

Карбапенемы в многопрофильном стационаре: некоторые клинические и экономические аспекты

Э. А. Ортенберг¹, Ю. Э. Шафеева¹, Г. И. Кирушок²,
Р. Л. Хохлявин², Н. П. Шень¹

¹ Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

² Тюменская областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

В ретроспективном исследовании проведена оценка динамики применения (объем, номенклатура) карбапенемов за 6-летний период. 88% препаратов применялось у больных, находящихся в ОРИТ и гематологии, объем использования за изученный период вырос в 3 раза, в первую очередь – за счет генериков меропенема, что привело к относительному снижению

расходов. Повышение общего объема использования карбапенемов и преобладание их генериков коррелировало с достоверным ростом резистентности к ним *A. baumannii* и тенденцией к повышению атрибутивной летальности в ОРИТ Ожогового центра.

Ключевые слова: карбапенемы, генерики, резистентность, затраты.

Carbapenems in the Multidisciplinary Hospital: Some Clinical and Economic Consequences

E. A. Ortenberg¹, Yu. E. Shafeeva¹, G. I. Kirushok²,
R. L. Khokhlyavin², N. P. Shen¹

¹ Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia

² Tyumen Regional Clinical Hospital #1, Tyumen, Russia

The changes in carbapenem consumption during 6 consecutive years have been studied in retrospective trial. 88% of carbapenems have been administered in the ICU's and hematology department. The 3-fold increase of the total consumption during observational period has been registered, mainly – due to meropenem generics.

The association of generic consumption elevation with the more frequent detection of *A. baumannii* carbapenem-resistant strains and the tendency for increased attributable mortality in the burn centre ICU have been observed.

Key words: carbapenems, generics, resistance, costs.

Антибиотики (АБ) группы карбапенемов не имеют конкурентов с точки зрения широты спектра действия и клинической эффективности, относясь к группе «жизнеспасающих». Они позиционируются как препараты для отделений реанимации с преимущественным использованием против возбудителей

– продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), в первую очередь – *Pseudomonas aeruginosa* (исключая эртапенем). Снижение эффективности этих антибиотиков может представлять реальную угрозу жизни пациентов [1, 2].

В течение почти двух десятилетий карбапенемы в России были представлены исключительно оригинальными препаратами, однако в последние годы у имипенема/циластатина (И/Ц) и особенно

Контактный адрес:
Эдуард Анатольевич Ортенберг
Эл. почта: edort@sibtel.ru

у меропенема (М) появились генерические копии, которые стали широко использоваться в России и других странах – бывших республиках СССР. Эти генерики разрешаются к применению после соответствующих утвержденных процедур, в частности исследований биоэквивалентности. Вместе с тем, рост использования как оригинальных, так и генерических АБ ведет к повышению резистентности ранее чувствительных к ним штаммов, что, в конечном счете, сказывается и на клинической эффективности соответствующего класса АБ [3, 4].

Мы решили проверить, насколько адекватны эти представления реальной клинической практике в условиях крупного российского многопрофильного стационара.

Целью работы было выяснить:

- правильно ли позиционируются и используются карбапенемы с антисинегнойной активностью – имипенем/циластатин и меропенем;
- какова динамика общего потребления этих препаратов за 6-летний период, в том числе с финансовой точки зрения;
- как изменился ассортимент используемых препаратов (с точки зрения соотношения брендовых и генерических АБ) за этот период;
- внесло ли использование генериков очевидные изменения в уровни резистентности и показатели летальности в отделениях, где они применялись максимально широко.

Материал и методы

Ретроспективное исследование, охватившее период с 2007 по 2012 гг., было проведено на базе Тюменской областной клинической больницы № 1, в структуру которой входят отделения хирургического, терапевтического и реанимационного профиля. В анализ были включены оригинальные («Тиенам» и «Меронем») и генерические формы И/Ц и М, использовавшиеся в стационаре в указанный период. Потребление карбапенемов (общий уровень, отдельные препараты, объем использования по отделениям) оценивалось по данным больницы с пересчетом на DDD/100 койко-дней (КД) [5], характер изменений резистентности к карбапенемам – по данным бактериологической лаборатории, уровень атрибутивной летальности – по отчету соответствующего отделения. Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия χ^2 и «точного критерия Фишера».

