

УДК 616.24-002.363-08.12

Оптимизация лечения внебольничной пневмонии в стационаре с учетом модифицирующих факторов

О.В. Молчанова^{1,2}, С.Ш. Сулейманов¹, Г.Д. Репина³

¹ Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», Хабаровск, Россия

² Краевая клиническая больница № 1 им. С.И. Сергеева, Хабаровск, Россия

³ Управление здравоохранения администрации г. Хабаровска, Хабаровск, Россия

Выбор стартовой антибиотикотерапии надлежит проводить с учетом как данных по этиологии заболевания, антибиотикорезистентности основных возбудителей у различной категории больных, так и результатов клинико-экономического анализа. С позиций клинико-экономического анализа в стационаре при лечении внебольничной пневмонии у больных без факторов риска наиболее приемлема терапия аминопенициллинами, а у больных с факторами риска пре-

имущества имеет схема антибиотикотерапии, включающая β -лактамы (цефотаксим/цефтриаксон) в сочетании с макролидом (азитромицин). Предлагаемая терапия дает статистически значимо меньший процент неблагоприятно протекающих эпизодов пневмонии и снижает расходы на лечение.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, клинико-экономический анализ.

Optimizing the Management of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients on the Basis of Modifiable Factors

O.V. Molchanova^{1,2}, S.Sh. Suleymanov¹, G.D. Repina³

¹ Institute for Postgraduate Medical Education, Khabarovsk, Russia

² Regional Clinical Hospital № 1, Khabarovsk, Russia

³ Health Protection Agency of Khabarovsk's Administration, Khabarovsk, Russia

Choice of empiric therapy should be based on complex of data on etiology and local antimicrobial resistance trends as well as on clinical-economic analysis. According to our results, from the pharmacoeconomic point of view the most optimal agents for the treatment of community-acquired pneumonia in low-risk hospitalized patients are

aminopenicillins, in high-risk patients – combination of anti-pneumococcal β -lactam agent (preferably cefotaxime or ceftriaxone) with i.v. macrolide (e.g. azithromycin).

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, pharmacoeconomics.

Контактный адрес:

Ольга Викторовна Молчанова

Эл. почта: Moltchanova@rambler.ru

Несмотря на значительное число современных высокоэффективных антибактериальных средств и увеличение материальных затрат на лечение, повсеместно отмечается ухудшение исходов *внебольничной пневмонии* (ВП) [1]. В последние годы все большее внимание уделяется клинико-экономическим аспектам данной проблемы [2–4]. Однако клиническая эффективность *антибиотикотерапии* (АБТ) [5], а следовательно и материальные затраты могут быть предопределены спектром возбудителей заболевания у отдельной категории больных, а также локальной чувствительностью микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Клинико-экономический анализ схем АБТ, рекомендованных Российским респираторным обществом (2006 г.) [5], у различной категории больных представляется весьма интересным.

Цель настоящего исследования – оптимизация лечения в стационаре нетяжелой ВП у взрослых. В задачу исследования входило изучить этиологию заболевания, антибиотикорезистентность основных возбудителей, а также провести клинико-экономический анализ схем АБТ с учетом модифицирующих факторов пациентов.

Материал и методы исследования

Для изучения этиологии внебольничной пневмонии, а также антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у различной категории пациентов, были проанализированы результаты посевов мокроты на микрофлору и определения чувствительности к антибиотикам. Штаммы были получены от взрослых пациентов с внебольничной пневмонией, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Краевой клинической больницы № 1 им. С.И. Сергеева г. Хабаровска в 2003–2006 гг., из которых 97 больных были моложе 60 лет с нетяжелой пневмонией, протекающей без факторов риска, и 159 – на фоне модифицирующих факторов. 28,9% составляли женщины (средний возраст – $43,8 \pm 1,8$ лет) и 71,1% – мужчины ($48,09 \pm 3,02$ лет).

