

**ВЫБОР АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ КАРБАПЕНЕМОВ
ДЛЯ ФОРМУЛЯРНЫХ СПИСКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****Е.А. УШКАЛОВА***Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН. Москва, 117198,
ул. Миклухо-Маклая, д.8. Медицинский факультет*

Сверхширокий спектр действия карбапенемов и высокая устойчивость к бета-лактамазам обуславливают необходимость их включения в формулярные списки больниц общего профиля. Мерпенем имеет некоторые клинические преимущества перед имипенемом, однако значительно дороже имипенема. При выборе антибиотика из группы карбапенемов для формулярных списков следует оценивать соотношение стоимость/польза.

В настоящее время в разных регионах России внедряется формулярная система лекарственных средств, целью которой является рационализация закупок лекарств и оптимизация лечения, т.е. применение затратно-эффективного метода отбора лекарственных средств для закупок и использования лечебным учреждением. Рациональный выбор антибиотиков для формулярных списков имеет важное клиническое и экономическое значение, так как в больницах общего профиля расходы на лечение инфекционных процессов занимают первое место среди всех патологий.

Как показал опыт работы российско-американского проекта "Рациональный фармацевтический менеджмент", наиболее противоречивое отношение при разработке формулярных списков вызывают эффективные, но дорогостоящие средства - цефалоспорины 3-4 поколения, гликопептиды, современные макролиды и аминогликозиды. К этой же группе относятся и карбапенемы. Анализ формулярных списков и анкетирование 32 больниц общего профиля Рязанской, Новгородской и Псковской областей, принимавших участие в работе проекта, показали, что карбапенемы были включены в формуляры только 41% ЛПУ. В качестве основной причины исключения карбапенемов были указаны высокие цены, хотя во всех больницах была отмечена их высокая клиническая эффективность.

Главными критериями при отборе препаратов для формуляра являются клинически обоснованная потребность и эффективность. Поэтому прежде всего следует рассмотреть спектр действия карбапенемов и показания к их применению.

Карбапенемы относятся к бета-лактамным антибиотикам, оказывают бактерицидный эффект и отличаются сверхшироким спектром антибактериального действия, превосходя по этому показателю цефалоспорины 3 и 4 поколения. В их спектр действия входит большинство аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных возбудителей распространенных инфекций, за исключением метициллинрезистентных стафилококков, энтерококков, *Clostridium difficile* и внутриклеточных патогенов (хламидии, микоплазмы). Имипенем и меропенем, зарегистрированные в России, практически не отличаются между собой по спектру антибактериального действия, хотя по данным *in vitro* меропенем несколько более активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*E. cloacae* и *P. mirabilis*), а имипенем - в отношении *S. aureus*.

Второй отличительной особенностью карбапенемов является их высокая устойчивость к β -лактамазам, в том числе расширенного спектра, разрушающих пенициллины и цефалоспорины. В сравнительном исследовании с цефалоспоринами 3 поколения; уреидопенициллинами, ингибиторозащищенными уреидопенициллинами и фторхинолонами карбапенемы проявляли максимальную активность *in vitro* в отношении 30254 штаммов клинически важных возбудителей инфекционных болезней, полученных из разных регионов мира [1]. Важной характеристикой карбапенемов является способность нарушать высвобождение эндотоксина и предотвращать связанные с ним нарушения кровообращения, в том числе инфекционно-токсический шок при сепсисе [2].

Этими уникальными свойствами карбапенемов обусловлены и рекомендации к их применению. Безусловно, карбапенемы не должны широко использоваться для лечения всех заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами. Это - антибиотики

резерва для лечения тяжелых инфекций, вызванных множественноустойчивой или смешанной микрофлорой. Карбапенемы также показаны пациентам группы риска, например, с онкологическими заболеваниями и нейтропенией. Достоинством карбапенемов является то, что для лечения большинства инфекций они применяются в виде монотерапии. На этот факт следует обратить особое внимание при составлении формулярных списков, так как монотерапия карбапенемами, несмотря на высокую стоимость препаратов, может оказаться более затратно-эффективной, чем комбинация 2-3 других антибиотиков.

В связи с тем, что имипенем может снижать порог судорожной активности, его не рекомендуется назначать при инфекциях центральной нервной системы. Меропенем не обладает таким действием, поэтому показания к применению этого препарата расширяются за счет менингитов. В частности, меропенем рекомендуется применять при менингитах неустановленной этиологии после нейрохирургических операций. Его можно использовать для лечения менингитов у детей, начиная с 3-месячного возраста.

Таким образом, широкие показания к применению карбапенемов и высокая антимикробная активность подтверждают клинически обоснованную потребность в них практически любой больницы широкого профиля.

