

ных нормобластов больше (в 1,3 раза, в 2,9 и в 6 раз, соответственно, $p < 0,05$, рис. 1). ИП в 2,4 раза более высок ($p < 0,05$) и лишь на 31% ниже, чем у интактных животных. ИС выше в 1,5 раза, чем у животных с ФГ-интоксикацией, не получавших АГ ($p < 0,05$). Депо зрелых эритроцитов увеличивается в 1,5 раза ($p < 0,05$) и становится больше, чем у интактных животных. Таким образом, при 5-кратном введении АГ через 3 суток после пика гемолитической анемии эритроидный росток остается активным и пополняет резерв эритроцитов путем гомобластического эритропоэза.

К 5 суткам интоксикации в периферической крови количество эритроцитов увеличивается, концентрация гемоглобина приближается к нормальной, а количество ретикулоцитов и ОРЭ остаются высокими. В селезенке структура красной пульпы нормализуется, но активность макрофагов в ней остается высокой, а количество гемосидерина увеличивается в 1,7 раза ($p < 0,05$). В ККМ вновь уменьшается количество бластных форм клеток, при этом значения индексов пролиферации и созревания остаются высокими. Депо зрелых эритроцитов в 1,3 раза превышает этот показатель у интактных животных ($p < 0,05$).

Через 15 суток в периферической крови происходит полная нормализация концентрации гемоглобина, числа эритроцитов и ретикулоцитов при сохранении высоких значений ОРЭ. В красной пульпе селезенки уменьшается на 40% концентрация эритроцитов ($p < 0,05$). Активность макрофагов и количество гемосидерина в них сохраняются высокими. В ККМ активность эритропоэза не снижается. Вероятно, поэтому уменьшается количество бластных форм эритрона, но резерв зрелых эритроцитов сохраняется высоким.

Таким образом, в условиях 5-кратного введения АГ при ФГ-интоксикации все проявления гемолитической анемии существенно уменьшаются. Пик анемии, наступающий через 5 суток после введения ФГ, был выражен значительно меньше, преимущественно, за счет выброса из красного костного мозга ретикулоцитов и сохранения в пределах нормы ОРЭ. По-видимому, АГ обладает способностью укреплять мембраны эритроцитов и повышать их осмотическую резистентность. Уже через сутки после пика анемии резерв зрелых эритроцитов в ККМ полностью восстанавливался, а через 3 суток происходила значительная активация эритропоэза, который, тем не менее, имел характер гомобластического. Разрушение эритроцитов в селезенке было менее интенсивным, а макрофаги селезенки сохраняли высокую активность утилизации продуктов распада гемоглобина. Вероятно, сохраняя высокую функциональную активность, макрофаги в достаточном количестве поставляют железо в ККМ, что способствует активации эритропоэза. Таким образом, вторым защитным эффектом АГ можно считать его иммуномодулирующее действие, сохраняющее функциональную активность макрофагов на высоком уровне.

Таким образом, пятикратное введение арабиногалактана в условиях гемолитической фенилгидразиновой анемии препятствует снижению осмотической резистентности эритроцитов, оказывая мембранопротекторное действие. При этом макрофаги селезенки сохраняют высокую активность к фагоцитозу и утилизации железа, что способствует активации эритропоэза, созреванию эритроцитов и восстановлению их числа в периферической крови.

PROTECTIVE EFFECTS OF ARABINO GALACTAN IN EXPERIMENTAL HAEMOLYTIC ANEMIA

O.V. Gavrilova, L.S. Vasiljeva, T.D. Chetverikova
(Irkutsk State Medical University)

Fivefold injection of arabinogalactan in experimental haemolytic anemia prevents decreasing erythrocytes osmotic resistency and their haemolysis, and also abilities of a spleen macrophages to phagocytosis and using of iron that promotes erythropoiesis activation, erythrocytes maturing and restoration of their number in peripheral blood.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Белокрыницкая Т.Е., Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидов эритроцитов на систему эритрона при экспериментальной анемии // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1992. — Т. 114, № 8. — С.132-133.
3. Дубровина В.И., Медведева С.А. и др. Иммуномодулирующие свойства арабиногалактана лиственницы сибирской // Фармация. — 2001. — № 5. — С.26-27.
4. Кост Е.А. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. — М.: Медицина, 1975. — 382 с.
5. Макарова О.А. Стресс-индуцированные нарушения в системе крови и их коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2003. — 22 с.
6. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах / Под ред. Ю.М. Комарова. Т.1. Теоретическая статистика. — М.: Медицина, 2000. — 412 с.
7. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. — Л.: Медицина, 1969. — 424 с.

