

Фармакоэкономическое обоснование преимуществ индивидуального дозирования аминогликозидов: анализ затрат и эффективности

Николетт А.И.М. ван Лент-Эверс^{1,4}, Рон А.А. Матхот¹,
Вильям П. Гюс², Бен А. ван Хаут³, Александр А. Винкс¹

- ¹ Лаборатория ТЛМ и клинической токсикологии, Центральный госпиталь Гааги, Гаага, Нидерланды
- ² Отделение интенсивной терапии, госпиталь Лейенбурга, Гаага, и отделение гастроэнтерологии Медицинского центра Лейденского университета, Лейден, Нидерланды
- ³ Институт экспертизы медицинских технологий, Университет Эразма, Роттердам, Нидерланды
- ⁴ Отдел клинической фармакологии, госпиталь Лоренца, Цейст, Нидерланды

Результаты применения основанного на фармакокинетическом моделировании так называемого активного терапевтического мониторинга (АТМ) в клинической практике были проанализированы в проведенном проспективном четырехцентровом исследовании. Процедура АТМ предполагала тесное сотрудничество врачей и сотрудников лаборатории терапевтического лекарственного мониторинга (фармакокинетической лаборатории), активное участие так называемого фармакокинетического сервиса в проводимой антибактериальной терапии — назначение оптимальной терапии с учетом принципов фармакокинетики с самого начала лечения и последующая ее корректировка на основе измерений концентрации препарата в крови пациента и байесовского адаптивного управления. Анализ затрат и эффективности был основан на реальных стоимостях (для простоты изложения будем считать, что стоимость рассчитывалась в условных единицах — в этом исследовании 1 долл. США = 2 у.е. — Прим. переводчика). Группа, получавшая терапию с привлечением АТМ, включала 105 пациентов, группа контроля — 127 пациентов, получавших рутинно проводимую антибактериальную терапию без активного участия фармакокинетического сервиса. У 48 пациентов группы АТМ и 62 пациентов группы контроля инфекция была причиной госпитализации. В группе АТМ пиковые концентрации антибиотика в крови ($10,6 \pm 2,9$ мг/л) оказались статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем в группе контроля ($7,6 \pm 2,2$ мг/л). Минимальные концентрации перед следующим введением в группе АТМ были значительно ниже ($p < 0,01$). Была выявлена также тенденция снижения смертности в группе АТМ (9/105) по сравнению с 18/127 в группе контроля ($p = 0,26$), этот показатель оказался значимым для пациентов, имевших инфекцию при госпитализации (1 смерть из 48 пациентов группы АТМ по сравнению с 9 из 62 пациентов контрольной группы; $p = 0,023$). Процедура АТМ снижала ($p = 0,045$) среднюю продолжительность госпитализации ($20,0 \pm 1,4$ дней по сравнению с группой контроля $26,3 \pm 2,9$ дней), а для пациентов, имевших инфекцию при госпитализации, $12,6 \pm 0,8$ дней по сравнению с $18,0 \pm 1,4$ ($p < 0,001$). Доля случаев нефротоксичности была снижена ($p < 0,01$) с 13,4% (в группе контроля) до 2,9% (в АТМ группе). В АТМ-группе средняя стоимость лечения пациента была ниже: 13125 ± 9267 у.е. по сравнению с группой контроля $16\,862 \pm 17\,721$ у.е. ($p < 0,05$), и для пациентов, имевших инфекцию при госпитализации, — 8883 ± 3778 у.е. по сравнению с $11\,743 \pm 7437$ ($p < 0,01$). Таким образом, основанная на фармакокинетическом моделировании индиви-

Nicolette A.E.M van Lent-Evers, Ron A.A. Mathot, William P. Geus, Ben A. van Hout, Alexander A. Vinks «Impact of Goal-Oriented and Model-Based Clinical Pharmacokinetic Dosing of Aminoglycosides on Clinical Outcome: a Cost-Effectiveness Analysis»

Была опубликована в журнале *Therapeutic Drug Monitoring* 21: pp. 63-73, 1999.

Печатается в переводе с разрешения издательства журнала.

дуализация дозирования аминогликозидов позволила повысить эффективность антибактериальной терапии, уменьшить сроки госпитализации, снизить частоту проявлений нефротоксичности, то есть проводимая терапия в сочетании с процедурой АТМ имеет ряд преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности по сравнению с рутинно проводимой терапией.

Введение

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) является относительно молодой клинической дисциплиной, которая сочетает определение концентрации препарата в крови (или плазме) с применением принципов фармакокинетики и фармакодинамики для оптимизации режимов дозирования. Многие клинические лаборатории проводят ТЛМ в той или иной форме, но часто не достаточно активно участвуют в процессе интерпретации получаемых измерений и корректировке проводимой терапии. В настоящее время определение концентрации большинства препаратов с узким терапевтическим диапазоном, таких, например, как аминогликозиды, является рутинным исследованием.

Аминогликозиды высокоактивны в отношении грамотрицательных бактерий и широко применяются в условиях стационара при лечении серьезных инфекций, несмотря на появление новых антибактериальных средств [1, 2]. Терапевтическая эффективность аминогликозидов коррелирует с высокими пиками концентрации препарата в крови. Куммуляция препарата, на которую указывают возрастающие значения минимальных концентраций перед следующим введением, ассоциируется с ото- и нефротоксичностью [3, 4]. Эти соотношения, а также значительная интер- и интраиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров являются основой для проведения процедуры ТЛМ аминогликозидов [5-8].

Клинические и фармакоэкономические преимущества проведения процедуры ТЛМ в сочетании с положительной ролью фармакокинетического сервиса в клинической практике были продемонстрированы в нескольких исследованиях [9-16]. Тем не менее, несмотря на широкое внедрение в практику ТЛМ аминогликозидов, определенную озабоченность вызывает правильность интерпретации и адекватность использования получаемых измерений. Кроме того, измерение концентрации не является обязательной процедурой при проведении стандартной терапии аминогликозидами в госпитале.

Наша центральная лаборатория проводит ТЛМ для 6 госпиталей Гааги. До организации настоящего исследования предоставляемый фармакокинетический сервис, помимо собственно измерений концентрации препарата, включал рутинно проводимую фармакокинетическую оценку и оптимизацию дозирования только на основе измерений минимальной и максимальной концентраций у пациента с использованием традиционной однокамерной фармакокинетической модели. Рекомендации по корректировке режимов дозирования со-

ласовывались по телефону с врачом, как правило, на основе только имеющихся измерений в ходе мониторинга без сопоставления их с клиническими данными о течении болезни у пациента. Основной целью такой оптимизации обычно был расчет режима дозирования, позволяющий поддерживать концентрации препарата в крови у пациента в принятом для этого препарата среднем диапазоне. Начальный режим дозирования при этом в лучшем случае назначался на основе усредненных номограмм (позволяющих учесть массу тела пациента и его почечную функцию). При необходимости в ходе терапии процедура ТЛМ инициировалась лечащим врачом. Проведенные нами ранее ретроспективные исследования продемонстрировали, что при таком варианте фармакокинетического сервиса результаты ТЛМ недостаточно эффективно используются для оптимизации проводимой фармакотерапии [17, 18]. Данные, собранные в одном госпитале, показали, что 30-50% пациентам, получавшим антибактериальную терапию, включающую аминогликозиды, процедура ТЛМ вообще не назначалась. У мониторируемых же пациентов часто пробы крови брались в неподходящее время, например в самом начале курса терапии или ближе к концу, несмотря на имевшиеся рекомендации измерять уровни препарата по прошествии несколько дней терапии. Поскольку у многих пациентов измеренные значения пиковых концентраций оказывались ниже допустимого уровня 6 мг/л или минимальные концентрации были выше допустимых значений, часто требовались корректировки режимов дозирования. Эти результаты послужили причиной для организации настоящего проспективного 4-центрового клинического исследования для оценки влияния подхода индивидуализации дозирования, основанного на фармакокинетической модели и байесовском адаптивном управлении (активный терапевтический мониторинг — АТМ), на показатели эффекта антибактериальной терапии аминогликозидами [19]. Целью исследования было определение преимуществ активного участия фармакокинетического сервиса по сравнению с обычной практикой назначения терапии аминогликозидами. Анализ затрат и эффективности был выполнен с тем, чтобы оценить, будут ли дополнительные затраты оправданы клиническими и экономическими преимуществами, предоставляемыми новым подходом.

