

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИИ

МИЛЫЙ М.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»;*

кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК

Резюме. Настоящее исследование имело целью изучить характер антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и его динамические изменения в 2000 – 2007 годах, возможности для сокращения затрат на лечение. На основании анализа двух последовательных когорт пациентов (548 и 175 человек) установлено значительное увеличение частоты использования стартовых режимов антибиотикотерапии, соответствующих клиническим рекомендациям. Произошло это за счет увеличения частоты назначения комбинации β -лактамов с антибиотиками активными против внутриклеточных патогенов, при сокращении использования комбинации β -лактамов и аминогликозидов. Сохраняется практика необоснованного пролонгирования терапии в среднем на 2-3 дня. С использованием различных критериев стабилизации состояния пациента большая часть антимикробных средств может назначать внутрь, в то время как их доля увеличилась до четверти. При условии эмпирического выбора антибиотиков, соответствующего ведущим клиническим рекомендациям, использования ступенчатой терапии и ее рациональной длительности потенциальная стоимость терапии может быть достоверно меньше реальной. Внедрение локальных стандартизованных протоколов терапии пневмонии способно существенно снизить стоимость терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; антимикробная терапия; эмпирический выбор; фармакоэпидемиология; экономика; затратная эффективность

Abstract. Current study aimed to evaluate character of pneumonia antimicrobial therapy, its dynamic changes during the period 2000 – 2007, and possibility for cost-saving. On the basis of the analysis of two consecutive cohorts (548 and 175 patients) marked increase in use of starting antibiotic regimens correspondent to guidelines was established. It happens due to rise in frequency of administration of β -lactames plus agent effective against intracellular pathogens combination with concomitant decrease in utilization of β -lactames – aminoglycosides combination. Practice of unjustified therapy prolongation on 2-3 days in average remains. With different criteria for patients' stabilization more than half of antimicrobials could be administered orally, while their proportion has risen only to one quarter. With condition of empiric antimicrobials choice correspondent to

recognized guidelines, use of switch-therapy, and its rational duration potential cost could be significantly lower than real one. Introduction of local standardized therapy protocols could meaningfully decrease therapy cost.

Key words: *community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, empiric choice, pharmacoepidemiology, economics, cost-effectiveness*

Адрес: 210009, Витебск, ул. Чапаева 16-96,
тел.: 247289; 5978001. - Милый М.Н.

Пневмония на сегодняшний день остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, сопровождающимся и высокой летальностью, и значительными финансовыми расходами на оказание помощи [1]. Как известно, в Республике Беларусь все случаи внебольничной пневмонии (ВП) подлежат обязательной госпитализации, в виду чего относительный вес финансовых затрат на лечение пневмонии потенциально несоизмеримо больше чем в западных странах. Это подчеркивает актуальность принятия определенных подходов к экономической оптимизации ведения пациентов с ВП. Ряд компонентов оказания медицинской помощи идентифицированы как важные точки для повышения экономической эффективности лечения пневмоний: адекватная селекция пациентов низкого риска для лечения в амбулаторных условиях, рациональный эмпирический выбор антибактериальной терапии, смена с парентерального на пероральное назначение антибактериальных средств и ранняя выписка больного по мере стабилизации состояния [2]. Эти ключевые точки как правило оговариваются клиническими рекомендациями национальных и международных научных организаций, которые на протяжении последних десятилетий стали популярным управленческим инструментом для внедрения затратно-эффективных стратегий в повседневную клиническую практику [3-5]. В то же время, действующие протоколы диагностики и лечения пневмонии Министерства Здравоохранения Республики Беларусь не оговаривают напрямую применение ступенчатой схемы антимикробной терапии и возможности ранней выписки больного, используют очень упрощенную схему стратификации пациентов при выборе эмпирической антибактериальной терапии. При этом, собственный материал [6] и данные проведенного в аналогичные сроки многоцентрового исследования в Российской Федерации [7] демонстрируют наличие существенного потенциала для экономической оптимизации антимикробной терапии ВП за счет изменения вышеупомянутых параметров оказания помощи.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования было изучение временной динамики антибактериальной терапии в 2000-2001 и 2006-2007 годах и возможностей оптимизации терапии посредством следующих мероприятий:

- соответствие назначаемой стартовой антибактериальной терапии современным клиническим рекомендациям;
- применение ступенчатой схемы терапии;
- своевременное прекращение антибактериальной терапии.