© БАБИЧ М.В. — 2007

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ МЕТОДОМ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ

М.В. Бабич

(Амурская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Дралюк, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Ландышев)

Резюме. Настоящая работа посвящена сравнительному фармакоэкономическому анализу применения левофлоксаци-

на, амоксициллина/клавуланата и цефуроксима для лечения внебольничной пневмонии. Исследование включало сравнение клинической эффективности лечения и фармакоэкономический анализ методом «стоимость-эффективность». Результаты лечения 137 больных показали, что ступенчатая монотерапия внебольничной пневмонии с применением антибиотиков разных групп оказалась клинически эффективной, выздоровление отмечено в 78-100% случаев. Клиническая эффективность составила 92, 100 и 78% при использовании левофлоксацина, амоксициллина/клавуланата и цефуроксима, соответственно. Фармакоэкономическая эффективность терапии, оцениваемая соотношением стоимости лечения к количеству выздоровлений, оказалась 86,62; 44,52; 48,75 рублей/излеченный больной соответственно.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотики, ступенчатая терапия, фармакоэкономический анализ.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее частых бактериальных инфекций человека и стоит на первом месте среди причин смерти от инфекционных заболеваний [6]. По существующим оценкам, в нашей стране ежегодно регистрируется 1,5 млн случаев пневмонии [5]. У пожилых больных, при наличии тяжелой сопутствующей патологии, а также при тяжелой пневмонии, требующей госпитализации в отделение интенсивной терапии, летальность составляет 15-30% [2].

Основным лекарственным средством для лечения ВП являются антибактериальные препараты. В этой связи, вызывает большой интерес изучение эффективных схем антибактериальной химиотерапии ВП [5].

Расходы лечебных учреждений на приобретение лекарственных средств в среднем составляют 15-20% от бюджета, из них на долю антиинфекционных препаратов приходится 50-60%, что заставляет искать новые подходы к их применению [4,7,8].

Одним из способов, направленных на снижение расходов при лечении больных ВП, является ступенчатая терапия (в англоязычной литературе: step-down therapy), которая заключается в последовательном применении антибиотиков: переходе от парентерального к пероральному [9].

Еще одной проблемой при выборе рациональной антибиотикотерапии ВП является резистентность возбудителей. В последнее время значительно увеличилась доля пневмоний, вызываемых штаммами *S. pneumoniae*, устойчивыми к пенициллину, цефалоспорином первых генераций и к другим антибиотикам (полирезистентные штаммы). По данным Российского многоцентрового исследования ПеГАС-1, проведенного в 1999-2000 гг. [1,3], на долю штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, приходится 9% (умеренно резистентные – 7%, высоко резистентные – 2%).

Цель исследования определить структуру расхода областного учреждения здравоохранения на антибактериальные препараты, провести оценку клинической эффективности двух режимов антибиотикотерапии (традиционным путем – парентерально и методом ступенчатой терапии) и выполнить фармакоэкономический анализ сравниваемых режимов. Изучить микробиологический фон возбудителей ВП.

Материалы и методы

За период с 2003 по 2007 год на базе пульмонологического отделения ОГУЗ Амурская областная клиническая больница под наблюдением находились 137 больных ВП. Критерии включения в исследование: острое начало заболевания, лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, инфильтративные изменения в легких при рентгенологическом исследовании, заболевание в домашних условиях. Все больные обследовались по единой программе, которая предусматривала оценку клинической картины заболевания и клиническое обследование больных до и после окончания курса лечения, а также на 3-5 день терапии. На этой стадии решался вопрос о переводе на пероральную антибактериальную терапию. Проводился забор мокроты для бактериологического исследования.