Материалы и методы

Пациенты.

Это мультицентровое проспективное исследование выполнялось в течение 18 мес. (июль 1994 — декабрь 1995 гг.) в терапевтических и хирургических отделениях

ях четырех госпиталей Гааги (600, 580, 400, 400 коек), являющихся клиническими базами медицинских университетов. У всех пациентов подозревалась или была выявлена инфекция, обусловленная грамотрицательной флорой. У некоторых пациентов инфекция была на момент госпитализации, у других — признаки инфекции появилась в период пребывания в стационаре. В исследование включались пациенты старше 18 лет. Гентамицин вводился по меньшей мере в течение 48-часового периода. Иммунологически «скомпрометированные» пациенты, пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (оцененный клиренс креатинина $CL_{Cr} < 20$ мл/мин), а также пациенты с кистозным фиброзом в исследование не включались.

Планирование исследования и оценка необходимого числа включенных пациентов основывались на данных работы [11]. На стадии планирования минимально необходимое число пациентов для выявления статистически значимого различия в продолжительности госпитализации между группой АТМ и контрольной группой было оценено как 200 (при условии 5% уровня значимости и вероятности ошибки второго рода $\beta=20\%$). Протокол был одобрен Этическими комитетами всех участвующих в исследовании госпиталей.

Протокол исследования.

Контрольная группа (рутинно проводимая терапия аминогликозидами).

Контрольная группа включала пациентов, получавших терапию гентамицином на первом этапе исследования (июль 1994–март 1995). Начальная доза гентамицина и интервал дозирования назначался врачом интуитивно или на основе усредненных номограмм. Активного вмешательства в этот процесс клинических фармакологов госпиталя не было (отсутствие активного участия фармакокинетического сервиса). Уровни препарата в крови измерялись, если это назначалось врачом, моменты взятия проб крови также определялись врачом. Инструкции по дозированию и взятию проб в моменты времени, соответствующие максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования, содержались в формулярах по использованию антибиотиков и были известны врачам. Индивидуальные значения фармакокинетических параметров вычислялись методом линейной регрессии на основе традиционной однокамерной фармакокинетической модели [20, 21]. В качестве средних терапевтических диапазонов концентраций использовались значения 6–9 мг/л для пиковых концентраций (измерения через 1 ч после начала инфузии), для минимальных концентраций перед следующим введением верхним пределом считался уровень 2 мг/л. После определения концентрации гентамицина в пробах крови интерпретация измерений и соответствующие рекомендации по корректировке режима дозирования сообщались врачу по телефону.

Группа активного терапевтического мониторинга (АТМ) — активное участие фармакокинетического сервиса.

В этой группе применялась новая стратегия проведения терапии (активное вмешательство фармакокинетического сервиса), при которой врач консультировался с клиническим фармакологом при назначении терапии гентамицином каждому пациенту. Чтобы это стало возможным, клинический фармаколог госпиталя был доступен по телефону в любое время суток. Индивидуально назначаемый режим дозирования предполагал введение нагрузочной, а затем начальной поддерживающей доз, рассчитанных с учетом возраста пациента, его массы тела, почечной функции. При индивидуализации терапии учитывалось, является инфекция генерализованной или локальной или нет, а также клиническая картина, состояние пациента, предполагаемые или выделенные возбудители. Для проведения подобных расчетов на основе популяционного моделирования использовалась программа MW/PHARM (Mediware, Гронинген, Нидерланды [22]). Фармаколог координировал взятие двух проб крови у пациента: обычно в качестве пиковой концентрации гентамицина в крови измерялся уровень сразу после введения нагрузочной дозы (или после поддерживающей дозы — через 30 мин после окончания 30-минутной инфузии), а второй уровень — на следующее утро вместе с другими анализами или непосредственно перед следующим введением препарата. Последующая коррективная индивидуального режима дозирования проводилась на основе полученных измерений с использованием байесовского метода адаптивного управления (MAP — максимум апостериорной вероятности) [19, 22, 24]. В качестве терапевтической цели выбирались различные значения максимальной и минимальной концентраций в соответствии с данными табл. 1. Интерпретация полученных измерений концентрации, рекомендации по корректировке режимов дозирования и советы, касающиеся оптимальных моментов следующих измерений, если таковые были необходимы, сообщались врачу по телефону. Полученные результаты фармакокинетического моделирования сопоставлялись с клиническими данными.

Таблица 1
Заболевания и соответствующие терапевтические цели при терапии гентамицином [1, 2, 7]

Типы инфекции	Пиковая концентрация, мг/л	Минимальная концентрация, мг/л
Пневмония	9–11	1.0–1.5
Сепсис	9–11	1.0–1.5
Мягкие ткани	8–10	1.0–1.5
Простая инфекция мочевыводящих путей	7–8	0.5–1.0
Смешанная инфекция мочевыводящих путей	8–10	1.0–1.5
Возбудитель не выделен	8–10	1.0–1.5

Измерение концентрации препарата

Концентрации гентамицина в крови определялись иммунофлуоресцентным методом (TD_xFL_x-system, Abbott Diagnostics, Чикаго, США).

Информация о пациенте

Для каждого пациента следующая информация регистрировалась в медицинской карте: демографические характеристики (возраст, пол, масса тела, рост, концентрация креатинина в крови), жизненные показатели (давление, температура), рентген грудной клетки, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоциты и результаты анализа мочи. В карту заносилась информация, объясняющая необходимость назначения терапии аминогликозидами; клиническая история; генерализованная инфекция или ее предполагаемая локализация; возбудитель(и); наличие абсцесса, асцита; сопутствующие заболевания. Данные об индивидуальной фармакокинетике включали величины нагрузочной и поддерживающей доз, интервал дозирования, значения измерений максимальной и минимальной концентраций, оценки индивидуальных значений фармакокинетических параметров (период полувыведения, объем распределения, клиренс). Клинические результаты лечения также мониторировались, при этом регистрировались такие параметры, как продолжительность периода лихорадки, длительность терапии, число дней в интенсивной терапии, проявления ото- и нефротоксичности, продолжительность госпитализации, смерть. Аудиометрия не была стандартной практикой в госпиталях, участвующих в исследовании, и не проводилась рутинно. Проявлением нефротоксичности считалось повышение концентрации креатинина в крови более чем на 40 мкмоль/л во время терапии аминогликозидами по сравнению с исходным значением [11].