Критериями для установления диагноза пневмонии являлись: рентгенологически подтвержденная инфильтрация легочной ткани и наличие, по крайней мере, двух из перечисленных клинических/ лабораторных признаков: лихорадка, кашель с отделением мокроты, физические признаки пневмонической инфильтрации (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука, усиление бронхофонии/голосового дрожания), лейкоцитоз [5].

Модифицирующими факторами (МФ) считались: возраст 60 лет и старше и/или сопутствующая

патология (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, почечная недостаточность, наркомания, алкоголизм, иммунодефицит), т.е. по определению, *факторы риска* (ФР) неблагоприятного течения и прогноза заболевания [5].

Критериями тяжелого течения ВП были: тахипноэ >30 /мин, гипотензия (АД систолическое <90 мм рт.ст. и/или АД диастолическое <60 мм рт.ст.), внелегочные «отсевы» инфекции, мультилобарная инфильтрация, массивный плевральный выпот, деструкция легочной ткани, лейкопения ($<4 \times 10^6$ /л) или лейкоцитоз ($>20 \times 10^6$ /л) [5].

Мокроту получали при поступлении в стационар (в первые 6 часов); проводили оценку качества образца мокроты по соотношению полиморфноядерных лейкоцитов (≥ 25) и клеток плоского эпителия (≤ 10) в окрашенном по Граму мазке мокроты. Только образцы мокроты хорошего качества подвергались дальнейшему изучению, которое включало оценку преобладающего морфотипа бактерий в мазке и культуральное исследование (посев) мокроты [6, 7]. Бактериологическое исследование мокроты с полуколичественной оценкой выделенной микрофлоры позволило выявить диагностически значимые титры возбудителя ($\geq 10^6$ КОЕ/мл). Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили диско-диффузным методом [6, 7]. Бактериологическое исследование полученных материалов выполнено на базе лаборатории Краевой клинической больницы № 1 г. Хабаровска.

С целью оценки клинико-экономической эффективности стартовой АБТ ВП проведен анализ 112 случаев внебольничной пневмонии у пациентов до 60 лет без сопутствующих заболеваний, относящихся к категории влияющих на этиологию и прогноз пневмонии; 241 истории болезни пациентов с внебольничной пневмонией нетяжелого течения у больных 60 лет и старше и/или с факторами риска. Больные находились на стационарном лечении в Краевой клинической больнице № 1, муниципальных больницах г. Хабаровска № 3, 10, 11 в 2005–2006 гг.

Для оценки клинической эффективности стартовой антибиотикотерапии у различной категории больных проводилось сравнение доли (%) благоприятных исходов заболевания при различных схемах лечения. Под благоприятным исходом подразумевались все случаи течения ВП, за исключением осложненного, затяжного течения заболевания, исхода в фиброз, смерти больного. Для анализа выбраны те клинические наблюдения, когда смена антибиотиков не проводилась в течение всего курса

лечения. Лекарственные препараты вводились по схемам, рекомендованным при ВП соответственно тяжести течения заболевания [5, 8].

При проведении исследования использовали следующие виды экономического анализа: анализ эффективности затрат (CER), а также расчет показателя приращения эффективности затрат (CER_{incr}) [9, 10]:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef};$$

$$CER_{incr} = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2}, \text{ где}$$

DC – прямые затраты, IC – не прямые затраты, Ef – эффективность применения медицинской технологии.

CER_{incr} – показатель, демонстрирующий, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании иной технологии. Экономически более приемлемой является схема лечения с меньшим показателем.

