

Ю.С.Ландышев¹, М.В.Бабич²

Фармакоэкономическая оценка эффективности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких

1 – кафедра госпитальной терапии ГОУ ВПО "Амурская государственная медицинская академия": 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95;

2 – ОГУЗ "Амурская областная клиническая больница": 675000, Благовещенск, ул. Воронкова, 26

Y.S.Landyshyev, M.V.Babich

Pharmacoeconomic evaluation of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive lung disease

Summary

A pharmaco-economic study of antibacterial treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with chronic obstructive lung diseases was performed. It included 137 in-patients with CAP. Of them, 76 patients (55.5 %) had chronic obstructive lung diseases. The second-generation cephalosporins, aminopenicilline + beta-lactamase inhibitor, and respiratory fluoroquinolones were chosen for the pharmaco-economic assessment. Step-down therapy with any group of antibiotics in patients with chronic obstructive lung diseases and CAP has been shown to be highly effective (> 75 %) and saved 35.7 to 42.5 % of the costs. Second-line antibacterial drugs were required to 100 % of the patients with chronic obstructive lung diseases. The most effective treatments were respiratory fluoroquinolones and combination of aminopenicilline / beta-lactamase inhibitor and a macrolide. The optimal antibacterial strategy in terms of cost-effectiveness considerations was combination of amoxicilline + clavulanic acid and a macrolide (azithromycin or clarithromycin) in the step-down regimen.

Key words: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, chronic obstructive lung diseases, pharmaco-economy.

Резюме

Цель работы – оценить фармакоэкономическую эффективность парентеральной и ступенчатой антибактериальной терапии (АБТ) при внебольничной пневмонии (ВП) у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Комплексно обследовали 137 больных, госпитализированных в отделение пульмонологии. У 76 пациентов (55,5 %) ВП развилась на фоне ХОБЛ. Оценивали фармакоэкономическую эффективность следующих антибактериальных препаратов: цефалоспоринов II поколения, ингибиторозащищенных пенициллинов, респираторных фторхинолонов. Исходя из полученных данных, можно утверждать, что при лечении ВП у больных на фоне ХОБЛ ступенчатая терапия оказалась высокоэффективной (> 75 %) при использовании всех групп антибиотиков. Экономия денежных средств при использовании ступенчатой терапии ВП на фоне ХОБЛ составила от 35,7 до 42,5 %. В 100 % случаев больным с ХОБЛ потребовалась АБТ 2-го ряда. Максимально эффективной была терапия респираторными фторхинолонами или комбинацией ингибиторозащищенных пенициллинов с макролидами. Оптимальным антибиотиком для лечения ВП на фоне ХОБЛ, с точки зрения экономии финансов, является комбинированный препарат амоксициллин / клавулановая кислота, вводимый методом ступенчатой терапии вместе с макролидами (азитромицином, кларитромицином).

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, хронические неспецифические заболевания легких, фармакоэкономика.

Лекарственное обеспечение – одна из главных статей расходов системы здравоохранения. Затраты лечебных учреждений на приобретение лекарственных средств составляют 15–20 % бюджета, из них на долю противомикробных препаратов приходится 50–60 % [1, 2].

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым бактериальным инфекциям человека и занимает 1-е место среди причин смерти от инфекционных заболеваний [3, 4]. Летальность от ВП оказывается наименьшей у лиц молодого и среднего возраста. Однако у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, живущих в домах престарелых, а также при тяжелой ВП этот показатель возрастает до 15–30 % [5–8].

Увеличение стоимости пребывания больного в стационаре обуславливает необходимость использо-

вать экономические показатели в оценке эффективности и целесообразности различных методов терапии [9]. Основными лекарственными средствами для лечения пациентов с ВП являются антибактериальные препараты (АБП). Сократить затраты на проведение антибактериальной терапии (АБТ) позволяет ряд мер: мониторинг структуры антибиотикорезистентности, ступенчатая терапия, монотерапия, короткие курсы АБТ и др. [10]. Микробиологическая идентификация возбудителя ВП возможна лишь в 40–60 % случаев. Следовательно, большинству пациентов с ВП будет назначено эмпирическое лечение с учетом наиболее вероятных возбудителей [3, 11]. Основным возбудителем ВП во всех возрастных группах является *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится до 30–50 % всех случаев заболевания [3, 12–14]. На 2-м месте – т. н. "атипичные"