Популяционное моделирование

В ходе исследования была рассчитана специфическая для населения Гааги популяционная фармакокинетическая модель поведения гентамицина в организме с помощью непараметрического алгоритма NPEM2 (программа из пакета прикладных программ (п/п) USC*PACK, версия 10.4, Университет Южной Калифорнии, Лос-Анджелес, США [23, 24]). Данные о пациентах (возраст, рост, масса тела, пол, концентрация креатинина в крови, режим дозирования гентамицина, измерения концентрации препарата в крови и соответствующие моменты измерений), собранные во время рутинной процедуры ТЛМ в течение 6 мес. до начала этого исследования были введены в программу USC*PACK и организованы в виде файлов [25]. С помощью параметрического метода (программа IT2B из п/п USC*PACK) были предварительно оценены диапазоны возможных значений фармакокинетических параметров выбранной модели. Затем с помощью программы NPEM2 по имеющимся данным рассчитывалась совместная плотность распределения фармакокинетических параметров модели, представленная в виде 2- и 3-мерных графиков маргинальных плотностей. В расчетах использовалась линейная однокамер-

ная фармакокинетическая модель поведения гентамицина в организме. Константа скорости элиминации (K_E) была представлена в модели как сумма почечной (K_R) и непочечной (K_{NR}) составляющих, почечная составляющая выражалась как функция клиренса креатинина (CL_{CR}). Непочечная составляющая константы скорости элиминации (K_{NR}) оценивалась на основе популяционных данных о соотношении K_E-CL_{CR} с помощью линейной регрессии. Кажущийся объем распределения (V_s) нормировался на массу тела пациента.

Стандартные отклонения ошибки измерений концентрации были оценены в рабочем диапазоне концентраций, соответствующие значения оценок дисперсии ошибки использовались в ходе моделирования для вычисления веса (степени доверия) каждого измерения концентрации [24]. Полином для описания стандартного отклонения (SD) ошибки измерений концентрации гентамицина был представлен в виде:

$$SD = 3,8215 \times 10^{-2} + 1,9715 \times 10^{-2} \times C + 8,3758 \times 10^{-4} \times C^2,$$

где C — концентрация гентамицина в крови.

Полученные оценки коэффициентов полинома были введены в программу NPEM2.

Коэффициент детерминации (R^2) при описании данных изучаемой популяции пациентов выбранной фармакокинетической моделью был оценен как 0,92. Оценки точности прогноза показали, что модель достаточно хорошо приближает имеющиеся измерения и не дает значимой систематической ошибки [26]. В качестве популяционной модели в данном исследовании использовались следующие статистические оценки фармакокинетических параметров [медиана $\pm$ стандартное отклонение [25]]:

$$V_s = 0,2793 \pm 0,0822 \text{ л/кг}; K_R = 0,00244 \pm 0,00158 \\ [\text{ч} \times \text{ед.} CL_{CR}]^{-1}, K_{NR} = 0,0360 \pm 0,0160 \text{ ч}^{-1},$$

$$\text{где } K_E = K_{NR} + K_R \times CL_{CR}.$$

Анализ данных и статистика

Анализ эффективности затрат

Анализ эффективности был выполнен только с учетом прямых затрат. Стоимости были рассчитаны на одного пациента умножением используемых ресурсов на стоимость единицы используемого ресурса. Отдельно были выделены такие статьи расходов, как пребывание пациента в отделении интенсивной терапии (ICU), пребывание пациента в терапевтическом или хирургическом отделении, дополнительные диагностические и терапевтические процедуры (вмешательства). Стоимость одного дня пребывания в отделении интенсивной терапии была оценена как 2400,00 у.е., а стоимость одного дня пребывания в отделении как 661,00 у.е. [27]. Стоимость всех диагностических и терапевтических вмешательств была оценена на основе действующей в Голландии системы возмещения расходов. Отношения

«затраты/эффективность» (С/Е отношение) были вычислены в соответствии с формулой:

$$\text{С/Е отношение} = (\text{С}_t - \text{С}_p) / (\text{Е}_t - \text{Е}_p) = \Delta \text{С} / \Delta \text{Е},$$

где: С_t — средняя стоимость на пациента в АТМ группе; С_p — средняя стоимость на одного пациента в группе контроля; Е_t — среднее значение показателя эффекта на пациента в АТМ группе; Е_p — среднее значение показателя эффекта на одного пациента в группе контроля [28].

Затраты на ТЛМ-сервис были оценены как 172,00 у.е. на пациента, включая стоимость дополнительных измерений концентрации и дополнительного времени работы персонала. Для сравнения были приведены соответствующие оценки для затрат на ТЛМ в отсутствие активного фармакокинетического сервиса (63 у.е.). Эффективность была выражена в терминах различий показателей выживаемости и различий в днях жизни (в течение рассматриваемого периода) после окончания лечения и выписки из госпиталя. Последний показатель был выбран вместо традиционно применяемого числа дней в госпитале, поскольку летальные исходы могут влиять на этот показатель и снижать его в группе с более низкими показателями выживаемости. Эффективность затрат выражалась в терминах затрат на дополнительно выжившего и в терминах затрат на дополнительный день жизни после выписки. Здесь также в рамках АТМ-группы и группы контроля выделяются подгруппы пациентов, у которых инфекция была или подозревалась на момент госпитализации (грам-отрицательная флора).

Статистика

Статистическая значимость различий для качественных, или дихотомических переменных (например, появление признаков нефротоксичности), проверялась с помощью χ^2 -теста с поправкой Йетса или точного критерия Фишера. Статистическое сравнение непрерывных количественных переменных в предположении их нормального распределения проводилось с помощью t-критерия Стьюдента или дисперсионного анализа для двух или более групп соответственно и с помощью непараметрического Манна-Уитни U-теста, свободного от предположения о законе распределения. Уровень значимости для каждого сравнения был установлен как 5%. Результаты представлялись в виде: среднее значение $\pm$ стандартного отклонения (SD) (если другой вариант не указан). Анализ выживаемости методом Каплана-Мейера (логранговый критерий) был выполнен для сравнения продолжительности пребывания в госпитале. Анализ данных выполнялся с помощью пакета программ SPSS (версия 7.5.2; SPSS [Benelux BV, Горингем, Нидерланды]).

Неопределенности результатов анализа затрат/эффективности были выражены в рамках так называемого СЕ-плана [29] с помощью эллипсов вероятности или двумерного расширения концепции доверительных интервалов [28].

Результаты

Информация о 432 пациентах (207 получали терапию с АТМ, 225 — традиционно проводимую терапию) была проанализирована. Из них 232 были включены в исследование. Основной причиной исключения была продолжительность терапии гентамицином менее 48 ч. В контрольную группу было включено 127 пациентов, 105 — в группу АТМ. Пациенты контрольной группы и группы АТМ были равномерно распределены в участвующих в исследовании госпиталях. Распределение пациентов, получавших хирургическое и терапевтическое лечение, в сравниваемых группах также было примерно одинаково: 46 (36%) и 81 (64%) против 39 (37%) и 66 (63%) соответственно. Демографические данные пациентов представлены в табл. 2. В начале терапии между сравниваемыми группами не было статистически значимых различий. Из 232 включенных в исследование пациентов у 48 пациентов АТМ группы и 62 пациентов в группе контроля инфекция (грамотрицательная флора) подозревалась или была выявлена на момент госпитализации. Демографические данные по этим подгруппам мало отличаются от соответствующих значений для сравниваемых групп. Различные инфекции, выделенные возбудители и антибиотики, получаемые в комбинации, приведены в табл. 3. Сравнение этих данных для двух групп с помощью Манна-Уитни U-теста продемонстрировали некоторые различия между двумя группами. В группе АТМ доля пациентов с сепсисом оказалась несколько выше, чем в контрольной группе (27% против 15%, $p < 0,05$) и несколько выше доля пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей (14% против 0%, $p < 0,01$). Различий в выделенных возбудителях по группам обнаружено не было. Амоксициллин менее часто применялся в группе АТМ в комбинации с гентамицином по сравнению с контрольной группой (10% против 20%, $p < 0,05$), аналогичный вывод относится и к клиндамицину (1% против 9%, $p < 0,05$).