Характеристика больных: средний возраст – 42,6±1,29

года, среди них преобладали женщины 51,9%. Средняя температура тела при поступлении в стационар 38,3±0,07°С; у 43,8% больных отмечалась тахикардия (среднее ЧСС 102,13±0,13 уд. в мин.) По тяжести ВП, больные распределялись следующим образом: легкая степень – 15%, средний возраст – 39,4±2,99; средняя степень 73%, средний возраст – 41,56±1,48; тяжелая степень – 12%, средний возраст – 53,13±3,72.

У 66 (48,18%) больных пневмония развивалась на фоне хронических заболеваний легких: хронический бронхит – 32 (48,49%), хроническая обструктивная болезнь легких – 14 (21,21%), бронхиальная астма – 9 (13,64%). После установления диагноза, больные были разбиты на следующие группы:

1 группа (n=36): I режим – левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки, в/в 8-10 дней (n=12); II режим – левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки в/в 1-4 дня, затем перорально 6-8 дней (n=24);

2 группа (n=45): I режим – амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 раза в сутки 9-12 дней (n=21); II режим амоксициллин/клавуланат в/в 2-5 дней, затем перорально 625 мг 3 раза в сутки 6-9 дней (n=24);

3 группа (n=56): I режим – цефуроксим 1,5 г 3 раза в сутки в/м или в/в 10-12 дней (n=33); II режим – цефуроксим 4,5 г/сут в/в 3-5 дней, затем внутрь 0,5 г 2 раза 7-10 дней (n=23).

При переходе от парентерального введения АБП к пероральному учитывались следующие критерии: снижение температуры тела, уменьшение кашля, снижение количества лейкоцитов в крови, отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования изменений в легких [10].

Сравнение проводилось методом «затраты-эффективность». При проведении данного типа анализа для каждой альтернативной схемы лечения рассчитывалось соотношение «затраты-эффективность» по формуле:

$$CEA = DC + IC / Ef,$$

где CEA – соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты; IC – не прямые затраты; Ef – эффективность лечения.

Более приемлемой с экономической точки зрения является та схема, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности.

Анализ «минимизации затрат»

Нами сравнивались затраты на альтернативные вмешательства. Расчет минимизации затрат производили по формуле:

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2),$$

где CMA – показатель разницы затрат; DC1 и IC1 – соответственно, прямые и не прямые затраты при применении 1-го метода; DC2 и IC2 – прямые и не прямые затраты при применении 2-го метода. Прямые затраты включали: стоимость лекарственных средств и стоимость терапии побочных эффектов. Такие затраты, как коммунальные услуги, аренда оборудования и площадей, амортизация и прочие, не связанные с лечебным процессом, были отнесены к постоянным и не учитывались. Не прямые (косвенные) расходы, понесенные в результате заболевания обществом в целом и больным в частности, не входят в затраты здравоохранения и в данном исследовании не учитывались.

Для расчета всех показателей в работе использовался статистический анализ, с расчетом абсолютных (дни, возраст и т.д.) и относительных величин с использованием программы Microsoft Excel 97. Сравнение по количественным переменным выполнялось с использованием критерия Стьюдента (t) для независимых величин. Статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью определения расходов ОГУЗ Амурская областная клиническая больница на антибактериальные

препараты, нами был проведен ABC – анализ использования медикаментов за 2004-2006 гг. (рис. 1).



Рис. 1. Структура расходов ОГУЗ АОКБ на антибактериальные лекарственные средства за 2004-2006 гг.

Как видно из диаграммы, расходы на лечение инфекции занимают первое место среди всех патологий. Это определяет актуальность изучения этиологической структуры возбудителей и эффективных схем применения антибиотиков при лечении ВП.

S. pneumoniae был выявлен в 74,65% случаев, из них непатогенный титр пневмококка – в 31,14%. Ассоциация пневмококка с другими возбудителями наблюдалась в 23,12% (гемофильная палочка, стафилококк, синегнойная палочка, энтеробактерии, кандиды, клебсиеллы). Возбудитель не был выявлен в 25,35%.