Таблица 1

Распределение больных по степени тяжести и сопутствующей патологии

Подгруппы	1-я группа (цефуроксим)		2-я группа (амоксциллин / клавулановая кислота)		3-я группа (левофлоксацин)	
	1А (n = 33) n (%)	1Б (n = 23) n (%)	2А (n = 21) n (%)	2Б (n = 24) n (%)	3А (n = 12) n (%)	3Б (n = 24) n (%)
Средняя степень	29 (87,9)	20 (87,0)	18 (85,7)	21 (87,5)	11 (91,7)	22 (91,7)
Тяжелая степень	4 (12,1)	3 (13,0)	3 (14,3)	3 (12,5)	1 (8,3)	2 (8,3)
ХОБЛ	18 (54,6)	14 (60,9)	11 (52,4)	13 (54,2)	6 (50,0)	14 (58,3)

возбудители, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidophila pneumoniae*. *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila* и грамотрицательные бактерии встречаются в генезе ВП гораздо реже, однако их активность повышается при нарастании тяжести заболевания [15, 16]. При возникновении ВП на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), основными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. У данной категории больных *H. influenzae* продуцирует β -лактамазы в связи с частыми курсами АБТ. Поэтому оправданно назначение ингибиторозащищенных пенициллинов, цефалоспоринов II и III поколений и респираторных фторхинолонов [17–21]. Представляется целесообразным не только выявление эффективных, но и экономически рентабельных лекарственных препаратов.

Материалы и методы

Для оценки эффективности и стоимости АБТ были обследованы 137 пациентов с ВП в возрасте 18–67 лет. Средний возраст больных составил $42,4 \pm 1,3$ года, преобладали мужчины ($55,5 \pm 4,3$ %). Средняя температура тела при поступлении в стационар – $38,3 \pm 0,2$ °С. Продолжительность заболевания до госпитализации – $7,9 \pm 5,2$ сут. У 37 больных (27 %) АБТ проводилась до поступления в стационар. У большинства пациентов ВП протекала с долевым поражением 1 легкого (96,4 %). У 76 больных (55,5 %) ВП развивалась на фоне ХОБЛ (табл. 1).

Для сравнительной оценки фармакоэкономической эффективности АБТ были выбраны препараты 3 групп (цефалоспорины II поколения, ингибиторозащищенные пенициллины, респираторные ФХ), имеющие парентеральную и оральную формы. С парентерального на оральный прием препарата переходили на 2–5-е сут. от начала АБТ. Больные были разделены на следующие подгруппы: 1А (n = 33) – цефуроксим парентерально (1,5 г 3 раза в сутки); 1Б (n = 23) – цефуроксим парентерально (1,5 г 3 раза в сутки), затем цефуроксим аксетил (0,5 г 2 раза в сутки перорально); 2А (n = 21) – амоксициллин / клавулановая кислота парентерально (1,2 г 3 раза в сутки); 2Б (n = 24) – амоксициллин / клавулановая кислота 1,2 г 3 раза в сутки парентерально, далее амоксициллин / клавулановая кислота 0,625 г 3 раза в сутки внутрь; 3А (n = 12) – левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки парентерально; 3Б (n = 24) – левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки внутривенно, затем левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки перорально.

АБП вводились в стандартных дозах, принятых для лечения бронхолегочной инфекции у взрослых. На фоне АБТ допускалось назначение муколитических и нестероидных противовоспалительных средств, не влияющих на эффективность АБТ.

Для оценки экономической эффективности лечения были проведены следующие виды анализа: анализ стоимости / эффективности (СЕА) и анализ минимизации затрат (СМА). СЕА определяли по формуле:

$$CEA = DC / Ef,$$

где DC – прямые затраты, Ef – эффективность лечения.