Полная стоимость лечения больного в стационаре рассчитывалась с учетом референтных цен препаратов согласно списку приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [11], данным за 2006 год крупных поставщиков лекарственных средств (компания «Протек», табл. 1), а также нормативам Хабаровской краевой комиссии по тарификации медицинских услуг на 2006 г. [12]. Стоимость койко-дня пребывания больного в стационаре терапевтического профиля, исключая стоимость медикаментов, составляла – 452,4 рубля.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с использованием программы Access, с привлечением статистических функций Excel. Для абсолютных величин вычислялись среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка средней арифметической по каждой из сравниваемой групп с определением дос-

товерности различия по критерию Стьюдента. При сравнении относительных величин использовался метод непараметрического анализа с определением достоверности различий по угловому преобразованию Фишера [13].

Результаты исследования и их обсуждение

В каждой из выделенных групп основным возбудителем ВП был пневмококк (табл. 2), что согласуется с имеющимися данными [5, 14].

Важное значение имеет различие показателей выявления *Klebsiella pneumoniae* у разной категории больных. Так, достоверно чаще ($p < 0,01$) высевали из мокроты *K. pneumoniae* у больных с МФ при нетяжелом течении ВП (9,43%) по сравнению с пациентами моложе 60 лет без ФР (1,03%).

Согласно полученным данным, частота нечувствительных к пенициллину изолятов *S. pneumoniae* у больных без МФ составляла 1,2%, что позволяет широко рекомендовать пенициллины, в т.ч. аминокпенициллины, при ведении указанной категории больных ВП.

Дополнительный анализ чувствительности к пенициллинам изолятов пневмококка, полученных от больных с ФР, в том числе в анамнезе которых были повторные госпитализации, неоднократные курсы антибиотикотерапии, выявил достоверно ($p < 0,05$) более высокую резистентность (18,2%), нежели в первой группе.

При анализе клинической эффективности не выявлено статистически достоверных различий при сравнении частоты благоприятных исходов у больных нетяжелой ВП без МФ при лечении ампициллином в/м (93,33%), цефотаксимом (96,36%), цефтриаксоном (100%), ампициллином в сочетании с макролидами (100%), цефалоспорином 3-го поколения в комбинации с макролидами (100%) (табл. 3).

Согласно полученным данным (см. табл. 3), полная стоимость пребывания больного ВП без МФ в стационаре при различных схемах АБТ колебалась от 6167, 56 руб. при лечении ампицилли-

Таблица 1. Средняя стоимость препаратов (данные на 2006 г.)

Коммерческое наименование	МНН	Цена за ед. изм., руб.
Ампициллина натриевая соль 0,5 г № 1, пор.	Ампициллин	3,09
Цефотаксим 1 г № 1, пор. д/ин.	Цефотаксим	24,20
Цефтриаксон 1,0 г № 1, пор. д/ин.	Цефтриаксон	30,19
Хемомицин табл. 500 мг № 3	Азитромицин	193,20
Ровамицин табл. 3 млн. МЕ № 10	Спирамицин	276,35
Рокситромицин, табл. 150 мг, № 10	Рокситромицин	139,97

Таблица 2. Этиологическая структура внебольничной пневмонии у взрослых госпитализированных пациентов

Группа больных	Возбудитель	n	%
Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний (n=97)	<i>S. pneumoniae</i>	33	34,02
	<i>S. aureus</i>	1	1,03
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1,03
Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте 60 лет и старше и/или с ФР (n=159)	<i>S. pneumoniae</i>	47	29,56
	<i>S. aureus</i>	2	1,26
	<i>K. pneumoniae</i>	15	9,43
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0,63

Таблица 3. Результаты клинико-экономического анализа АБТ нетяжелой ВП у больных без модифицирующих факторов