Полученные оценки индивидуальных фармакокинетических параметров и информация о получаемых режимах дозирования представлены в табл. 4. Статистически значимых различий средних значений фармакокинетических параметров в сравниваемых группах выявлено не было. Средние значения клиренса, объема распределения и периода полувыведения для подгрупп пациентов с инфекцией при госпитализации незначительно отличались от соответствующих значений

Таблица 2
Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа АТМ	Контроль	p-значение
Число	105	127	
Пол, % жен	52	47	NS
Возраст, лет	67 $\pm$ 18	67 $\pm$ 17	NS
Масса тела, кг	69 $\pm$ 13	70 $\pm$ 17	NS
Креатинин в крови, мкмоль/л	95 $\pm$ 37	88 $\pm$ 30	NS

Примечание: NS — статистически не значимо.

Число (доля) пациентов с различными инфекциями

Таблица 3

	Группа АТМ	Контроль
Первичный диагноз		
Пневмония	31 (29,5)	31 (24,4)
Сепсис	28 (26,6)	19 (15,0)*
Холангит/холецистит	21 (20,0)	20 (15,7)
Полостная инфекция	10 (9,5)	17 (13,4)
Лихорадка неизвестного происхождения	6 (5,7)	11 (8,6)
Инфекция мочевыводящих путей	6 (5,7)	6 (4,7)
Бактериemia	3 (2,9)	1 (0,8)
Остеомиелит	0 (0,0)	4 (3,2)#
Инфекция кожи и мягких тканей	18 (13,3)	0 (0,0)#
Выделенные микроорганизмы		
<i>E. coli</i>	33 (31,4)	31 (23,2)
<i>K. pneumoniae</i>	11 (10,5)	8 (6,3)
<i>P. aeruginosa</i>	8 (7,6)	18 (14,2)
<i>Enterobacter</i>	6 (5,7)	5 (3,9)
<i>P. mirabilis</i>	1 (0,9)	3 (2,9)
<i>Citrobacter</i>	1 (0,9)	2 (1,6)
<i>H. influenzae</i>	0 (0,0)	2 (1,6)
<i>Acinetobacter</i>	0 (0,0)	1 (0,8)
<i>Moraxella</i>	1 (0,9)	0 (0,0)
Возбудитель не выделен	48 (45,7)	62 (48,8)
Антибиотики, применявшиеся в комбинации		
Цефуроксим	19 (18,1)	33 (26,0)
Ампициллин/амоксиксиклин	14 (13,3)	31 (24,4)*
Бензилпенициллин	6 (5,7)	10 (7,9)
Амоксициллин-клавулановая кислота	6 (5,7)	5 (3,9)
Цефамандол	4 (3,8)	8 (6,3)
Цефтазидим	4 (3,8)	7 (5,5)
Эритромицин	2 (1,9)	2 (1,6)
Клиндамицин	1 (0,9)	11 (8,7)*
Ципрофлоксацин	0 (0,0)	2 (1,6)
Флуоксациллин	3 (2,9)	5 (3,9)

Примечание: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$ (Манна-Уитни U-тест).

в группах. Средние режимы дозирования для обеих групп также представлены в табл. 4. Только 32% пациентов группы контроля получали нагрузочную дозу антибиотика. Статистически значимое различие было получено при сравнении средних нагрузочных доз в двух группах, более высокие нагрузочные дозы, рассчитываемые на основе популяционной модели, были в группе АТМ (группа АТМ — 202 ± 34 мг; контроль — 136 ± 38 мг, $p < 0,001$). Поддерживающие дозы в группе АТМ, рассчитываемые на основе байесовской стратегии адаптивного управления, были значимо выше (АТМ группа — 175 ± 34 мг; контроль — 127 ± 39 мг, $p < 0,001$). Такие режимы дозирования привели к более высоким значениям пиковых концентраций (экстраполированы из проведенных измерений: группа АТМ — $10,6 \pm 2,8$ мг/л; контроль — $7,6 \pm 2,2$ мг/л, $p < 0,001$ [рис. 1]). В группе контроля во время первой процедуры ТЛМ 20% измеренных значений пиковых концентраций оказались ниже 6 мг/л. Активное участие фар-

Средние значения $\pm$ стандартные отклонения значений фармакокинетических параметров и средние режимы дозирования у пациентов, включенных в исследование

Таблица 4

Показатель	Группа АТМ	Контроль ^a	p-значение
Объем распределения, л/кг	$0,25 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,06$	NS
Клиренс, л/ч	$3,3 \pm 1,6$	$3,1 \pm 1,5$	NS
Период полувыведения, ч	$4,2 \pm 1,9$	$4,9 \pm 2,6$	NS
Нагрузочная доза, мг	202 ± 34	136 ± 38	$< 0,001^b$
Поддерживающая доза, мг	175 ± 34	127 ± 39	$< 0,001^b$
Интервал дозирования, ч	19 ± 9	14 ± 5	$< 0,001^b$

Примечание:

^a — Оценки параметров на основе данных о 102 пациентах группы контроля, у которых измерялись концентрации препарата в крови в ходе назначенной процедуры ТЛМ.

^b — Манна-Уитни U-тест.

макокинетического сервиса привело к тому, что начальные значения пиковых концентраций были выше 6 мг/л у всех пациентов в группе АТМ. Достаточно высокие значения минимальных концентраций (> 2 мг/л) наблюдались у 23% пациентов группы контроля, в то время как в группе АТМ неадекватно высокие значения минимальных концентраций были обнаружены только у 3% пациентов. Средний интервал дозирования был значимо длиннее в АТМ группе (19 ± 9 ч против 14 ± 5 ч в группе контроля, $p < 0,001$), что приводило к более низким значениям минимальных концентраций (АТМ группа — $0,7 \pm 0,6$ мг/л; контроль — $1,4 \pm 1,3$ мг/л, $p < 0,001$ [рис. 1]). Значения фармакокинетических параметров и параметров режимов дозирования в подгруппах пациентов, имевших инфекцию при госпитализации, были близки к соответствующим значениям для сравниваемых групп.

В среднем у пациентов контрольной группы первые измерения концентрации гентамицина в крови проводились только через 3,5 дня терапии (1–21-й день). У 25 (19,8%) пациентов этой группы терапия гентамицином проводилась вообще без контроля ТЛМ. В группе АТМ почти у всех пациентов пробы крови брались сразу после первой нагрузочной дозы, а результаты были доступны уже через 12–24 ч после начала терапии. Среднее число измерений концентраций в течение каждого курса терапии было равно 2,5 (2–4) в АТМ группе и 2,2 (0–6) в группе контроля. Корректировка режима дозирования гентамицина на основе полученных измерений концентрации потребовалась у 80,4% пациентов группы контроля и только у 48,6% пациентов группы АТМ ($p < 0,001$).