Данная методика требует использования одинаковых единиц измерения эффективности. В исследовании применяли интегральный коэффициент клинической эффективности (ИККЭ), который рассчитывали по формуле:

$$ИККЭ = (C + O + K + Ч + T + A + П + Р + Л + Э + Ф + Сд) / 12,$$

где: С – самочувствие больного, О – одышка, К – кашель, Т – температура тела, Ч – частота дыхания, А – аускультативная симптоматика, П – перкуторная симптоматика, Р – рентгенологическая картина, Л – количество лейкоцитов в гемограмме, Э – скорость оседания эритроцитов, Ф – фибриноген, Сд – серомукоид. Каждый критерий оценивался как положительный (100 %) и отрицательный (0 %). ИККЭ от 75 до 100 % принимали за высокую эффективность, от 35 до 74 % – за среднюю, от 0 до 34 % – за низкую.

Анализ СМА проводили по следующей формуле:

$$CMA = DC1 - DC2,$$

где DC1 – прямые затраты при одном методе лечения, DC2 – затраты при другом методе.

Расчет стоимости терапии включал в себя прямые затраты – стоимость АБТ 1-го ряда, комбинированной терапии, терапии 2-го ряда, купирования побочных реакций, расходных материалов, диагностических исследований. Цены на лекарственные препараты приведены по прейскуранту склада медикаментов ОГУЗ "Амурская областная клиническая больница" (Благовещенск), стоимость диагностических процедур – по прейскуранту экономического отдела стационара. Анализ не прямых затрат не проводился, т. к. исследование не предполагало сбор информации о стоимости потерь на производстве, качестве жизни и т. д.

Таблица 2
Этиологическая структура возбудителей ВП

Возбудитель	Частота обнаружения, n (%)	95%-ный ДИ*
<i>S. pneumoniae</i>	106 (77,4)	0,77 ± 0,79 [-0,02; 1,56]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2,2)	0,02 ± 0,03 [-0,01; 0,05]
<i>S. aureus</i>	2 (1,5)	0,01 ± 0,02 [-0,01; 0,03]
<i>H. influenzae</i>	3 (2,2)	0,02 ± 0,03 [-0,01; 0,05]
Ассоциация <i>S. pneumoniae</i> с другими возбудителями (<i>H. influenzae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	20 (14,6)	0,15 ± 0,07 [0,08; 0,22]
Возбудитель не выявлен	23 (16,8)	0,19 ± 0,07 [0,12; 0,26]

Примечание: 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; * – $p = 0,05$.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ *Microsoft Excel 2003* и *Statistica 6.0*. Для демографических переменных и прогностических факторов (тяжесть состояния, сопутствующие заболевания и др.) оценка однородности групп проводилась с использованием анализа для количественных и качественных переменных. Для качественных переменных определяли частоту и долю в % от общего числа случаев, доверительный интервал. Сравнение групп пациентов проводилось посредством t-критерия Стьюдента для количественных переменных, критерия Уилкоксона и критерия χ^2 – для качественных. Критический уровень достоверной нулевой статической гипотезы был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Чтобы выявить наиболее частых возбудителей ВП, было проведено микробиологическое исследование. Бактериальный возбудитель ВП был выявлен у 114 пациентов (83,2 ± 3,4 %), из них *S. pneumoniae* был обнаружен у 106 человек (77,37 ± 3,6 %), как показано в табл. 2.

Биологический материал подвергали стандартному бактериологическому исследованию с определением чувствительности к АБП диско-диффузионным методом (рис. 1). Основным возбудителем ВП стал *S. pneumoniae*.

Фармакоэкономический анализ был проведен в каждой подгруппе. Получены статистически достоверные отличия симптомов ВП до и после лечения АБП. Во всех группах была зарегистрирована высокая эффективность (> 75 %): максимальная – в подгруппе 3А (ИККЭ = 90,9 ± 2,9 %), как показано на рис. 2. Ни у одного больного с положительной динамикой, достигнутой в результате парентеральной терапии, перевод на пероральный прием АБП не привел к снижению результатов. Эффективность ступенчатой терапии статистически не отличалась от групп парентеральной терапии. Комбинированная терапия чаще проводилась в группах больных, пролеченных цефуроксимом и амоксициллином / клавулановой кислотой, а АБТ 2-го ряда – при лечении цефуроксимом.