При анализе чувствительности микроорганизмов была обнаружена практически 100% чувствительность *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*,

9,12±0,36 дней. Нежелательные реакции развились у 6 больных: абсцесс ягодичной области, аллергическая реакция, кандидоз полости рта, диарея, гематома на месте внутривенного введения. В группе ступенчатой терапии – эффективность 92% (p<0,05). Длительность парентерального введения АБП составила 3,91±0,22 дня, пероральной терапии – 7,57±0,36. Весь курс 11,48±0,26 дня. Побочная реакция в виде кандидоза полости рта развилась у 1 больного. Отсутствие эффекта наблюдалось при наличии сопутствующей патологии дыхательной системы: (хронический обструктивный брон-

хит, бронхиальная астма, ХОБЛ и др.)

хит, бронхиальная астма, ХОБЛ и др.)

В группе больных, пролеченных амоксициллином/клавуланатом (n=45), клиническая эффективность составила 91%, причем в группе ступенчатой терапии (n=24) – 98% (p<0,05). Парентерально АБП вводились 3,88±0,48 дня, перорально 8,04±0,39, всего 11,92±0,41 дня. Побочные эффекты развились у 6 больных: аллергическая реакция, кандидоз слизистых оболочек, тошнота. В группе парентерального введения (n=21) эффективность составила 81% (p<0,05). Длительность лечения в данной группе в среднем 9,95±0,63 дней. Побочные реакции развились у 5 больных: гематома на месте внутривенного введения, кандидоз. Причинами неэф-

Таблица 1

Стоимость лечения больных и экономические показатели эффективности терапии

Исследуемый показатель	Режимы антибактериальной терапии					
	Цеф моно	Цеф ступ.	АМО/КК моно	АМО/КК ступ	Лев моно	Лев ступ
Клиническая эффективность	67%	92%	81%	98%	84%	92%
Средний койко/день	13,39±0,62	12,96±0,5	13,04±0,52	12,62±0,7	13,46±0,36	13,17±1,15
Стоимость АБТ, руб.	4 097,03	3 349,35	4 055,03	3 896,74	10 227,8	4 736,3
Стоимость лечения побочных реакций, руб.	102,1	56,76	62,17	24,99	315,13	167,33
Стоимость ЛТ, руб.	4199,13	3406,11	4117,2	3921,73	10542,93	4903,63
Показатель стоимость/эффективность	62,7	37,02	50,83	39,22	125,51	53,3
Анализ минимизации затрат		18,24%		3,9%		53,69%
Анализ минимизации затрат в среднем в трех группах 34,8%						

Примечание: * – стоимость ЛС взята из прайс-листа ЗАО ЦВ «Протек» «Протек-24» от 06.06.2007 года. Цеф – цефуроксим; АМО/КК – амоксициллина/клавуланат; Лео – левофлоксацин; моно – монотерапия; ступ – ступенчатая терапия; АБТ антибиотикотерапия; ЛТ – лекарственная терапия.

Staphylococcus aureus, к амоксициллину/клавуланату и левофлоксацину, чувствительность к цефуроксиму – до 94%. Чувствительность пневмококка к пенициллинам составила 92%.

В группе больных, получавших цефуроксим (n=56) при обоих режимах, эффективность составила 78%, в виде монотерапии – 67% (p<0,05). Длительность лече-

ффективности терапии послужили: сопутствующая патология дыхательной системы (бронхиальная астма, ХОБЛ), сохранение клинической симптоматики.

В группе больных, получавших левофлоксацин (n=36), клиническая эффективность составила 92%, причем в группе монотерапии левофлоксацином (n=12) – 84% (p<0,05), длительность лечения 10±0,6 дней.

Побочный эффект в виде кандидоза слизистой оболочки полости рта развился у 1 больного. В группе ступенчатой терапии (n=24) эффективность равнялась 92% ($p<0,05$). Длительность парентерального лечения составила $3,67\pm 0,27$ дня, перорального $8,04\pm 0,48$, всего $11,67\pm 0,34$ дня. Побочные эффекты, не требовавшие отмены препарата, развились у 2 больных. Причинами отсутствия эффекта в послужили: сопутствующая ХОБЛ.

Фармакоэкономический анализ провели в каждой из исследуемых групп. При анализе стоимости лечения учитывались прямые затраты на антибактериальные препараты и стоимость купирования побочных реакций (табл. 1).