Значения показателей, отражающих клинические результаты, приведены в табл. 5. Заметна тенденция снижения смертности в группе АТМ. Статистически значимыми ($p = 0,023$) различия показателей смертности оказались для подгрупп пациентов, имевших инфекцию при госпитализации, за 28-дневный период

Таблица 5

Клинические результаты у пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа АТМ	Контроль	p-значение
Длительность госпитализации, дни	20,0 ± 13,7	26,3 ± 31,5	0,045 ^c
Симптомы проявления инфекции, дни	4,8 ± 5,1	3,4 ± 3,8	0,003 ^a
Период лихорадки, дни	2,8 ± 2,4	2,3 ± 2,9	0,024 ^a
Длительность терапии аминогликозидами, дни	5,9 ± 2,9	8,0 ± 4,9	<0,001 ^a
Суммарная доза, мг	1466 ± 1081	1668 ± 1249	0,161 ^a
Доля корректировок доз, %	48,6	80,4	0,016 ^b
Число (доля) пациентов без ТЛМ	0	25 (19,7%)	<0,001 ^b
Изменение креатинина в крови, мкмоль/л	-6 ± 30	25 ± 99	0,007 ^a
Число (доля) пациентов с проявлениями нефротоксичности	3 (2,8%)	17 (13,4%)	0,003 ^b
Смертность — число (доля) пациентов	9 (8,6%)	18 (14,2%)	0,26 ^b

Примечание:

^a — Манна-Уитни U-тест; ^b — точный критерий Фишера;

^c — метод Каплана-Мейера.

госпитализации смертность (доля умерших пациентов) была ниже в АТМ-подгруппе (1 умерший на 48 пациентов) по сравнению с контрольной подгруппой (9 умерших из 62 пациентов).

Средняя продолжительность пребывания в госпитале была статистически значимо меньше ($p=0,045$) в цензурированной выборке выживших пациентов группы АТМ [здесь результаты представлены как среднее ± ошибка среднего (95%-ный доверительный интервал) — Прим. переводчика]: $20,0 \pm 1,40$ (17,2; 22,7) дней по сравнению с контрольной группой $26,3 \pm 2,9$ (20,6; 32,0) дней. У пациентов с инфекцией при госпитализации средняя продолжительность пребывания в госпитале была $12,6 \pm 0,8$ (11,1; 14,1) дней в подгруппе АТМ по сравнению с $18,0 \pm 1,4$ (15,2; 20,7) дней в подгруппе контроля ($p=0,007$). Период пребывания пациентов в госпитале был проанализирован с помощью метода Каплана-Мейера для всех пациентов сравниваемых групп и для подгруппы пациентов, имевших инфекцию при госпитализации (рис. 2). Значительно короче ($p<0,001$) средняя продолжительность терапии гентамицином была в группе АТМ (5,9 (размах 3–17) дней) по сравнению с контрольной группой (8,0 (4–29) дней). Суммарные дозы аминогликозида были сравнимы в обеих группах. Проявлений нефротоксичности было значительно меньше у пациентов АТМ-группы (АТМ-группа — 2,9%; контроль — 13,4%, $p<0,01$). Двум пациентам контрольной группы потребовался гемодиализ (от нескольких дней до недели) из-за возникшей (обратимой) почечной недостаточности, вызванной нефротоксичностью гентамицина. Результаты сравнения долей инцидентов нефротоксичности были схожи в подгруппах пациентов с инфекцией при госпитализации (пациенты АТМ подгруппы — 2,1%; контроль — 11,3%, $p=0,03$).

Стоимость и анализ «затрат/эффективность»

В табл. 6 представлены оценки стоимостей терапии. Видно, что АТМ-подход снижает затраты по сравнению с традиционно проводимой антибактериальной терапией. Так, АТМ значительно снижает затраты на пребывание в отделении интенсивной терапии. В подгруппе пациентов с инфекцией при поступлении в госпиталь АТМ-подход значительно снижает продолжительность пребывания в отделении и относительные стоимости. Поскольку АТМ демонстрирует дополнительные преимущества с точки зрения эффективности и безопасности, отношение «затраты/эффективность» не несет дополнительной информации и не приводится. Различия в выживаемости были оценены как $5,6 \pm 0,17\%$. Различия в днях после выписки были $8,3 \pm 13,6\%$. Неопределенности, возникающие при анализе баланса между затратами и эффектами, демонстрируются на рис. 3. Здесь центры каждого эллипса представляют точечную оценку стоимостей и эффектов. Внешний эллипс представляет собой 2-мерный аналог 95%-ного доверительного интервала, или наименьшую область, где затраты и эффекты находятся с вероятностью 95%. Средний эллипс соответствует области с 50% вероятностью, а внутренний — с 5%-ной вероятностью.

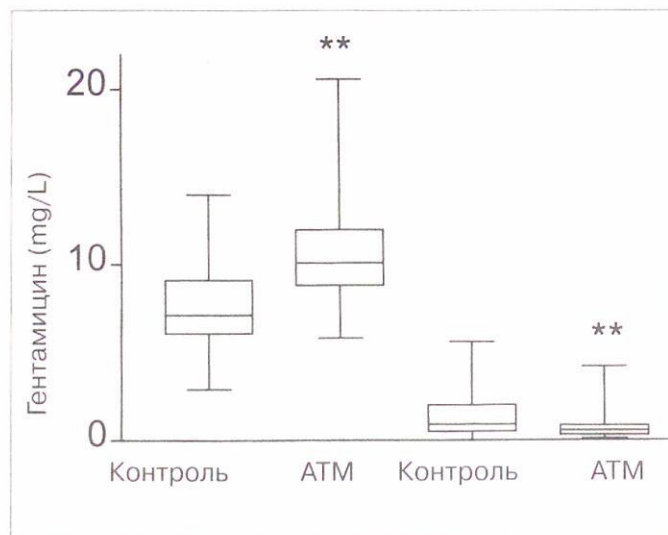


Рис. 1. Представление медианы, 25 и 75-го перцентилей, а также экстремальных значений первых пар измерений концентрации гентамицина в крови по стратегии «пик-спад» для группы контроля ($n=102$ — назначалась процедура ТЛМ) и группы АТМ ($n=105$) соответственно. В качестве максимальных концентраций используются значения, экстраполированные в соответствии с действительным моментом времени измерения предполагаемого пика, в качестве минимальных концентраций (спад) используются измерения перед введением следующей дозы (** $p<0,01$).