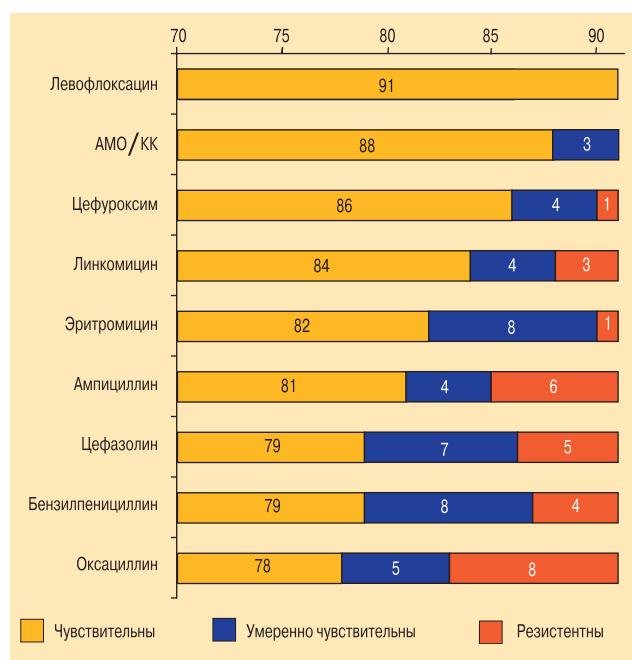


Рис. 1. Чувствительность *S. pneumoniae* к АБП

При расчете курсовой стоимости лечения были выявлены статистически значимые отличия расходов между группами сравнения. Наиболее затратным способом оказался парентеральный метод введения АБП для лечения (рис. 2). Наименьших затрат на единицу эффективности потребовало лечение амоксициллином / клавулановой кислотой методом ступенчатой терапии – 65,62 р. ($p < 0,001$), как показано в табл. 3.

Далее была проанализирована стоимость АБТ больных ВП с сопутствующей хронической патологией дыхательной системы. Выявлены различия в длительности АБТ у пациентов с ВП, протекающей на фоне ХОБЛ (рис. 3).

При оценке эффективности АБТ использовался ИККЭ. Показатели эффективности проводимой фармакотерапии в группе больных с ХОБЛ и группе

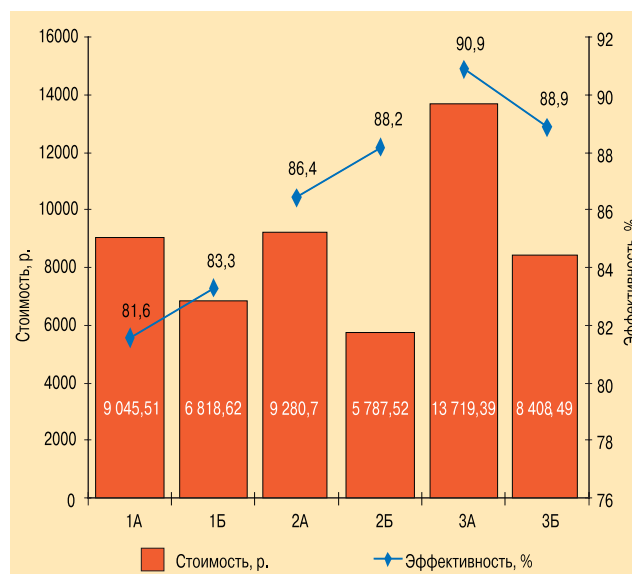


Рис. 2. Анализ эффективности и стоимости АБТ

Таблица 3
Фармакоэкономическая эффективность АБТ

Показатели	1А	1Б	2А	2Б	3А	3Б
СЕА	110,91	81,82*	107,47	65,62*	150,98	94,59*
СМА	Экономия при ступенчатой терапии – 2 226,89 р. (24,7 %)		Экономия при ступенчатой терапии – 3 493,18 р. (37,6 %)		Экономия при ступенчатой терапии – 5 310,90 р. (38,7 %)	

Примечание: * – в сравнении с парентеральной терапией $p < 0,001$.

пациентов без данной патологии статистически значимо отличались. В частности, АБТ 2-го ряда в 100 % потребовалась больным ВП с сопутствующими ХОБЛ. Проведение 2 курсов АБТ было обусловлено резистентностью к АБП возбудителей ВП у таких пациентов ($n = 12$).

