Kachestvennaja klinicheskaja praktika. 2008; 3: 85-89.

2. Goncharov V.B., Rudnov V.A., Cherkasov G.V. i soavt. Rezul'taty vnedrenija koncepcii infekcionnoj bezopasnosti v ORIT nejrohirurgicheskogo profila. Intensivnaja terapija. 2007; 4: 3-7.

3. Ivanov D.V., Bunjatjan N.D., Uteshev D.B., Korsun L.V. Osobennosti antibiotikochuvstvitel'nosti vazhnejshih gramotricatel'nyh vozбудitelej nozokomial'nyh infekcij. Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2009; 2: 26-29.

4. Ivanov D.V., Egorov A.M. Rasprostranenie i mehanizmy rezistentnosti mikroorganizmov producirovushhh beta-laktamazy, fenotipirovanie potencial'nyh producentov AMRS-beta-laktamaz semejstva Enterobacteriaceae i molekularnyye mehanizmy ustojchivosti k beta-laktamnym antibiotikam shtammov Enterobacter cloacae, vydelennyh pri vnutribol'nichnyh infekcijah. Biomedicinskaja himija. 2009; 55 (10): 50-60.

5. Reshed'ko G.K., Rjabkova E.L., Kozlov R.S. Sovremennye aspekty jepidemiologii, diagnostiki i lechenija nozokomial'noj pnevmonii. KMAH. 2008; 10 (2): 93-188.

6. Stecjuk O.U., Andreeva I.V. Sovremennye principy antibakterial'noj terapii tzhzhelyh i zhizneugrozhajushhh bakterial'nyh infekcij. Farmateka. 2008; 4: 12-17.

7. Chuchalin A.G., Gel'fand B.R. i soavt. Nozokomial'naja pnevmonija u vzroslyh. Nacional'nye rekomendacii. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2009; 5: 39-59.

8. Castanheira M., Jones R.N., Livermore D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 63 (4): 426-433.

9. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit. Care Med. 2008. 36 (4): 1089-1096.

10. Colardyn F., Faulkner K.L. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. J. Antimicrob. Chemother. 1996; 38: 523-537.

11. Craig W. Pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 1-12.

12. Garau J., Blanquer J., Cobo L. et al. Prospective, randomized, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 16:789-796.

13. Jarvis W.R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1996; 17 (8): 552-557.

14. Joseph J., Rodvold K.A. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9 (4): 561-575.

15. Kollef M.H. et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. J. Critical Care. 2012; 16: P. 218.

16. Kollef M.H. Appropriate Empiric Antimicrobial Therapy of Nosocomial Pneumonia: The Role of the Carbapenems. J. Respir. Care. 2004; 49 (12): 1530-1541.

17. Kongnakorn T., Mwamburi M., Merchant S., Akhras K., Caro J.J., Nathwani D. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation. J. Curr. Med. Res. Opin. 2010; 26 (1): 17-24.

18. Masterton R.G. et al. 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. J. Antimicrob. Chemother. 2008; 62 (1): 5-34.

19. McGarry L.J., Merchant S., Nathwani D., Pawar V., DeLong K., Thompson D., Akhras K., Ingham M., Weinstein M.C. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J. Med. Econ. 2010; 13 (1): P. 142.

20. Merchant S., Gast C., Nathwani D., Lee M., Quintana A., Ketter N., Friedland I., Ingham M. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. J. Clin. Ther. 2008; 30 (4): 717-733.

21. Niederman M.S., Craven D.E. et al. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 388-416.

22. Nordmann P., Picazo J.J., Mutters R., Korten V., Quintana A., Laeuffer J.M., Seak J.C., Flamm R.K., Morrissey I. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66 (5): P. 1070-8.

## CLINICAL AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF CARBAPENEMS (MEROPENEM, IMIPENEM AND DORIPENEM) IN NOSOCOMIAL PNEUMONIA TREATMENT

Shteynberg L.L., Zyryanov S.K., Belousov Yu.B.

*The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

Abstract: the article presents the results of a retrospective study conducted in the period from 2008 to 2011 in Moscow's hospitals. The aim of the study was to compare the clinical and pharmacoeconomical efficacy of carbapenems in nosocomial pneumonia treatment. The study included 87 patients divided into 3 groups according to the therapy (imipenem, meropenem, doripenem). There were no statistically significant differences in clinical efficacy of carbapenems. Pharmacoeconomic analysis showed more profitable use of imipenem.

*Key words: nosocomial pneumonia, carbapenem, meropenem, imipenem, doripenem.*