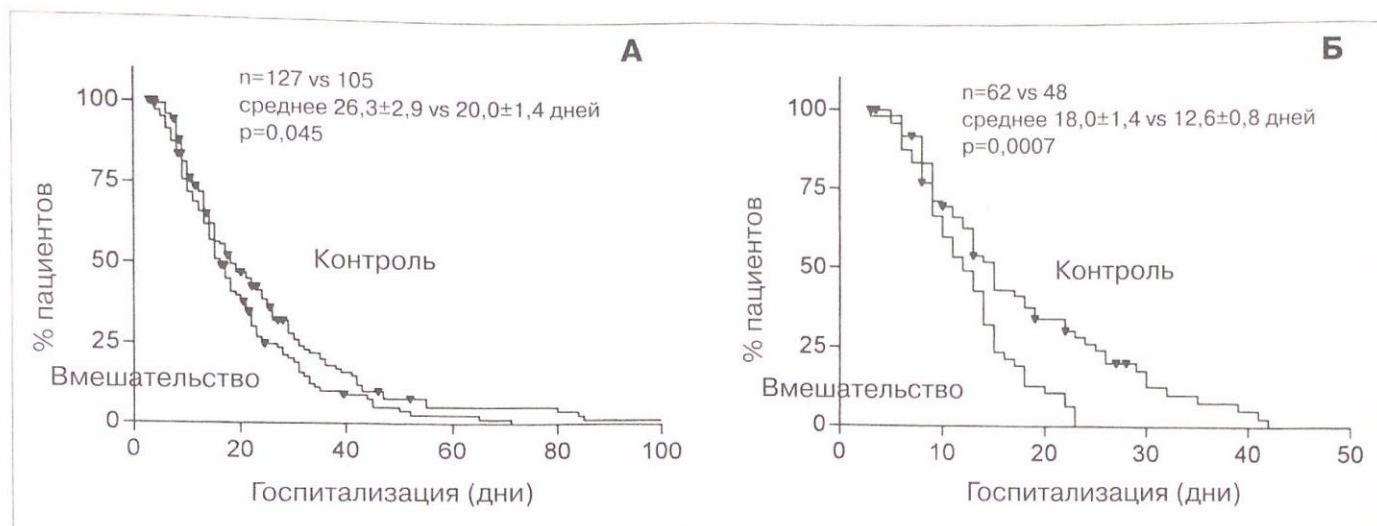


Рис. 2. А – Кривые выживаемости (интересующим событием является выписка из госпиталя), рассчитанные методом Каплана-Мейера, представляют число пациентов (доля), остающихся в госпитале с течением времени (в днях) для группы контроля и группы АТМ; Б – аналогичные кривые, построенные по данным о пациентах, имевших инфекцию при поступлении в госпиталь (грамотрицательная флора) и успешно покинувших госпиталь. n – число пациентов, среднее – среднее время пребывания в госпитале, p – p -значение при сравнении группы АТМ с группой контроля. Событие, представляющее смерть пациента, показано на графике треугольником: 18/127 против 9/105, $p=0,26$ (А); 9/62 против 1/48, $p=0,023$ (Б).

Обсуждение

Представленное исследование показало, что стратегия проведения терапии аминогликозидами, основанная на фармакокинетическом моделировании и адаптивном управлении, позволяет достичь желаемых уровней препарата в крови у пациентов с инфекциями, вызванными грамотрицательной флорой. Активное участие в подборе оптимальных режимов дозирования аминогликозидов фармакокинетического сервиса дает дополнительные клинические преимущества, которые выражаются в снижении смертности, уменьшении длительности госпитализации и частоты проявлений нефротоксичности. В данном исследовании АТМ стратегия позволяла улучшить клинические результаты от проводи-

мой терапии, поскольку в ходе всех консультаций с клиническими фармакологами при рассмотрении физиологических и патологических показателей основным правилом было «лечение пациента, а не уровней препарата в крови». При таком подходе расчет подходящей дозы и интервала дозирования для каждого пациента проводился на основе так называемой индивидуальной терапевтической цели (желаемого диапазона концентраций аминогликозида в крови), корректировка режима дозирования проводилась на основе индивидуального ответа пациента на проводимую терапию, как только такая информация становилась доступна. Если было возможно, повторные измерения концентрации препарата в крови делались через 3-5 дней в зависимости от кли-

Таблица 6

Использование ресурсов и затраты в расчете на одного пациента в группе контроля и в группе АТМ

Использование ресурсов	Стоимость, у.е.					
	Контроль	Группа АТМ	Стоимость в день	Контроль	Группа АТМ	p-значение
Пациенты с инфекцией (грамотрицательная флора) (127 против 105)						
Дни в отделении ^a	22,06	18,33	661	14 578	12 118	0.070
Дней в интенсивной терапии	0,72	0,20	2400	1720	480	0.044
Вмешательства				501	355	0.201
ТЛМ				63	172	0.000
Общая стоимость, (SD)				16 862 (17 721)	13 125 (9267)	0,027
Пациенты с инфекцией при госпитализации (грамотрицательная флора) (62 в группе контроля против 48 в АТМ-группе)						
Дни в отделении ^a	16,26	12,54	661	10747	8290	0.008
Дни в интенсивной терапии	0,23	0,08	2400	542	200	0.266
Вмешательства				392	221	0.121
ТЛМ				63	172	0.000
Общая стоимость (SD)				11743 (7437)	8883 (3778)	0,007

Примечание: ^а – Средняя длительность госпитализации по цензурированной выборке, включающей выживших пациентов.

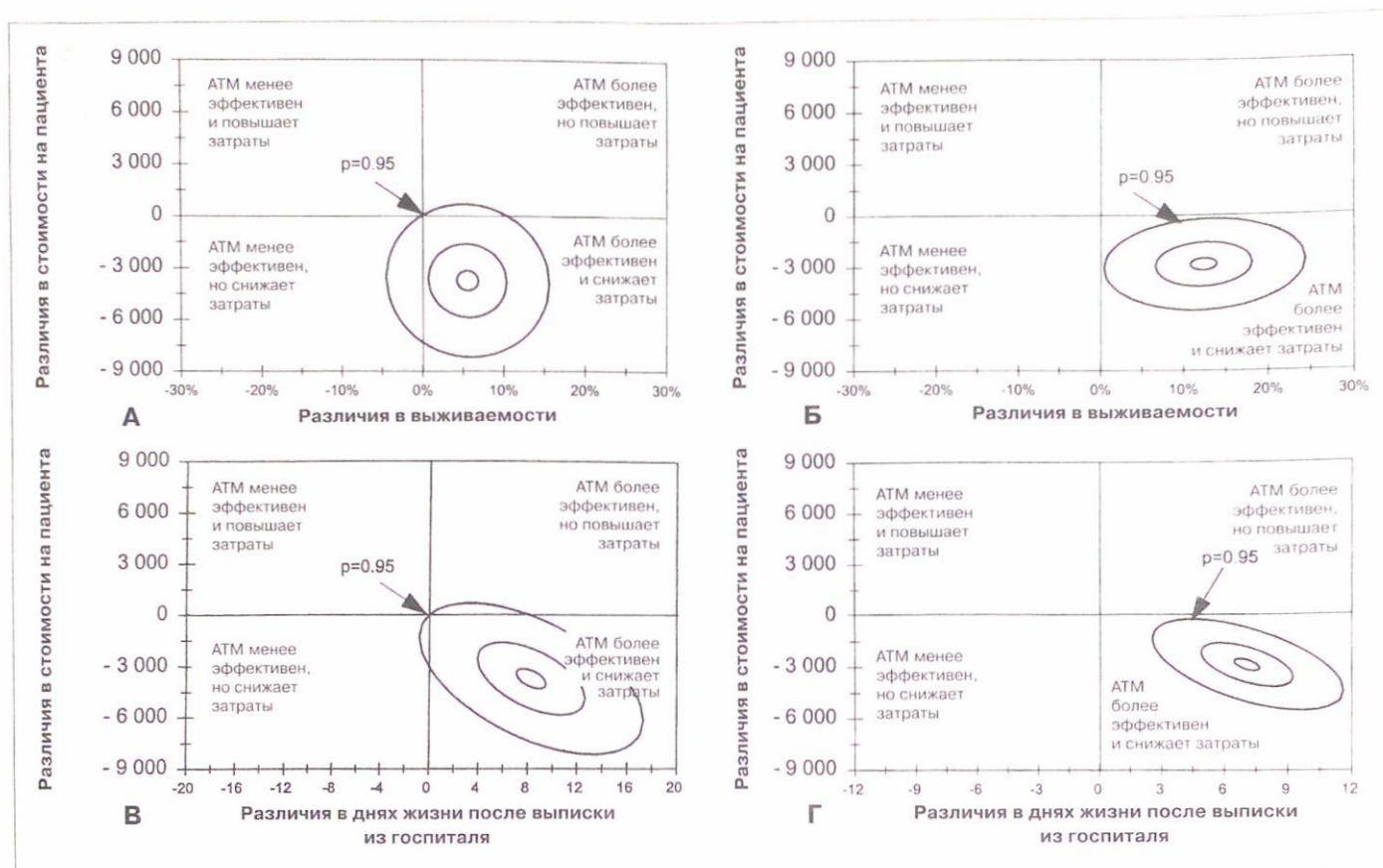


Рис. 3. Соотношение «затраты/эффективность». Дополнительная стоимость (у.е.) на дополнительно спасенную жизнь для всех пациентов, включенных в исследование (А) и для пациентов, имевших инфекцию при поступлении в госпиталь (Б). Стоимость (у.е.) различий в периодах госпитализации для всех выживших пациентов (В) и для выживших пациентов, имевших инфекцию при поступлении в госпиталь (Д). Центры вложенных эллипсов соответствуют точечным оценкам стоимостей и эффектов стандартной терапии (группа контроля) и стоимостей и эффектов АТМ терапии (табл. 6). Вложенные эллипсы внутри отмеченного $p=0,95$ определяют области, содержащие стоимости и эффекты с 95, 50 и 5%-ной вероятностью соответственно.