При сравнении методами параметрической и непараметрической статистики показателей (ИККЭ), курсовой стоимости АБТ, стоимости расходов на диагностику, длительности госпитализации были выявлены статистически значимые отличия по всем представленным параметрам у больных ВП с ХОБЛ и без ХОБЛ ($p < 0,01$). Наименее затратным способом АБТ для обеих категорий пациентов оказался препарат амоксициллин / клавулановая кислота в режиме ступенчатой терапии ($p < 0,001$), как показано на рис. 4.

Чтобы выявить оптимальный АБП для лечения больных ВП на фоне ХОБЛ, был проведен анализ стоимости / эффективности и анализ минимизации затрат в группах сравнения (табл. 4).

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что при лечении больных ВП с сопутствующими ХОБЛ ступенчатая терапия была высокоэффективна ($> 75 %$) при использовании всех групп АБП. При этом не было выявлено статистических значи-

мых отличий эффективности при сравнении с традиционной терапией. Экономия денежных средств при ступенчатой терапии на фоне ХОБЛ составила 35,7 % в группе цефуроксима, 40,1 % – в группе амоксициллина / клавулановой кислоты и 42,5 % – в группе левофлоксацина ($p < 0,05$). Оптимальным АБП для лечения ВП на фоне ХОБЛ, с точки зрения экономии финансов, является амоксициллин / клавулановая кислота. Терапия 2-го ряда в 100 % случаев потребовалась больным с ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, эффективность ступенчатой АБТ у больных ВП с сопутствующими ХОБЛ цефалоспорины II поколения, ингибиторозащищенными пенициллинами и респираторными фторхинолонами оказалась высокой ($> 75 %$). Наиболее эффективными препаратами для лечения ВП у данной категории больных являются левофлоксацин и комбинация амоксициллина / клавулановой кислоты с макролидами. Анализ соотношения стоимости / эффективности показал, что наиболее эффективным следует признать режим лечения амоксициллином / клавулановой кислотой в комбинации с макролидами