Результаты исследований

На начальной стадии исследования динамика потребления карбапенемов оценивалась в 10 отделениях различного профиля. При этом ока-

залось, что 88% объема использования карбапенемов приходилось на 4 отделения, в том числе 3 из них – ОРИТ (Ожогового центра и 2 хирургических), а также отделение гематологии, что, по сути дела, подтверждало правильность позиционирования этих препаратов в стационаре. Поэтому дальнейший анализ проводился именно по данным отделениям. Количество КД в указанных четырех отделениях в 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 и 2012 гг. составило 20 815, 22 021, 21 091, 20 724, 22 113 и 22 797 соответственно.

Показатели суммарного потребления карбапенемов (рис.1) составили по годам 3,8, 4,2, 4,1, 8,9, 8,2 и 11,6 DDD/100 КД. Таким образом, в сравнении с периодом 2007–2009 гг., их потребление выросло примерно в 2,5 раза в 2010–2011 гг. и почти в 3 раза – в 2012 г.

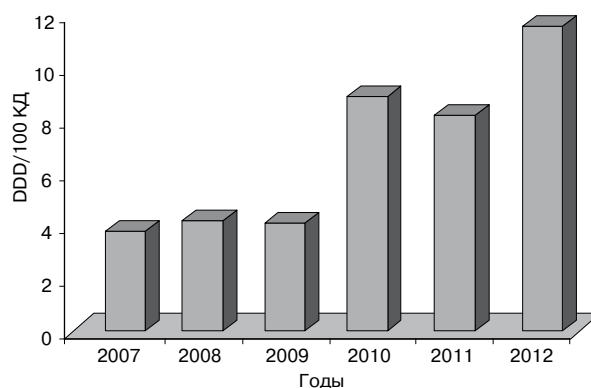


Рис. 1. Динамика суммарного потребления карбапенемов, DDD/100КД.

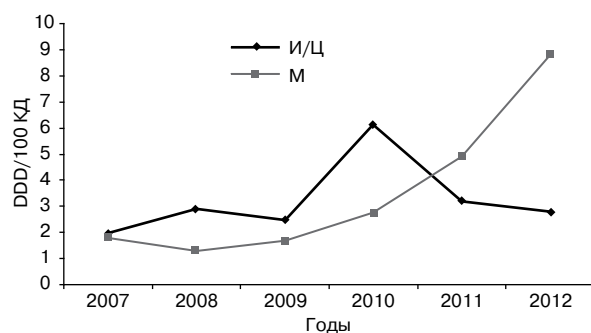


Рис. 2. Динамика потребления имипенема/циластатина и меропенема.

При этом (рис. 2) в 2007–2009 гг. суммарные объемы использования И/Ц и М заметно не отличались, в 2010 г. двукратно преобладало использование И/Ц, в 2011 г. отмечено небольшое преобладание М, который в 2012 году занял абсолютно лидирующую позицию: 8,8 и 2,8 DDD/100КД соответственно для М и И/Ц.

Таблица 1. Динамика потребления И/Ц и М (в DDD/100 КД) по отделениям

Отделение	Препарат	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Гематология	И/Ц	1,3	2,7	2,2	7,45	2,6	2,1
	М	1,42	0,96	1,18	1,83	5,43	7,43
ОРИТ № 5	И/Ц	0,9	2,5	5,6	5,17	5,37	1,72
	М	4,59	1,6	6,25	5,97	3,2	11,9
ОРИТ гнойной хирургии	И/Ц	4,38	3,24	3	2,84	10,1	2,14
	М	3,5	0,16	1,32	1,01	3,31	8,42
ОРИТ Ожогового центра	И/Ц	6,9	5,0	0,76	0	0,28	10,0
	М	0,32	4,59	1,08	7,6	3,95	16,7