нического состояния пациента и его реакции на терапию. У всех пациентов в группе АТМ в период проводимой терапии пиковые концентрации препарата в крови были достаточно высокие, выше 6 мг/л, а минимальные не превышали 2 мг/л. Эти результаты сильно контрастируют с полученными в контрольной группе, где, несмотря на возможность применения хорошо известных врачам номограмм для оптимизации режима дозирования гентамицина, как выяснилось, почти все пациенты получали стандартно 120 мг дважды в день вне зависимости от тяжести заболевания и демографических характеристик пациента таких, как масса тела и почечная функция. Исследование также подтвердило вывод [13], что традиционно назначаемые режимы дозирования аминогликозидов создают в крови многих пациентов пиковые концентрации препарата более низкие, чем требуется для успешного лечения инфекции. У 20% пациентов группы контроля пиковые концентрации в начале терапии были ниже допустимого предела (6 мг/л). У 23% пациентов этой группы минимальные уровни оказались выше допустимого предела (2 мг/л). Потенциально нефротоксичные уровни препарата в крови пациентов будут, скорее всего, приводить к росту частоты проявлений нефротоксичности, что и происходило в группе контроля. В группе АТМ назначение оптималь-

ного начального режима дозирования пациенту проводилось на основе рассчитанной специфической для нашего региона популяционной модели, байесовская процедура максимизации апостериорной вероятности использовалась для оценки индивидуальных значений фармакокинетических параметров и последующей корректировки терапии как только измерения концентрации препарата в крови пациента становились доступны. Хотя приложение рассчитанной нами популяционной модели для индивидуализации терапии пациентам другой европейской популяции приводило к лучшим результатам по сравнению с применением для этой цели номограмм, мы рекомендуем пользователям рассчитывать собственную популяционную модель, специфическую для их региона. Это улучшит сбалансированность и точность достижения желаемых терапевтических концентраций. Ответ на вопрос, какой подход лучше использовать для индивидуализации дозирования: непараметрический или параметрический, например нелинейный метод смешанных эффектов (NONMEM), остается за рамками этой работы. Нами был выбран непараметрический метод NPEM2, поскольку известно, что он лучше выявляет клинически значимые субпопуляции пациентов с отличающимися значениями фармакокинетических параметров [19, 26].

В терминах клинической эффективности АТМ стратегия положительно влияет на результаты лечения, что выражается в значимом уменьшении длительности госпитализации. Важно, что такой подход позволил снизить смертность в АТМ группе (9/105 против 18/127 в группе контроля, $p=0,26$), а для пациентов, имевших инфекцию при госпитализации различия были статистически значимыми ($p=0,023$) (1 умерший из 48 пациентов подгруппы АТМ против 9 смертей из 62 пациентов контрольной подгруппы). Хотя можно сказать, что в начале сравниваемые группы были достаточно схожи по многим показателям, ограничения этого исследования связаны в основном с несовершенством его дизайна. Целью было проведение проспективного исследования для демонстрации преимуществ АТМ стратегии. Для получения действительно сравнимых групп пациентов использовался последовательный дизайн, поскольку можно было предвидеть, что проспективная рандомизация приведет к значительной систематической ошибке из-за так называемого «эффекта обучения» врачей, принимавших участие в исследовании.

Тем не менее, можно показать, что сравниваемые группы не были абсолютно идентичны. Наиболее существенное различие касалось числа пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей. Кроме того, в АТМ-группе было больше пациентов с сепсисом в состоянии крайней тяжести. В ходе этого исследования не была выявлена связь между длительностью терапии аминогликозидами и диагностированной инфекцией. Для этого, возможно, потребовались бы дальнейшие исследования на основе когортного дизайна с парным контролем. Хотя у пациентов АТМ-группы наблюдался более длительный период лихорадки и период проявлений симптомов инфекции, несмотря на индивидуализацию антибактериальной терапии, эти различия как раз и могут быть объяснены различиями между группами (отличающаяся почечная функция и доля пациентов с сепсисом). Средняя продолжительность пребывания в госпитале была значимо ($p=0,045$) ниже у пациентов АТМ группы ($20,0 \pm 1,4$ дней) по сравнению с контрольной группой ($26,3 \pm 2,9$ дней). Подобные выводы, касающиеся тенденции снижения этого показателя в результате проведения процедуры ТЛМ, содержатся и в работе [30]. Но только несколько проспективных исследований демонстрировали статистически значимое снижение данного показателя как эффект применения ТЛМ [11, 14, 31]. Это может быть объяснено тем, что «длительность госпитализации» не является достаточно чувствительным показателем эффекта для пациентов, у которых инфекция появляется в период пребывания в госпитале. Кроме того, на этот показатель могут влиять и другие, не относящиеся непосредственно к процедуре ТЛМ, факторы, такие как определение состояния «выздоровления» пациента, от которого зависит момент его выписки из госпиталя. В подгруппе пациентов, имевших инфекцию при госпитализации, где причины госпитализации и понятие выздоровления наиболее четкие и определенные, соотношение между применением АТМ стратегии и выз-

доровлением проявилось особенно явно и выразилось в значимом снижении средней длительности госпитализации ($12,6 \pm 0,8$ дней против $18,0 \pm 1,4$ в группе контроля, $p<0,001$).

В нашем исследовании среднее число измерений концентрации препарата в крови во время терапии аминогликозидами было относительно небольшое (группа АТМ – 2,5 против 2,2 в группе контроля) по сравнению с другими исследованиями [11, 12]. Такого небольшого числа измерений оказалось достаточно для успешного применения АТМ-стратегии. На основе АТМ подхода и популяционного моделирования удавалось прогнозировать, а значит, управлять индивидуальным профилем концентрации аминогликозида в крови пациента. Тем не менее, у некоторых пациентов в АТМ группе также наблюдались признаки нефротоксичности гентамицина. Это говорит о том, что при оптимизации терапии должно приниматься во внимание большое число факторов, наряду с измерениями уровня препарата в крови.

Анализ «затрат/эффективность» обычно выполняется для определения, действительно ли дополнительные затраты, связанные с новой терапией или новыми вмешательствами, оправданы их дополнительной эффективностью [28, 32]. Определения стоимостей и эффектов требуют привлечения различных предположений как чисто экономических, так и относящихся к рассматриваемым специфическим медицинским приложениям. Мы пользовались подходом, который позволил также принять во внимание неопределенности, возникающие при оценке отношения «затраты/эффективность». Результаты нашего исследования демонстрируют, что АТМ-стратегия имеет преимущества по сравнению с традиционным способом назначения и корректировки терапии аминогликозидами с фармакоэкономической точки зрения.