Методы

Данная работа является ретроспективным обсервационным когортным исследованием. Материал для исследования – все пациенты с основным клиническим диагнозом «внебольничная пневмония», выписанные из отделения неотложной терапии Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи в период с 1-го сентября 2000 года по 31-е августа 2001 года (548 случаев), а так же в январе, июне и декабре 2006 года, июне 2007 года (175 случаев). Из историй болезни пациентов была выкопирована необходимая информация для стратификации пациентов по клиническим категориям, информация о проводимой антибактериальной терапии, информация для оценки эффективности, неэффективности и исходах терапии.

Дозы антибиотиков были конвертированы в «Установленные Дневные Дозы» («Defined Daily Doses») (DDD) на основании анатомо-терапевтическо-химической классификации 2002 года [8]. За цены на антибактериальные средства, шприцы и системы для внутривенных инфузий были взяты средние цены мелкооптового рынка по данным бюллетеня информационной службы «Фармасервис» «Экспресс-информация и анализ рынка» от 30 марта 2001 года. Были рассчитаны индивидуальная и средняя стоимость антибактериальной терапии на день и на курс лечения в 2000-2001 годах. В целях оценки возможности сокращения затрат для пациентов без повторных эпизодов лихорадки или лейкоцитоза (324 человека в 2000-2001 годах и 92 человека в 2006-2007 годах) были построены две модели минимизации стоимости. В «консервативной модели» за момент возможного перехода с парентерального назначения антибиотиков на пероральный был взят первый день нормализации общего количества лейкоцитов крови, лейкоцитарной формулы, температуры тела. В «либеральной модели» первый день нормализации температуры был взят за момент смены с парентерального на пероральный прием антибиотиков. Для обеих моделей за адекватный момент для прекращения антибактериальной терапии было принято первое по срокам наступления из возможных событий – три дня после нормализации лейкоцитов крови и температуры (но не ранее 7 дней для нетяжелой пневмонии и 14 дней для тяжелой пневмонии), либо реально имевшее место прекращение антибактериальной терапии. Для обеих моделей была взята дневная стоимость наиболее дешевых парентеральных, частично или полностью пероральных режимов антибактериальной терапии, предусмотренных клиническими рекомендациями Американского Торакального Общества (АТО) [5], Британского Торакального Общества (БТО)

[3] и Европейского Респираторного Общества (ЕРО) [4] для соответствующих клинических категорий пациентов.

Статистические анализы произведены с использованием программного пакета SPSS 10.0. Для описательной статистики использованы среднее арифметическое (стандартное отклонение) либо медиана (межквартильный интервал). Реальная и смоделированная длительность и стоимость терапии сравнивались при помощи теста Вилкоксона для двух зависимых выборок. За статистически достоверные принимались тесты с вероятностью ошибки первого типа менее 0,05.

Результаты

Медиана длительности антимикробной терапии составила в 200-2001 годах 12 (9-15), а в 2006-2007 – 10 (8-13) дней. Среднее количество использованных у одного пациента антимикробных препаратов было $2,6 \pm 1,4$ в 200-2001 годах и $3,06 \pm 1,19$ в 2006-2007 годах. Среднее количество DDD на курс лечения составило в 2000-2001 годах 22 (14,00-31,97), а в 2006-2007 годах 23,2 (17,2 – 30,8). Общая интенсивность утилизации антибиотиков составила 183,02 DDD на 100 койко-дней в первый временной период и 227,24 в последующем.

Произошло значительное увеличение частоты соответствия эмпирического выбора антибактериальной терапии современным международным клиническим рекомендациям (диаграмма 1).