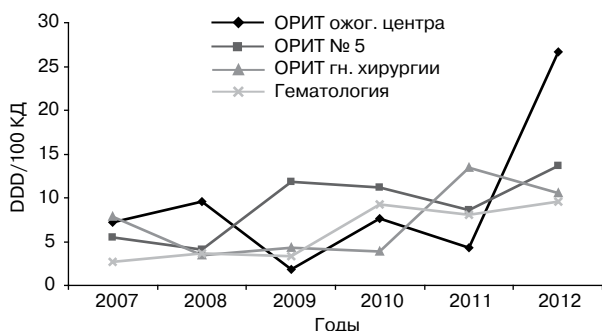


Рис. 3. Динамика суммарного потребления карбапенемов по отделениям.



Рис. 4. Динамика финансовых затрат на карбапенемы (в руб.).

В суммарное увеличение потребления карбапенемов внесло свой вклад каждое из представленных отделений. В частности, в хирургических ОРИТ показатель потребления карбапенемов в 2012 году вырос, по сравнению с 2007 годом, в 2 раза, в отделении гематологии – в 3,5 раза, в ожоговом ОРИТ – почти в 4 раза (табл. 1, рис. 3). С учётом сравнительно небольшой разницы в общем количестве койко-дней по годам, соответственно выросли и суммарные количественные объёмы.

При этом общие финансовые затраты на карбапенемы (рис. 4) выросли в значительно меньшей

степени, чем объём их потребления. В частности, в сравнении с ежегодными затратами в период 2007–2009 гг. затраты на карбапенемы в 2012 г. увеличились лишь в 1,9 раза.

Очевидно, это связано с заменой оригинальных препаратов на генерики, что является характерным в целом для мировой практики [4]. Если до 2010 г. использовались только оригинальные формы И/Ц и М («Тиенам» и «Меронем»), то в 2010 г. в практике стационара появился первый генерик – «Меропенем» (Инкомед), который сразу же значительно потеснил оригинальный препарат (1,23 и 1,54 DDD/100КД соответственно). В дальнейшем этот препарат занял лидирующие позиции, кроме того начали использоваться еще два генерика – «Меропенем-Веро» и «Меропенем-Джодас». В 2012 году доля потребления оригинального препарата оказалась сведенной к минимуму: 0,64DDD/100КД, т.е. 7,6% от общего количества М (рис. 5).

Замена «Тиенама» на генерические препараты также происходила, но в меньшем масштабе (рис. 6). С 2011 года в практике стационара появились генерики И/Ц: «Циласпен» и «Имипенем и Циластатин Джодас» (0,5 и 0,1 DDD/100 КД соответственно). Однако и в 2011, и в 2012 гг. «Тиенам» оставался лидером (2,84 и 2,31 DDD/100 КД соот-



Рис. 5. Динамика использования оригинальных и генерических форм меропенема.



Рис. 6. Динамика использования оригинальных и генерических форм имипенема/циластатина.

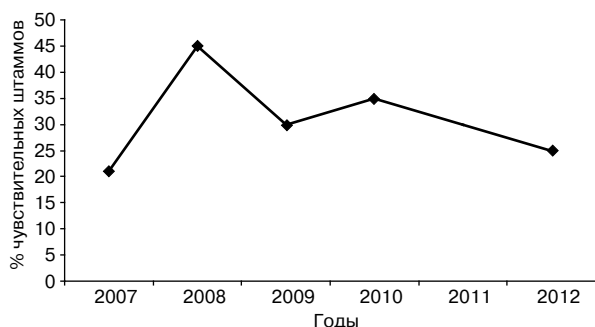


Рис. 7. Динамика чувствительности к карбапенемам штаммов *P. aeruginosa*.

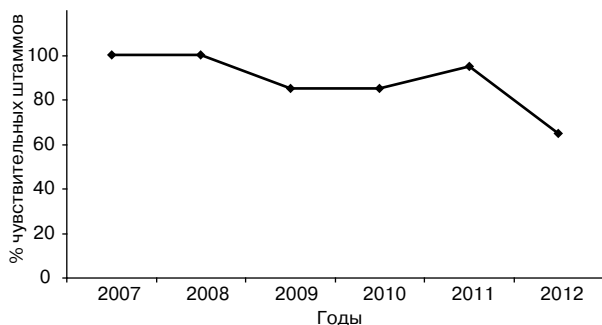


Рис. 8. Динамика чувствительности к карбапенемам штаммов *A. baumannii*.

