

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ
ОПТИМАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ
КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Актуальность. Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени являются одной из наиболее актуальных проблем в педиатрии. В Республике Беларусь только за 2011 год было зарегистрировано 9534 случая заболевания ОКИ среди детей до 17 лет. Лечение ОКИ у детей должно быть комплексным, этапным и индивидуальным. Оно включает этиотропную (чаще антибактериальные препараты), патогенетическую и симптоматическую терапию. Целесообразность антибактериальной терапии при ОКИ зависит от возбудителя и типа диареи. Если при «водянистых» ОКИ в большинстве случаев антибактериальная терапия не показана, то при «инвазивных» ОКИ она часто является решающим методом лечения [1]. Поэтому выбор антибактериальной терапии (АБТ) в условиях ограниченного бюджета учреждения здравоохранения и увеличения антибиотикорезистентности основных возбудителей ОКИ также является актуальной проблемой.

Цель. Оптимизация выбора эмпирической АБТ при лечении ОКИ у детей.

Материалы и методы исследования. Проанализировано 57 историй болезни детей с клинической картиной «инвазивной» ОКИ и 51 история болезни детей с клинической картиной «водянистой» ОКИ, поступивших в ГДИКБ г. Минска в 2011 году. Все дети с клинической картиной инвазивной ОКИ, в зависимости от назначенного антибиотика, были разделены на две группы: 1-я группа (28 человек) – дети, получавшие в качестве этиотропной терапии цефтриаксон; 2-я группа (29 человек) – дети, получавшие амикацин. Группы сопоставимы по полу, возрасту, клинической картине и тяжести заболевания. Для подтверждения инвазивного механизма ОКИ, как преимущественного фактора патогенеза бактериальной этиологии, осуществлялась оценка основных клинических симптомов, проводился анализ ОАК, расчет лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ), лимфоцитарного индекса (ЛИ) [2]. С целью определения этиологического фактора и длительности бактериовыделения проводилось бактериологическое исследование кала трёхкратно через сутки с определением чувствительности выделенного патогена к антимикробным препаратам. При отрицательных результатах проводилась РПГА с сальмонеллёзным, дизентерийным и иерсинеозным диагностикумами. Также в рамках исследования проведён микробиологический мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей ОКИ к различным антибактериальным препаратам за 1998-2002 гг. и 2006-2011 гг. Осуществлён фармакоэкономический и фармакоэпидемиологический анализ применения цефалоспоринов и аминогликозидов в лечении ОКИ у детей методом анализа «затраты–эффективность». Результаты обработаны при

помощи программ «Лейкоцитарные индексы» (MakRaf Corp. 2008), «Excel» (Microsoft Corp., 2007). За уровень статистически значимой величины принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке клинической картины у детей с инвазивными диареями отмечены преобладающие явления токсикоза, жидкий или кашицеобразный стул с патологическими примесями (кровь, слизь, зелень). У детей с водянистыми диареями преобладали явления эксикоза, отмечался обильный водянистый многократный иногда пенистый стул без патологических примесей. При оценке показателей ОАК у больных с инвазивными диареями в 61% отмечался лейкоцитоз, который имел более высокие значения при поступлении по сравнению с уровнем лейкоцитов у больных с водянистым характером диареи. Однако у 35% детей с водянистой диареей отмечался лейкоцитоз свыше $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$, что затрудняло принятие решения о необходимости назначения антибактериальной терапии. Поэтому до получения результатов бактериологических посевов для дополнительной дифференциальной диагностики инвазивного и водянистого типов диареи была проведена оценка лейкоцитарных индексов: ЛИИ и ЛИ. Если при поступлении индексы не имели достоверных различий, то на 2-3 день госпитализации: у пациентов с инвазивными диареями ЛИИ был достоверно выше, а ЛИ достоверно ниже по сравнению с соответствующими индексами пациентов с водянистыми диареями, что связано с более высоким уровнем эндогенной интоксикации и с более выраженной реакцией неспецифического воспаления у детей с инвазивными диареями. У пациентов с инвазивной диареей в качестве возбудителей кишечных инфекций в 45% случаев были выявлены сальмонеллы (ещё 4% при помощи РПГА), в 12% - стафилококки, в 39 % случаев этиология не была установлена. Анализ антибиотикочувствительности сальмонелл показал тенденцию устойчивого снижения чувствительности у обоих серотипов к ампициллину, налидиксовой кислоте и цефалоспорином II-III поколения, в т.ч. к цефтриаксону. В то же время было установлено, что чувствительность обоих серотипов к аминогликозидам (в частности к амикацину) высока и остаётся примерно на одном уровне. Поэтому перед нами встала задача, учитывая снижение чувствительности возбудителей ОКИ к цефалоспорином III поколения, выбрать антибактериальный препарат для эмпирической терапии, обладающий приемлемой эффективностью и наименьшей стоимостью. Для этих целей проведён фармакоэкономический анализ применения цефтриаксона и амикацина, как наиболее часто используемых в лечении ОКИ у детей. Анализ проводился методом «затраты–эффективность» с помощью расчётов по формуле 1,

$$CEA = (DC + IC) / Ef \quad (1),$$

где CEA – соотношение «затраты–эффективность»,

ДС – прямые затраты (стоимость антибактериального препарата),

ИС – непрямыe затраты (стоимость шприцов, катетеров, лидокаина, воды для инъекций),

Ef – эффективность лечения [3].