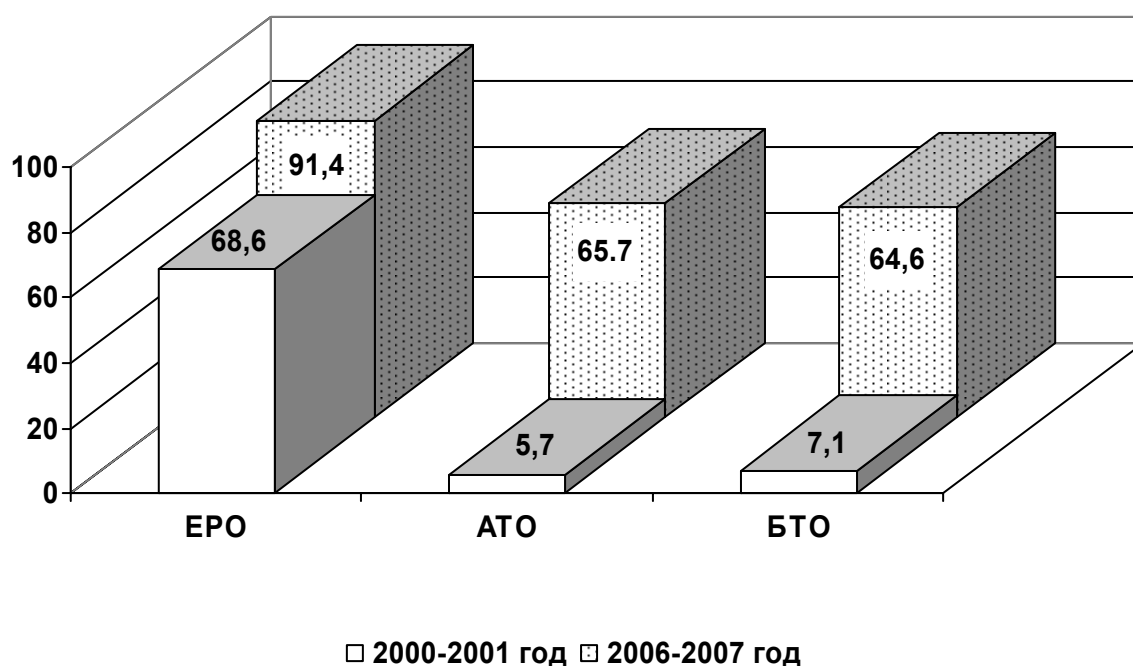


Диаграмма 1. Частота соответствия эмпирической терапии клиническим рекомендациям (%).

Примечание: ЕРО – Европейское Респираторное Общество; АТО – Американское Торакальное Общество; БТО – Британское Торакальное Общество

При этом антибактериальная терапия в 2006-2007 годах в 39,4% случаев соответствовала действующим протоколам Министерства Здравоохранения Республики Беларусь. Произошло это главным образом за счет увеличения частоты использования комбинированной терапии, включающей β -лактам и антибиотик активные против внутриклеточных патогенов (69,1% против 16,2%) при одновременном сокращения частоты назначения монотерапии β -лактами (17,7% против 42%) и комбинации β -лактамом с аминогликозидами (1,2% против 24,3%). Среди наиболее часто назначавшихся антибактериальных средств в динамике произошло значительное снижение интенсивности использования пенициллинов, гентамицина, линкомицина при увеличении частоты назначения цефалоспоринов, амикацина, азитромицина, ципрофлоксацина (диаграмма 2).