Следующим важным показателем при отборе препаратов для формулярных списков является их безопасность. Карбапенемы, как и все бета-лактамы, относятся к мало токсичным препаратам и хорошо переносятся больными. Побочные эффекты при лечении имипенемом и меропенемом развиваются редко. Наиболее частым побочным эффектом являются аллергические реакции, в том числе возможны перекрестные реакции с другими бета-лактамами. Имипенем разрушается в почках ферментом дегидропептидазой, поэтому выпускается в комплексе с ингибитором дегидропептидазы циластатином (Тиенам), в связи с чем возможны аллергические реакции и на этот компонент препарата. Кроме того, как уже отмечалось выше, препарат может повышать судорожную готовность и вызывать судороги чаще, чем другие бета-лактамы. Особенно опасно в этом отношении назначение имипенема больным эпилепсией и другими заболеваниями центральной нервной системой, а также при почечной недостаточности и в пожилом возрасте. Риск развития судорог повышается при применении высоких суточных доз (более 2 г) препарата. При применении карбапенемов описаны тошнота, рвота, диарея. В сравнительных клинических испытаниях меропенем реже вызывал тошноту и рвоту, чем имипенем. В отличие от имипенема безопасность меропенема не снижается у больных с почечной недостаточностью, болезнями ЦНС и при применении в высоких дозах.

К числу критериев, определяющих выбор препаратов для формуляров, относятся также благоприятные фармакокинетические свойства. В целом фармакокинетические параметры сходны для меропенема и комбинации имипенема с циластатином. Оба препарата вводятся парентерально - внутривенно и внутримышечно. Широко распределяются по организму, хорошо проникают в большинство тканей и жидкостей организма. Максимальные концентрации создают в плевральной, перитонеальной, интерстициальной жидкостях и половых органах. Выделяются преимущественно в неизменном виде с мочой. Следовательно, по основным клиническим критериям, карбапенемы максимально удовлетворяют требованиям включения в формулярные списки.

Затратную эффективность карбапенемов можно оценить только по косвенным признакам, так как специальные фармакоэкономические исследования в России не проводились. В частности, по данным отдельных рандомизированных клинических испытаний и мета-анализов монотерапия карбапенемами не уступала или превосходила по клинической и бактериологической эффективности комбинации цефалоспоринов с аминогликозидами или метронидазолом; клиндамицина с аминогликозидами и ванкомицином и другие при лечении тяжелых инфекций разной локализации. Если просчитать только затраты непосредственно на препараты, стоимость лечения такими комбинациями как цефтазидим + амикацин; клиндамицин + тобрамицин + ванкомицин не обойдется де-

шевле, чем монотерапия карбапенемами. При этом следует учитывать, что комбинированная терапия требует больших дополнительных затрат на приготовление, введение препаратов, мониторинг терапии и т.д. Кроме того, риск развития побочных эффектов при комбинированной терапии значительно выше, поэтому следует предусмотреть расходы на лечение возможных осложнений, которые, в итоге, могут значительно повысить общую стоимость. Например, стоимость лечения одной нефротоксической реакции, развивающейся при применении аминогликозидов и ванкомицина, по подсчетам, произведенным в США, обходится в 2500 долларов [3].

Фармакоэкономические исследования, проведенные за рубежом, свидетельствуют о том, что при монотерапии карбапенемами состояние больного улучшается быстрее, чем при комбинированной терапии, что приводит к сокращению сроков госпитализации и, таким образом, к экономии средств медицинским учреждением.

В большинстве сравнительных клинических испытаний имипенем и карбапенем проявляли сопоставимую клиническую и бактериологическую эффективность при лечении инфекций разной локализации. Преимущества меропенема были продемонстрированы в отдельных исследованиях у больных с пневмонией [4,5]. Однако, учитывая более безопасный профиль препарата, применение его для лечения менингита и у больных с заболеваниями центральной нервной системы, а также возможность его внутривенного введения в виде болуса, что приводит к сокращению затрат по сравнению с инфузией, за рубежом при составлении формулярных списков отдают предпочтение меропенему. В России разница в стоимости меропенема и имипенема больше, чем в других странах, что может оказать влияние на решение по выбору препарата.

Таким образом, карбапенемы следует вводить в формулярные списки больниц общего профиля. При выборе конкретного препарата формулярно-терапевтическим комитетами следует тщательно взвесить все "за" и "против".

Литература:

1. *Pfaller M.A.; Jones R.N.* A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated world wide. // *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1997, 28, 4, 157-163.
2. *Periti P, Mazzei T* New criteria for selecting the proper antimicrobial chemotherapy for severe sepsis and septic shock. // *Int J Antimicrob Agents*, 1999, 12, 2, 97-105.
3. *Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP* Economic aspects of antibacterial adverse effects. // *Pharmacoeconomics*, 1998, 13, 1, 35-49.
4. *Garau J; Blanquer J; Cobo L; Corcia S et al.* Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1997, 16, 11, 789-796.
5. *Morandini GC* Efficacy, safety and antibacterial activity of i.m. meropenem in community-acquired respiratory low tract infections. Hospital multicentre comparative study // *Minerva Pneumologica*, 1995, 34, 2, 45-54.

SELECTION OF CARBAPENEM ANTIBIOTICS FOR FORMULATY DRUG LISTS

E.A. USHKALOVA

Department of General and Clinical Pharmacology, RPFU, Moscow, 117198M-Maklaya st.8.
Medical faculty

Superbroad antibacterial spectrum and high resistance to hydrolyses by most beta-lactamases make carbapenem antibiotics necessary for the formulary drug lists of non-specialised hospitals. Meropenem has certain clinical advantages over imipenem but is significantly more expensive. Formulary committees should assess cost/benefit ratio when selecting carbapenem antibiotic.