Таким образом, наиболее частым возбудителем ВП является *S. Pneumonia* и его ассоциации с другими возбудителями. Чувствительность *S. Pneumonia* к пеницил-

линам достигает 92%. Наиболее оптимальными для лечения ВП по результатам исследования являются защищенные пенициллины (амоксциллина/клавуланат эффективность 91%), «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, эффективность 92%).

Ступенчатая терапия больных ВП по эффективности не уступает парентеральной, но характеризуется меньшей стоимостью. Расходы на антибиотики при проведении ступенчатой терапии сократились на 34,8%. При анализе прямых затрат наибольший показатель стоимость/эффективность наблюдался в группе левофлоксацина, наименьший — в группе цефуроксима. Однако у последнего была отмечена наименьшая клиническая эффективность (всего 78%). Следовательно, для лечения ВП оптимальным антибактериальным препаратом является амоксициллина/клавуланат.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF TREATING PATIENTS SUFFERING FROM COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA BY METHODS OF STEP-DOWN THERAPY

M.V. Babich

(Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russia)

This article is devoted to comparative pharmacoeconomical analysis of implementing levofloxacin, amoxycillin/clavulanate and cefuroxime axetyl for treatment of community-acquired pneumonia. The study includes comparison of clinical efficacy and pharmacoeconomical analysis through the cost-effectiveness method. Results of treating 137 patients with pneumonia at the outpatient unit have shown that a staged monotherapy with the application of antibiotics of different groups is clinically effective. Recovery has been obvious in 78-100% of all cases. The clinical efficacy accounts for 92, 100 and 78% when using levofloxacin, amoxycillin/clavulanate and cefuroxime axetyl correspondingly. The pharmacoeconomical effectiveness of the therapy evaluated as the ratio of the cost and the number of both recovered and improved patients is 86.62; 44.52; 48.75 roubles per a convalescent for levofloxacin, amoxycillin/clavulanate and cefuroxime axetyl accordingly.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС — I) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 3. — С.267-277.
2. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре // РМЖ: Пульмонология. — 2001. — Т. 9. — № 21 (140). — С.92-928.
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — М.: Боргес, 2002. — 384 с.
4. Ушкалова Е.А. Оптимизация использования лекарственных средств, при внедрении формулярной системы (в ЛПУ Рязанской, Новгородской и Псковской областей): Автореф. дисс. ... д. м. н. — М., 2001. — 36 с.
5. Чучалин А.Г., Синальникова А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М.: М - Вести, 2006. — 76 с.
6. Яковлев С.В. Тяжелая внебольничная пневмония // Пневмония / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синальникова, Н.Е. Чернеховской. — М., 2002. — С.266-280.
7. Janknegt R. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins // J. Antimicrob Chemother. — 1994. — № 33. — P.169-177.
8. Jewesson P. Pharmaceutical, pharmacokinetic and other considerations for intravenous to oral stepdown therapy // Can. Infect. Dis. J. — 1995. — Vol. 6 (Suppl. A). — P. 11-16.
9. Ramirez J., Ahkee S. Cost-savings associated to early switch from intravenous antimicrobials to oral clarithromycin for the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia [abstract 12.06] // Abstracts of the 3rd ICMAS. — Lisbon, Portugal. — 1996. — 83 p.
10. Ramirez J.A. Switch therapy in community-acquired pneumonia // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 22. — P.219-223.

© ЦЫБЕЛОВА Э.М. — 2007

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, ИЗВЛЕЧЕННЫХ ПУТЕМ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Э.М. Цыбелова

(Республиканский перинатальный центр, г. Улан-Удэ, гл. врач — к.м.н. А.В. Борголов)

Резюме. Изучено влияние типа родоразрешения на возникновение и распространенность гипоксически-ишемических поражений нервной системы у новорожденных. Выявлены основные факторы риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения. Изучены и выделены три варианта клинического течения у них ГИЭ. Установлено, что прогностически неблагоприятным является прогрессивное течение ГИЭ.

Ключевые слова: новорожденный, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, кесарево сечение.

Среди наиболее обсуждаемых проблем перинатальной медицины важное место занимает вопрос о выборе

и тактике родоразрешения [7]. Считается, что оперативное родоразрешение, которое в большинстве случаев