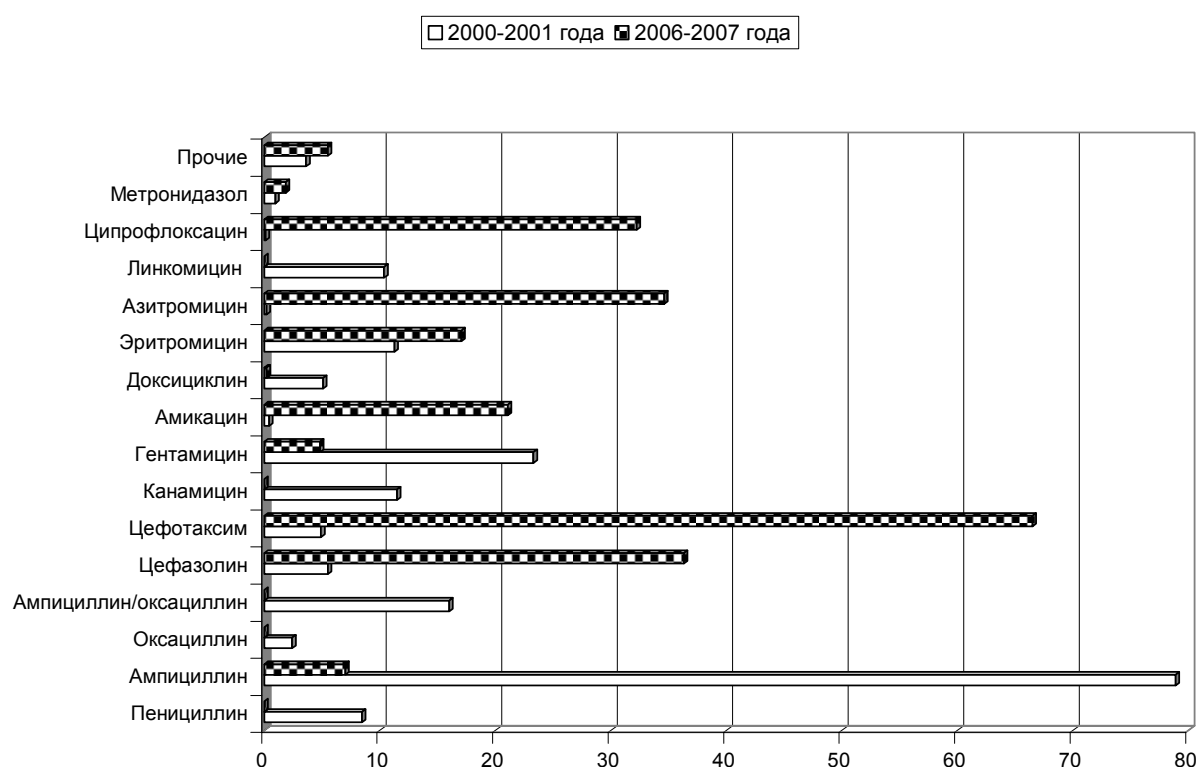


Диаграмма 2. Интенсивность использования отдельных антибиотиков в DDD / 100 койко-дней.

Медиана курсовой стоимости антимикробной терапии по всем пациентам составила 16342,0 (10399,5-24855,9) рублей. Смоделированная медиана обоснованной длительности антибактериальной терапии была достоверно меньше реальной в оба временных периода (в 2000-2001 годах 8 (7-12) против 11 (8-13) дней, $p < 0,001$; в 2006-2007 годах 7(7-7) против 9,5 (8-11) дней, $p < 10^{-6}$). В соответствии с обеими моделями в оба временных периода большая часть антибактериальных препаратов могла назначаться внутрь (таблица 1).

Таблица 1

Рациональная длительность, возможные дни перехода и продолжительность пероральной терапии (медиана и квартили)

		2000-2001 годы	2006-2007 годы
Рациональная длительность в днях		8(7-12)	7(7-7)
Консервативная модель	День перехода на прием внутрь	7 (2-12)	2 (1-3)
	Длительность пероральной терапии в днях	2 (0-4)	5 (4-6)
Либеральная модель	День перехода на прием внутрь	1 (1-4)	1 (1-2)
	Длительность пероральной терапии в днях	6 (5-9)	6 (5-6)

В реальности доля назначенных пероральных антибактериальных средств составила 4,67% в 2000-2001 годах и 26,89% в 2006-2007 годах.