Данное исследование было сфокусировано в большей степени на оценку влияния АТМ-стратегии на показатели клинической эффективности, чем безопасности (нефротоксичность) и соответствующую их стоимость. Тем не менее, некоторые данные о стоимости нефротоксичности терапии аминогликозидами были опубликованы ранее [33]. На основе выявленной в этом исследовании частоты проявлений нефротоксичности (13,4% в группе контроля против 2,9% в АТМ группе) и оцененной ранее стоимости нефротоксичности 3 220 долл. США на эпизод [13], можно рассчитать, что АТМ-стратегия потенциально сберегает (3 220 долл. США $\times$ [0,134–0,029] $\times$ 100) приблизительно 33 810 долл. США на 100 пациентов. Кроме того, из двух пациентов контрольной группы, которым потребовался гемодиализ в результате развившейся нефротоксичности гентамицина, один пациент подал иск о халатности медицинского персонала госпиталя. Внедрение в практику АТМ-стратегии могло бы обезопасить госпиталь от подобных исков, а многих пациентов защитить от тяжелых побочных эффектов [34].

Аналогично результатам, представленным в работе [35], наше исследование показало, что достижение же-

лаемых терапевтических концентраций на самых начальных этапах антибактериальной терапии может значительно улучшить клинические результаты. Данное исследование доказывает, что практически все пациенты, получающие терапию аминогликозидами, могли бы иметь дополнительные преимущества при использовании АТМ-подхода, а анализ результатов в

подгруппах пациентов показал, что особенно это относится к пациентам с инфекцией при госпитализации. Для успешного внедрения обсуждаемого АТМ-подхода в клиническую практику необходимо широкое распространение программного обеспечения для фармакокинетического моделирования и индивидуализации дозирования.

ЛИТЕРАТУРА

- Begg E.J., Barclay M.L. Aminoglycosides – 50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:597-603.
- Janknegt R., Wijnands W.J.A., Caprasse M., Brandenburg W., Schuitmaker M.G., Stobberingh E. Antimicrobial drug use in hospitals in the Netherlands, Germany and Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:832-8.
- De Broe M.E., Giuliano R.A., Verpoelen G.A. Choice of drug and dosage regimen. Two important risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med (Suppl 6B)* 1986;115-18.
- Verpoelen G.A., Giuliano R.A., Verbist L., Eestermans G., De Broe M.E. Once daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:22-7.
- Zaske D.E., Cipolle R.J., Rotschafer J.C., Solem L.D., Mosier N.R. and Strate R.G. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:407-11.
- Zaske D.E., Irvine P., Strand L.M., Strate R.G., Cipolle R.J., Rotschafer J. Wide interpatient variations in gentamicin dose requirements for geriatric patients. *JAMA* 1982;248:3122-6.
- Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984a;149:443-8.
- Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984b; 77:657-62.
- Moore R.D., Lietman P.S., Smith C.R. Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.
- Dahlgren J.G., Anderson F.T., Hewitt W.I. Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1975;8:58-62.
- Destache C.J., Meyer S.K., Bitner M.J., Hermann K.G. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides. *Ther Drug Monit* 1990;12:419-26.
- Destache C.J., Meyer S.K., Rowley K.M. Does accepting pharmacokinetic recommendations impact hospitalization? A cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit* 1990;12:427-33.
- Bertino J.S., Rodvold K.A., Destache C.J. Cost considerations in therapeutic drug monitoring of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:71-81.
- Crist K.D., Nahata M.C., Ery J. Positive impact of a therapeutic drug-monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization. *Ther Drug Monit* 1987;9:306-10.
- Boatman J.L., Zaske D.F., Wertheimer A.L., Rowland C. Individualized gentamicin dosage regimens in burn patients with Gram-negative septicemia: a cost-benefit analysis. *J Pharm Sci* 1979;68:267-72.
- Kimelblatt B.J., Bradbury K., Chodoff L., Aggour T., Mehl B. Cost-benefit analysis of an aminoglycoside monitoring service. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:1205-9.
- Vinks AATMM, Touw D.J., Fockens E. The impact of an active laboratory approach on therapeutic drug monitoring. In: *Sunshine I* (Ed). Recent developments in Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. New York Marcel Dekker Inc. 1992;4:19-26.
- Greuell S.E., Van 't Wout J.W., Bijlmer H.A., Horrevorts A.M. Investigation and evaluation of antibiotics use in a general hospital. *Ziekenhuisfarmacie* 1993;9:135-9.
- Jelliffe R.W., Schumitzky A., Bayard D. et al. Model-based, goal-oriented individualized drug therapy. Linkage of population modelling, new ?multiple model? dosage design, Bayesian feedback and individualised target goals. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:57-77.
- Sawchuk R.J., Zaske D.E. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients. *J Pharmacokin Biopharm* 1976;4:183-95.
- Touw D.J., Vinks AATMM, Heijerman H.G.M., Bakker W. Validation of tobramycin monitoring in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 1993;15:52-9.
- Proost J.H., Meijer D.K.F. MW/PHARM, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med* 1992;22:155-63.
- Jelliffe R.W., Gomis P., Schumitzky A. A population model of gentamicin made with a new nonparametric EM algorithm. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:153.
- Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M. et al. Individualizing dosage regimens: roles of population pharmacokinetics and dynamic models, Bayesian fitting, and adaptive control. *Ther Drug Monit* 1993;15:380-93.
- Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M. Users manual for version 10.0 of the USC*PACK collection of PC programs. Los Angeles, Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, School of Medicine, 1994.
- Evers NAEM, Vinks AATMM. Development of gentamicin population models for ICU and non-ICU patients using a nonparametric algorithm (NPEM). *Ther Drug Monit* 1995;4:424.
- Rutten F.F.H., Van Ineveld B.M., Van Ommen R., Van Hout B.A., Huijsman R. In: *Cost Calculations in Health Care Research. Guidelines for clinical Practice*. Jan van Arkel, Rijswijk, The Netherlands, 1993.
- Van Hout B.A., Al M.J., Gordon G.S., Rutten F.F.H. Costs, effects and C/E ratios alongside a clinical trial. *Health Economics* 1994;3:309-19.
- Black W.E. The CE plane: a graphical presentation of cost-effectiveness. *Medical Decision Making* 1990;10:212-4.
- Ensom M.H.H., Davis G.A., Cropp C.D., Ensom R.J. Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcomes? *Clin Pharmacokinet* 1998;34:265-79.
- Burton M.E., Ash C.L., Hill D.P., Handy T., Shepherd M.D., Vasko M.R. A controlled trial of the cost benefit of computerized Bayesian aminoglycoside administration. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:685-94.
- Van Hout B.A., Bowman L., Zelinger D.J., Simoons M. Costs and effects in therapy for acute coronary syndromes: The case of abciximab in high-risk patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty in the EPIC study. *Am Heart J* 1998;135:1-9.
- Eisenberg J.M., Koffler H., Glick H.A., Connel M.L., Larry E.L., Talbot G.H. et al. What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? *Ann Intern Med* 1987;107:900-9.
- Brushwood D.B. Government liable for failure to monitor a patient's serum gentamicin concentration in an army hospital. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:1748-50.
- Kashuba A.D.M., Nafziger A.N., Drusano G.L., Bertino J.S. Early optimization reduces time to therapeutic response in Gram-negative pneumonia. In: *Proceedings 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, Louisiana, 1996. American Society of Microbiology, Washington, DC.