Схема АБТ	n	Средний койко-день	Полная стоимость стационарного лечения больного, руб.	% благоприятных исходов	Коэффициент затраты/эффективность	Коэффициент эффективности приращения затрат
Ампициллин	28	14±0,78	6167,56±430,3	93,3	66,08	–
Цефтриаксон	7	13,43±1,21	6368,36±560,36	100	63,68	29,1
Цефотаксим	42	12,98±0,64	6888,97±289	96,36	71,49	164
Ампициллин + рокситромицин (табл.)	5	14,6±1,75	7015,15±1047,1	100	70,15	122,8
Ампициллин + спирамицин (табл.)	8	16±2,42	8033,04±832,16	100	80,33	270,4
Цефотаксим + азитромицин (табл.)	6	15,5±2,04	8704,8±1021,4	100	87,05	367,7
Цефотаксим + спирамицин (табл.)	8	15,13±1,47	8549,89±615,7	100	85,5	345,3
Цефотаксим + рокситромицин (табл.)	8	15,13±2,02	6834,99±991,22	100	68,35	96,7

ном до 8704,8 руб. при комбинированной АБТ (цефотаксим+азитромицин). При этом полная стоимость лечения пациента при терапии ампициллином (6167,56±430,3 руб.) или цефтриаксоном (6368,36±560,36 руб.) была достоверно меньше ($p<0,05$), чем при использовании схем цефотаксим+спирамицин (8549,89±615,7 руб.) или цефотаксим + азитромицин (8704,8±1021,4 руб.). При сопоставлении иных данных достоверных различий не выявлено.

Коэффициент эффективности затрат при использовании ампициллина составлял 66,08, цефтриаксона – 63,68, цефотаксима – 71,49; при использовании комбинированной АБТ: ампициллин+рокситромицин – 70,15; ампициллин+спирамицин – 80,33; цефотаксим+азитромицин – 87,05; цефотаксим+спирамицин – 85,5; цефотаксим+рокситромицин – 68,35.

С одной стороны, наименьший показатель, который указывает на преимущества препарата, отмечен для цефтриаксона. С другой – коэффициент эффективности приращения затрат, который рассчитывался по отношению к данным, полученным в ходе исследования, по ампициллину составлял для: цефтриаксона – 29,1; цефотаксима – 164; комбинаций ампициллин+рокситромицин – 122,8; ампициллин+спирамицин – 270,4; цефотаксим+азитромицин – 367,7; цефотаксим+спирамицин – 345,3; цефотаксим+рокситромицин – 96,73, что позволяет сделать вывод о более разумном применении именно ампициллина.

Анализ клинической эффективности схем АБТ внебольничной пневмонии у пациентов с МФ (табл. 4) выявил, что наилучшие исходы отмечены в группе пациентов, получавших цефотаксим (цефтриаксон) в/м в сочетании с пероральным приемом

Таблица 4. Результаты клинико-экономического анализа АБТ нетяжелой ВП у больных с модифицирующими факторами

Схема АБТ	n	Средний койко-день	Полная стоимость стационарного лечения больного, руб.	% благоприятных исходов	Коэффициент затраты/эффективность	Коэффициент эффективности приращения затрат
Пенициллин	13	19,2±2,18	8880,08±1103,16	44,4	200	–
Ампициллин	70	18,53±0,97	9139,36±462,26	50,9	179,56	39,89
Цефотаксим	94	16,95±0,8	9485,3±398,13	65,9	143,93	28,15
Цефтриаксон	17	16,65±1,26	7923,6±609,73	70,5	112,39	–36,65
Цефотаксим + спирамицин (табл.)	16	15,58±2,26	9312,86±1354,56	68,1	136,75	18,26
Цефотаксим + рокситромицин (табл.)	16	16,46±1,71	9082,55±856,04	75	121,1	6,62
Цефотаксим + азитромицин (табл.)	8	11,6±1,54	7414,7±719,78	100	74,15	–26,36
Цефтриаксон + азитромицин (табл.)	7	11,7±1,72	6255,43±802,56	100	62,55	–47,21

азитромицина (100%). Данные показатели достоверно выше ($p < 0,05$), чем удельный вес благоприятных исходов нетяжелых пневмоний у больных с факторами риска при лечении ампициллином (50,9%) или цефотаксимом в монотерапии (65,9%), а также при комбинации цефотаксим+спирамицин (68,1%) или цефотаксим+рокситромицин (75%).