Эффективность антибактериальных препаратов оценивали по количеству проведённых пациентами койко-дней, длительности интоксикации, а также по динамике клинических симптомов, характеризующих кишечную дисфункцию: длительность диареи, срок исчезновения патологических примесей (слизь, кровь). Данные представленные в таблице 1 свидетельствуют об относительно равной эффективности применения амикацина и цефтриаксона в лечении симптомов ОКИ.

Таблица 1 - Сравнительная оценка эффективности антибактериальных препаратов при лечении ОКИ у пациентов из 1-й и 2-й групп

Критерий, сут [M ± S]	1 группа	2 группа	Значение p
Количество койко-дней	6,04 ±2,43	6,13 ±1,92	p > 0,05
Длительность интоксикации	1,37 ±0,91	1,52 ±1,47	p > 0,05
Длительность диареи	6,07 ±2,06*	5,48 ±2,28*	p < 0,05
Исчезновение слизи из стула	3,76 ±1,80	3,58 ±1,38	p > 0,05
Исчезновение крови из стула	3,11 ±1,79	3,43 ±1,40	p > 0,05
Лихорадка в стационаре	1,85 ±0,97	1,70 ±1,27	p > 0,05

* - различия достоверны: p < 0,05; M – среднее арифметическое; S - стандартное отклонение

Однако наиболее достоверно различающимся показателем эффективности выбранных препаратов явилась длительность диареи. Сравнительная оценка длительности диареи осуществлялась двумя способами: сравнение средних значений длительности диареи у детей из 1-й и 2-й групп и сравнение частоты клинической нормализации стула до 6 суток от начала лечения диареи у пациентов из 1-й и 2-й групп [4]. Средняя длительность диареи у детей, получавших цефтриаксон, достоверно превышала аналогичные показатели у детей, получавших амикацин. Поэтому если принять эффективность действия амикацина за 100% , то эффективность нормализации стула при применении цефтриаксона составит лишь 90 % от эффективности применения амикацина. Клиническая нормализация стула до 6 суток от начала лечения диареи отмечалась у 61% пациентов, получавших амикацин, и менее чем у половины пациентов, получавших цефтриаксон (48%). На следующих этапах анализа мы рассчитывали среднюю стоимость лечения одного пациента цефтриаксоном и амикацином. Было установлено, что как прямые, так и не прямые затраты на лечение одного пациента цефтриаксоном превысили затраты на курс лечения амикацином и составили в общем 18963 бел. руб. против 15324 бел. руб. при лечении амикацином. При использовании в качестве критерия средней длительности диареи соотношение «затраты–эффективность» на одного пациента при лечении цефтриаксоном в 1,4 раза превышало данное соотношение при лечении амикацином и составляло соответственно 21070 бел.руб. против 15324 бел. руб. соответственно. При использовании в качестве критерия клинической нормализации стула до 6 суток соотношение «затраты–эффективность» на одного пациента при лечении цефтриаксоном в 1,6 раза превышало данное соотношение при лечении амикацином и составляло

соответственно 39506 бел.руб. против 25121 бел. руб. соответственно. Таким образом, в соответствии с проведённой оценкой полученных соотношений «затраты–эффективность» по двум критериям, средняя стоимость курса лечения одного пациента цефтриаксоном в 1,5 раза превысила среднюю стоимость курсовой терапии амикацином. За время лечения побочных эффектов от применения АБТ ни у одного пациента зарегистрировано не было.

Выводы:

1. Для улучшения дифференциальной диагностики между ОКИ вирусной и бактериальной природы и для оптимизации выбора эмпирической терапии возможно использовать лейкоцитарные индексы, которые имеют достоверные различия (более высокие значения ЛИИ и более низкие ЛИ) у детей с бактериальными гастроэнтеритами, по сравнению с лейкоцитарными индексами у детей с гастроэнтеритами вирусной этиологии.

2. Отмечена тенденция к снижению антибиотикочувствительности сальмонелл к цефтриаксону в 2006-2011 гг. по сравнению с 1998-2002 гг., что объясняется его преимущественным использованием в качестве антибиотикотерапии ОКИ в течение последних лет.

3. Установлено, что лечение амикацином больных с «инвазивными» ОКИ с позиций фармакоэкономического анализа, то есть с учетом приемлемой эффективности и меньшей стоимости, представляется наиболее предпочтительным по сравнению с применением цефтриаксона.

Литературные источники:

1. Геппе, Н. А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей / Н. А. Геппе, А. В. Горелов, И. А. Дронов // Медицинский совет. - 2011. – №5. – С. 22-26.
2. Корюкина, И. П. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: методические рекомендации / И. П. Корюкина [и др.] / ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия Росздрава". – Пермь, 2005. – 37 с.
3. Мэлоун, Д. Основы практической фармакоэкономики / Д. Мэлоун, С. А. Голубев. – Минск : УП "Минск- типроект", 2004. – 236 с.
4. Бекетов, А. С. Применение анализа «затраты-эффективность» для выбора препаратов из группы аналогов / А. С. Бекетов // Качественная клиническая практика. - 2002. – № 2. – С. 12-20.

O. Yu. Mlyavaya

A PHARMACOECONOMIC APPROACH TO THE SELECTION OF BEST ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN

Belarusian State Medical University, Minsk

Summary

The selection of antibacterial therapy under conditions of limited budgetary financing of health care and an increase in antibiotic resistance in major pathogens causing acute intestinal infections is an urgent problem. In this paper an attempt is made to compare the efficiency and cost of the use of amikacin and ceftriaxone as a causal treatment of intestinal infections. The data obtained have clinical and economic value and are available for use in medical practice.