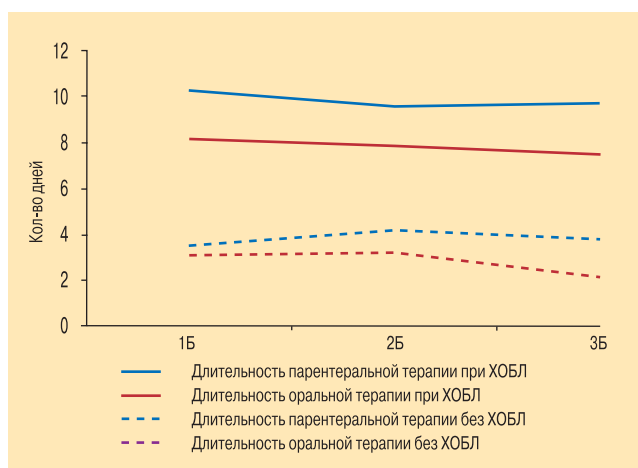


Рис. 3. Длительность ступенчатой терапии ВП

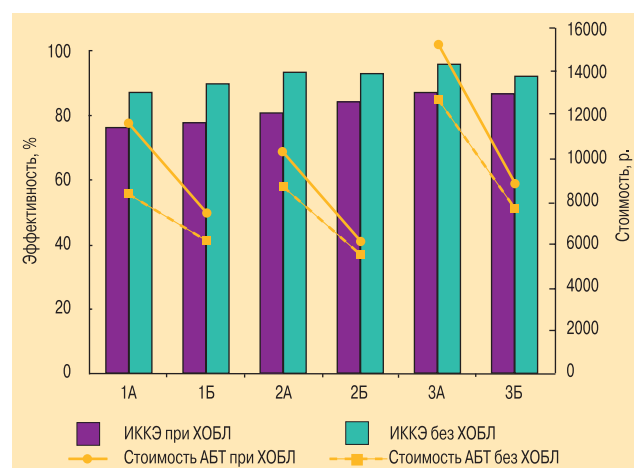


Рис. 4. Стоимость и эффективность АБТ ВП на фоне ХОБЛ

Таблица 4
Фармакоэкономический анализ лечения при ВП на фоне ХОБЛ

Подгруппа	Цефуроксим		Амоксициллин / клавулановая кислота		Левофлоксацин	
	1А	1Б	2А	2Б	3А	3Б
Стоимость АБТ при ХОБЛ, р.	11 608,94	7 460,60*	10 305,85	6 172,87*	15 353,2	8 827,71*
СЕА при ХОБЛ	153,84	96,41	128,34	73,50	177,78	96,51
СМА при ХОБЛ	Экономия при ступенчатой терапии – 4 148,34 р. (35,7 %)		Экономия при ступенчатой терапии – 4 132,98 р. (40,1 %)		Экономия при ступенчатой терапии – 6 525,48 р. (42,5 %)	

Примечание: * – в сравнении с парентеральной терапией $p < 0,001$.

(CEA = 73,5 р.). Применение комбинированной АБТ данным препаратом в сочетании с макролидами либо монотерапии левофлоксацином обеспечивает выраженный клинический эффект при ступенчатой терапии больных ВП с ХОБЛ.

Литература

1. *Janknegt R., Van der Meer J.* Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 1994; 33: 169–177.
2. *Jewesson P.* Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial step-down therapy. *Clin. Drug Invest.* 1996; 11 (2): 1–9.
3. *Чучалин А.Г.* (ред.). Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: ООО "М-Вести"; 2006.
4. *Чучалин А.Г.* (ред.). Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002.
5. *Ноников В.Е., Фоминых В.П., Латков О.Е. и др.* Внебольничные пневмонии тяжелого течения. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (5): 256–262.
6. *Дворецкий Л.И.* Внебольничные пневмонии у пожилых. Стратегия и тактика антибактериальной терапии. *Пульмонология* 2001; 4: 91–97.
7. *Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецок О.У.* Пневмония в домах престарелых: современный взгляд на проблему. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2007; 9 (1): 4–19.
8. *Moore P., Ortega J.P., Saldias F. et al.* Ambulatory management of community acquired pneumonia in the elderly. *Rev. Med. Chil.* 2006; 134 (12): 1568–1575.
9. *Омельяновский В.В., Белоусов Ю.Б., Попова Ю.Н.* Что такое фармакоэкономика. Методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение. *Инфекции и антимикробная терапия* 1999; 1 (3): 80–85.
10. *Розенсон О.Л., Страчунский Л.С.* Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии. *Рус. мед. журн.* 1998; 6 (4): 251–258.
11. *Зубков М.Н.* Современные аспекты этиологической диагностики и антимикробной терапии внебольничных пневмоний. *Фарматека* 2005; 19: 23–28.
12. *Козлов Р.С.* Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск; 2004.
13. *Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al.* Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 347–382.
14. *Woodhead M.* Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur. Respir. J.* 2002; 36: 20–27.
15. *File T.M., Garau J. et al.* Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1888–1901.
16. *Zhanet G.G., Fontaine S., Adam H. et al.* A review of new fluoroquinolones: focus on their use in respiratory tract infections. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5 (6): 437–465.
17. *Авдеев С.Н.* Лечение внебольничной пневмонии. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (2): 70–75.
18. *Ландышев Ю.С., Ленишин А.В.* Руководство по пульмонологии. Благовещенск: Зея; 2003.
19. *Ленкова Н.И., Евдокимова С.А., Демченкова Е.Ю.* Амоксицилин при лечении бронхолегочных инфекций. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (5): 264–272.
20. *Aoshima M.* Switch therapy for community acquired pneumonia. *Nippon Rinsho* 2007; 65 (2): 326–330.
21. *Benko R., Matuz M., Doro P. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 30 (2): 162–168.

Информация об авторах

Ландышев Юрий Сергеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Амурской государственной медицинской академии; тел.: (4162) 42-94-19

Бабич Марина Владимировна – к. м. н., начальник фармакологического отдела Амурской областной клинической больницы; тел.: (4162) 36-69-14; e-mail: marina-babich@yandex.ru

Поступила 27.01.10

© Ландышев Ю.С., Бабич М.В., 2010

УДК [616.24-002-06:616.24-036.12]-085.281