С использованием «консервативной» модели минимизированная стоимость терапии в соответствии с клиническими рекомендациями АТО и БТО оказалась выше реальной, а для ЕРО – меньше. В соответствии с «либеральной» моделью стоимость терапии по клиническим рекомендациям АТО и ЕРО была ниже реальной, а смоделированная стоимость для терапии в соответствии с рекомендациями БТО и реальная стоимость достоверно не различались (таблица 2).

Таблица 2

Реальная и смоделированная курсовая стоимость антибактериальной терапии

Клинические рекомендации	Средняя курсовая стоимость для консервативной модели (в рублях)	Средняя курсовая стоимость для либеральной модели (в рублях)
АТО	19 795* (9 587-30 780)	10 808* (7 800 – 17 656)
БТО	31 683* (13 597-48 672)	15 026 (10 638 – 25 996)
ЕРО	8 224* (5 576-12 336)	7 224* (5 252 – 10 180)

* - $p < 0,05$ против реальной стоимости.

Обсуждение

Из особенностей антибактериальной терапии следует отметить имевшее место первоначально очень частое использование аминогликозидных антибиотиков в составе стартовой терапии, что не оправдано из-за природной резистентности такого частого возбудителя как *Streptococcus pneumoniae*. В этой связи следует расценивать как положительный факт увеличения использования азитромицина, в том числе в комбинации с β -лактамами. Произошедшее почти тотальное замещение пенициллинов цефалоспоридами также нельзя считать рациональным в виду отсутствия значимой частоты резистентности пневмококка к пенициллину в Республике Беларусь и риска участия грамм-отрицательной микрофлоры у значительной части пациентов. Подобный недифференцированный выбор β -лактамов существенно увеличивает конечную стоимость лечения. Отдельный негативный фактор - драматическое увеличение частоты использования ципрофлоксацина. В большинстве случаев ВП он может быть с успехом заменен современными макролидами. В то же время столь широкое его использование в перспективе чревато как ростом частоты резистентности среди грамм-отрицательной микрофлоры, более актуальной для инфекций других локализаций, так и среди пневмококка.

В динамике отмечается значительное увеличение частоты соответствия эмпирического выбора антибактериальной терапии референсным клиническим рекомендациям. Имеется ряд исследований установивших положительное влияние подобного эмпирического выбора антибиотиков на стоимость лечения пневмонии. В многоцентровом проспективном когортном исследовании продемонстрировано, что выбор терапии в соответствии рекомендациями АТО 1993 года сопровождался меньшей конечной стоимостью антибактериальной терапии при одинаковых клинических исходах среди пациентов моложе 60 лет и без сопутствующей патологии [9]. Менее масштабное проспективное когортное исследование, включавшее 271 пациента с ВП, также продемонстрировало затратную эффективность антибиотикотерапии соответствующей клиническим рекомендациям в условиях здравоохранения Испании [10]. В дополнение, в нескольких ретроспективных исследованиях доказано влияние выбора антибиотика в соответствии с рекомендациями на сокращение длительности госпитализации [11, 12].

При использовании в качестве критерия стабилизации клинического состояния и возможности перевода на пероральный прием антибиотиков нормализацию лейкоцитарной картины крови и температуры, в оба временных периода значительная часть антибиотиков могла быть назначена перорально. Также антибактериальная терапия устойчиво необоснованно пролонгируется в среднем на 2-3 дня. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что в настоящее время имеется масса исследований о безопасности ступенчатой антибактериальной терапии пневмонии. Наиболее веским аргументом в данном случае являются результаты мета-анализа шести рандомизированных

контролируемых исследований, включавших суммарно более 1000 пациентов [13]. В результате применения данной тактики было достигнуто снижение длительности госпитализации в сравнении с контролем на 3,04 дня (95% доверительный интервал 4,90-1,19 дней). При этом не было достоверных различий в клинических исходах между группами.