ветственно). Вместе с тем, очевидно, это заметно не сказалось на финансовых затратах с учётом резко сократившегося общего объёма потребления И/Ц.

С учётом достигнутой фактической экономии средств, мы попытались оценить некоторые клинические последствия замены оригинальных препаратов генериками. При этом в качестве принципиальных последствий могут рассматриваться как бактериологические (изменение уровня резистентности важнейших возбудителей, в данном случае – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [6]), так и клинические, в первую оче-

редь – значимые изменения уровня атрибутивной летальности.

Чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам на всём протяжении изучаемого периода оказалась очень низкой (рис. 7), правда, с поправкой на то, что большинство штаммов высевалось от больных Ожогового центра. Вместе с тем, и в других отделениях чувствительность снижалась, и в 2012 г. порядка 75% штаммов оказались резистентными ко всем карбапенемам. Вместе с тем, темп снижения чувствительности *P. aeruginosa* с введением в практику генериков карбапенемов (2011–2012 гг.) заметно не повысился; достоверных различий в доле резистентных штаммов в 2009–2010 и 2011–2012 гг. мы не обнаружили.

Динамика чувствительности *A. baumannii* к карбапенемам (рис. 8) выглядит иначе: стабильно высокая в предыдущие годы чувствительность к карбапенемам (90–100%), соответствующая данным многоцентровых российских исследований [6], в 2012 г., в сравнении с 2011 г., достоверно снизилась – до 65% ($p < 0,01$).

Поскольку в наибольших масштабах карбапенемы использовались в ОРИТ Ожогового центра, мы оценили динамику атрибутивной летальности в нем на протяжении изучаемого периода (табл. 2, рис. 9). Летальность рассчитывалась от общего количества пациентов с термической травмой, прошедших через реанимацию (см. табл. 2). Под атрибутивной летальностью подразумевался процент пациентов, погибших от сепсиса.

За исследованный период уровень атрибутивной летальности колебался в пределах 5–10%. В 2009–2010 гг., в сравнении с периодом 2007–2008 гг., он несколько снизился, а в 2011 г. и особенно в 2012 г. вновь возрос, превысив прежние показатели (см. рис. 9). Вместе с тем, достоверного характера это повышение не носило, оставаясь лишь тенденцией.

Обсуждение результатов

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке генерики составляют от 78 до 95% всех лекарственных препаратов, что является одним из основных способов снижения стоимости лечения. Главной проблемой, связанной с генериками, является трудность подтверждения их эквивалентности оригинальному препарату и, тем более, равной клинической эффективности [1].

Исследователи, занимавшиеся этой проблемой, получали неоднозначные результаты. Например, наряду с данными по отсутствию различий по критерию минимальной подавляющей концентрации (МПК) и генерированию спонтанных мутаций между оригинальным ванкомицином и 30 его

Таблица 2. Атрибутивная летальность в ОРИТ Ожогового центра

Показатели	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Всего больных с термической травмой, прошедших через реанимацию	198	180	170	200	182	197
Умершие от сепсиса	17	14	8	11	12	19

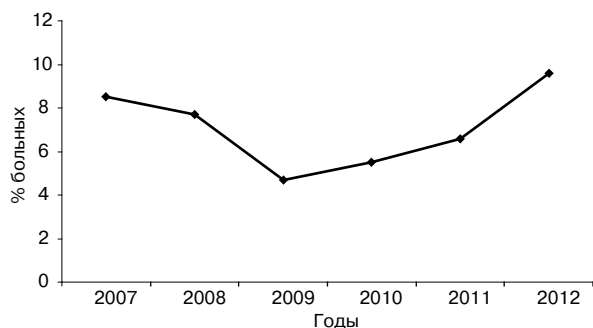


Рис. 9. Динамика показателя атрибутивной летальности (в %) в ОРИТ Ожогового центра.