Выявлены достоверные различия при сопоставлении показателей полной стоимости лечения больного в стационаре при использовании различных схем АБТ. Например:

- *цефтриаксон + азитромицин* (6255,43±802,56 руб.) и
 - цефотаксим (9485,3±398,13 руб.), $p < 0,01$;
 - цефотаксим + рокситромицин (9082,55±856,04 руб.), $p < 0,05$;
- *цефотаксим + азитромицин* (7414,7±719,78 руб.) и
 - ампициллин (9139,36±1205,32 руб.) $p < 0,01$;
 - цефотаксим (9485,3±398,13 руб.), $p < 0,01$;
 - цефотаксим + спирамицин (9312,86±1354,56 руб.), $p < 0,05$.

Таким образом, АБТ с использованием схемы «цефотаксим/цефтриаксон+азитромицин» с позиции оценки полной стоимости стационарного лечения нетяжелой ВП у больного с МФ более выгодна. Согласно рассчитанным коэффициентам «затраты/эффективность» следует выделить как наиболее экономически рациональные схемы – «цефотаксим+азитромицин» и «цефтриаксон+азитромицин» (см. табл. 4).

Коэффициент эффективности приращения затрат, который рассчитывался по отношению к показателям при лечении пенициллином составил по ампициллину – 39,89; по цефтриаксону – (–36,65); по цефотаксиму – 28,15; по схемам «цефотаксим+спирамицин» – 18,26; «цефотаксим+рокситромицин» – 6,62; «цефотаксим+азитромицин» – (–26,36), а для схемы «цефтриаксон+азитромицин» – (–47,21).

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует, что выбор стартовой АБТ надлежит проводить с учетом как данных по этиологии заболевания и антибиотикорезистентности основных возбудителей у различной категории больных, так и результатов клинико-экономического анализа.

В стационаре при нетяжелой ВП у больных 60 лет и старше или с сопутствующей патологией (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, почечная недостаточность, наркомания, алкоголизм, иммунодефицит) в качестве стартовой терапии наиболее целесообразна схема лечения «цефотаксим/цефтриаксон+азитромицин». Пациентам с нетяжелой ВП без указанных выше факторов рациональна монотерапия ампициллином. Предлагаемый подход позволит улучшить результаты терапии и существенно снизить затраты на лечение ВП в стационаре.

Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология 2004;1:7-34.
2. Зайцев А.А., Миронов М.Б. Фармакоэкономические аспекты лечения больных внебольничной пневмонией средней степени тяжести в стационаре. Российские медицинские вести 2004; 3:46-49.
3. Мухина М.А., Ефременкова О.В., Соколов А.В., Тищенко И.Ф., Белоусов Ю.Б. Пути оптимизации стоимости лечения нетяжелой внебольничной пневмонии в стационаре. Качественная клиническая практика 2005; 1:10-16.
4. Brown R.B., Iannini P., Gross P., Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. Chest 2003; 123:1503-11.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва: М-Вести; 2006.
6. Современные методы клинической микробиологии. - Смоленск: МАКМАХ; 2003.
7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). Клинико-микробиол и антимикроб химиотер 2004; 6(4):306-59.
8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
9. Клинико-экономический анализ. Под редакцией Воробьева П.А. Москва: Ньюдиамед, 2004.
10. Приказ № 163 от 27 мая 2002 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».
11. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 28 апреля 2006 г. № 1014-Пр/06.
12. Нормативные документы Хабаровской краевой комиссии по тарификации медицинских услуг на 2006 г. Хабаровск: Правительство Хабаровского края; 2006.
13. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Москва; 1978.
14. Almirall J., Boixeda R., Bolibar I., Bassa J., Saucá G., Vidal J., Serra-Prat M., Balanzó X. for the GEMPAC Study Group. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: A population-based study. Respir Med 2007; 101(10):2168-75.