Эффективность ступенчатой терапии и ранней выписки для экономии ресурсов была наиболее масштабно изучена в упомянутом исследовании CAPITOL [14]. В данном исследовании использовались следующие критерии возможности перехода на пероральный прием антибиотика: способность к приему лекарственных средств внутрь, отрицательный результат посева крови на стерильность, температура $\leq 38^{\circ}\text{C}$, частота дыхания < 24 в минуту, частота пульса < 100 в минуту на протяжении последних 16 часов. Дополнительными критериями для выписки из стационара служили число лейкоцитов $\leq 12 \times 10^9 / \text{л}$, сатурация крови кислородом при дыхании комнатным воздухом $> 90\%$ и стабильное течение сопутствующей патологии. В итоге, следование таким довольно либеральным критериям сопровождалось достоверным уменьшением длительности госпитализации и использования ресурсов без ухудшения клинических исходов.

За исключением случаев с определенными редкими возбудителями при нетяжелой пневмонии достаточная длительность антибактериальной терапии составляет 7 дней [15]. Таким образом, данные два параметра терапии до сих пор представляют значимый ресурс в белорусских условиях для экономии ресурсов при лечении ВП.

Сравнительный анализ реальной стоимости антибактериальной терапии и таковой, предусматриваемой тремя выбранными клиническими рекомендациями, демонстрирует, что при варианте «либеральной модели» реальная стоимость антибактериальной терапии достоверно выше чем возможная курсовая стоимость лечения в соответствии с рекомендациями ЕРО, АТО, и не меньше для рекомендаций БТО. Это позволяет сделать вывод о достаточности финансовых ресурсов для проведения антибактериальной терапии адекватной международным клиническим рекомендациям при соблюдении таких условий как ступенчатая терапия и обоснованная длительность лечения.

Заключение

Таким образом, данные исследования позволяют сделать ряд выводов.

1. Антимикробная терапия ВП носит излишне интенсивный характер в плане необоснованной длительности лечения, использования преимущественно парентеральных форм.
2. Эмпирический выбор антибактериальной терапии претерпел существенные положительные изменения в плане соответствия современным клиническим рекомендациям.
3. Внедрение локальных стандартизованных клинических рекомендаций, регламентирующих адекватный эмпирический выбор,

ступенчатую терапию и ее продолжительность, способно привести к уменьшению стоимости лечения.

Литература

1. Guest, J.F. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK / J. F. Guest, A. Morris // *Eur Respir J.* – 1998. – Vol. 10. – P. 1530-1534.
2. The cost of treating community-acquired pneumonia / M. S. Niederman [et al.] // *Clin Ther.* – 1998. – Vol. 20. – P. 820-837.
3. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults - 2004 update: BTS Pneumonia Guidelines Committee, 2004. – Mode of access: <http://www.brit-thoracic.org>. – Date of access: 05.01.2005
4. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study on Community-acquired Pneumonia Committee// *Eur Respir J.* – 1998. – Vol. 11. – P. 986-991.
5. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1730-1754.
6. Возможности экономической оптимизации эмпирической антибиотикотерапии внегоспитальной пневмонии / М. Н. Милый [и др.] // *Рецепт.* – 2005. – № 5. – С. 88-95.
7. Рачина, С. А. Фармакоэпидемиология антиинфекционных химиопрепаратов / С. А. Рачина, С. Н. Козлов, И. Н. Андреева // *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. – Смоленск, 2007. – С. 47-55.
8. About the ATC/DDD system. 2002 ed: Oslo: World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – Mode of access: <http://www.whocc.no>. – Date of access: 15.02.2002.
9. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia / P. P. Gleason [et al.] // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278. – P. 3292-3299.
10. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia / R. Mendez [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007 – Vol. 29. – P. 751-756.
11. Malone, D. C. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia / D. C. Malone, H. M. Shaban // *Ann. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 35. – P. 1180-1185.
12. Battleman, D. S. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia / D. S. Battleman, M. Callahan, H. T. Thaler // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 682-688.
13. Marras, T. K. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis / T. K. Marras, C. Nopmaneejumrulers, C. K. Chan // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116. – P. 385-393.

14. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia / T. J. Marrie [et al.] // JAMA. – 2000. – 283. – P. 749-754.

15. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study / R. E. Siegel [et al.] // Am. J. Ther. – 1999. – Vol. 6. – P. 217-222.