генериками различных производителей [2], демонстрации равной бактериологической эффективности брендовых препаратов (амикацин, гентамицин, ванкомицин) и 22 их генериков [7], в экспериментах на мышах получены результаты, свидетельствующие о меньшей эффективности генериков ванкомицина в сравнении с оригинальным препаратом [8]. В частности, показано, что оригинальный ванкомицин при длительном применении снижал число резистентных субпопуляций *Staphylococcus aureus*, в то время как генерики его повышали [9]. Аналогичные данные получены для гентамицина [10]. При сравнении двух генериков амоксициллина с оригиналом один из них уступал последнему по фармакокинетическим параметрам [11]. При сравнении с оригинальным цефтриаксоном у 34 генериков выявлены те или иные несоответствия фармакопейным статьям [12].

Что касается карбапенемов, то число исследований такого рода невелико, но в одном из них

(русском) у генерика меропенема выявлено, в сравнении с оригинальным препаратом, замедленное растворение действующего вещества и большее число нерастворимых частиц, что, по мнению исследователей, может повлиять на эффективность препарата [13].

В нашем исследовании подтверждены данные [6,14] о высокой резистентности штаммов *P. aeruginosa*, высеваемых в реанимационных отделениях хирургических стационаров. Заметного негативного влияния на этот процесс переход на генерики пока не оказал. Вместе с тем настораживающими представляются тенденция к повышению летальности от сепсиса в ожоговом ОРИТ и особенно – достоверное повышение карбапенеморезистентных штаммов *A. baumannii*, что может отражать недостаточную эффективность генериков в сравнении с оригинальными препаратами, как это отмечено для АБ других химических групп [4].

Заключение

В крупном многопрофильном стационаре карбапенемы в основном используются в ОРИТ и отделении гематологии. За 6-летний период значительно увеличился общий объем их применения, в первую очередь – за счёт генериков меропенема, что сопровождалось относительным снижением расходов на карбапенемы. Масштабный переход на генерики меропенема ассоциировался с ростом числа карбапенеморезистентных штаммов *A. baumannii* и с тенденцией к повышению атрибутивной летальности в ОРИТ Ожогового центра.

Литература

1. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12(4):314-20.
2. Diaz J. A, Silva E., Arias M.J., et al. Comparative *in vitro* study of the antimicrobial activities of different commercial antibiotic products of vancomycin. BMC Clin Pharmacol 2011; 11:9.
3. Jensen U. S., Skjot-Rasmussen L., Olsen S. S., et al. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. J Antimicrob Chemother 2009; 63(4):812-5.
4. Jensen U. S., Muller A., Brandt C. T., et al. Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. J Antimicrob Chemother 2010; 65(6):1286-915.
5. Available at: www.whocc.no/atcddd.
6. Решедько Г.К., Рябкова У.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. Клин микробиол антимикроб химиотер 2006; 8(3):243-59.
7. Zuluaga A. F., Agudelo M., Rodriguez C. A., et al. Application of microbiological assay to determine pharmaceuti-

- cal equivalence of generic intravenous antibiotics. *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9:1.
8. Vesga O., Agudelo M., Salazar B. E., et al. Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(8):3271-9.
 9. Rodriguez C. A., Agudelo M., Zuluaga A. F., et al. Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(1):243-7.
 10. Zuluaga A. F., Agudelo M., Cardeno J., et al. Determination of therapeutic equivalence of generic products of gentamicin in the neutropenic mouse thigh infection model. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27(6):397-414.
 11. Del Tacca M., Pasqualetti G., Di Paolo A., et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(1):34-42.
 12. Lambert P. A., Conway B. R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother* 2003; 15(4):357-68.
 13. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. Об адекватности замены генериками внутривенных форм оригинальных препаратов: нужны ли сравнительные исследования? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12(1):31-40.
 14. Кузнецова М.В., Карпунина Т.И., Егорова Д.О., Плотникова Е.Г., Демаков В.А. Карбапенемоустойчивые штаммы *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах города Пермь. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12(3):246-52.