

УДК 616.233-002-053.2-085.33:615.035(470.341)

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ (НА ПРИМЕРЕ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ)

О.В. Жукова, Т.М. Коньшкіна, С.В. Кононова, Т.И. Елисеева,
О.В. Руина, Е.А. Пономарева, В.И. Борисов, Н.А. Мозговая,
ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Жукова Ольга Вячеславовна – e-mail: ov-zhukova@mail.ru

Исследовано назначение и применение антибиотиков у детей при остром обструктивном бронхите. Определены экономически неэффективные затраты при антибиотикотерапии. Выделена рациональная схема назначения антибиотиков. Установлена необходимость проведения анализа по определению антител к атипичной микрофлоре перед назначением антибиотиков.

Ключевые слова: антибиотики, острый обструктивный бронхит, фармакоэкономика.

Explored purpose and using the antibiotics beside children at acute obstructive bronchitis. Economic inefficient expenses are determined at antibiotic therapy. Rational scheme of purpose of antibiotics is chosen. It is installed need of undertaking the analysis on determination antibodies to atypical microflora before purpose of antibiotics.

Key words: antibiotics, acute obstructive bronchitis, pharmacoeconomic.

Введение

Бронхит у детей многообразен и является одним из наиболее распространенных заболеваний респираторного тракта. Течение заболевания может быть как острым, так и хроническим. Острым бронхитом (J20.0-J20.9), согласно современной классификации, называется острое воспаление слизистой оболочки бронхов без признаков поражения легочной ткани. У детей раннего возраста бронхит может протекать с синдромом бронхиальной обструкции – острый обструктивный бронхит (J20.0), характеризующийся диффузным поражением бронхов разного калибра на фоне острой респираторной вирусной инфекции, что обуславливает характерную клиническую симптоматику. Повторные эпизоды острого бронхита, диагностируемые по 2–3 раза в год и более на фоне респираторных вирусных инфекций, определяются как рецидивирующий бронхит (J40.0). Клинические и рентгенологические проявления в период заболевания соответствуют признакам острого бронхита.

Острый обструктивный бронхит (ООБ) – широко распространенная болезнь, поражающая до 25% детского населения и характеризующаяся растущим уровнем заболеваемости во всем мире [1]. По данным Минздравсоцразвития РФ [2] болезни органов дыхания стабильно занимают в стране первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков, составляя почти 60% общей заболеваемости детей и 50% – подростков. Среди госпитализированных больных дети с болезнями органов дыхания составляют 35%, из них 15% приходится на острые обструктивные бронхолегочные патологии. Общероссийская тенденция характерна и для Нижегородской области.

Повышение эффективности лечения приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациента и зависит от рациональности лекарственной терапии, основанной на современных принципах доказательной медицины и фармакоэкономики [3].

Необоснованно подобранная, нерациональная фармакотерапия заболеваний дыхательных путей приводит к необратимым изменениям: хроническим бронхитам и бронхиальной астме, симптомы которых имеют тенденцию к неуклонному прогрессированию, что в свою очередь может приводить к инвалидизации пациента.

Наиболее сложным в лечении ООБ является назначение и выбор антибиотиков [4]. Ряд исследований свидетельствует о том, что использование антибактериальной терапии не оказывает существенного влияния на исходы бронхита (зачастую причиной ООБ являются вирусы) [5, 6].

Использование результатов фармакоэкономического анализа может упорядочить систему назначения тех или иных препаратов для лечения, отсеять случаи назначения излишних лекарственных средств.

Цель исследования: определить экономическую целесообразность используемой антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей и выделить наиболее рациональный антибактериальный препарат.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 541 истории болезней пациентов (возраст от 0 до 17 лет), которые получали стационарное лечение в МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Н. Новгорода по поводу ООБ. В ходе исследования пациенты были распределены на группы в зависимости от степени тяжести: тяжелая и средняя, и возраста – 0–3 года, 3–6 лет, >6 лет (таблица 1). Тяжелая степень ООБ

характеризуется длительной лихорадкой ($t > 38^{\circ}\text{C}$ более трех дней) и сильно выраженным синдромом обструкции. Для течения ООБ средней степени тяжести характерно отсутствие выраженной лихорадки ($t < 38^{\circ}\text{C}$) и сильно выраженного синдрома обструкции [7].

Разделение на возрастные группы связано с различными дозировками лекарственных препаратов, применяемых у детей определенного возраста. Дозировки назначаемых антибиотиков в каждой возрастной группе были сопоставимы, что позволило избежать значительных ошибок при проведении фармакоэкономического анализа и оценке средней стоимости курса лечения антибиотиками.

В качестве наиболее адекватного показателя клинической эффективности антибиотикотерапии была выбрана продолжительность лечения в койко-днях.

ТАБЛИЦА 1.
Распределение пациентов по возрастам

	0–3 года	3–6 лет	>6 лет
Количество (%)	341 (63%)	134 (25%)	66 (12%)

Фармакоэкономическое исследование проводилось методами «затраты-эффективность» и «минимизации затрат» (в случае равной эффективности используемых препаратов).

Методом «затраты-эффективность» проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (в нашем случае – продолжительность терапии в койко-днях). Анализ эффективности затрат рассчитывают по формуле:

$$CEA = (DC - IC) / Ef, \text{ где}$$

CEA – соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного), DC – прямые затраты, IC – не прямые затраты, Ef – эффективность лечения (относительное количество вылеченных больных).

С помощью метода «минимизация затрат» проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Анализ минимизации затрат рассчитывают по следующей формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2 \text{ или } CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2), \text{ где}$$

CMA – показатель разницы затрат,

DC₁ – прямые затраты при применении 1-го метода,

IC₁ – косвенные затраты при применении 1-го метода,

DC₂ и IC₂ – прямые и косвенные затраты при применении 2-го метода.

При определении затрат на антибактериальные средства брались отпускные цены оптовых фармацевтических организаций Нижнего Новгорода согласно счетам-фактурам.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования была изучена структура заболеваемости детей, получавших лечение в МЛПУ «ДГКБ № 1» Н. Новгорода в 2008 году по поводу ООБ.

Наибольшее количество случаев заболевания ООБ наблюдается в осеннее-зимнее время и совпадает с пиком распространения ОРВИ и гриппа. Среди госпитализированных больных с ООБ количество мальчиков превышало количество девочек практически в 2 раза, что, возможно, связано с особенностями строения бронхо-легочной системы. Как показал анализ, ООБ наиболее распространен у детей в возрасте до 6 лет (88%, $n=472$), что, вероятно, обусловлено незрелостью иммунной системы и развитием на этом фоне частых респираторных заболеваний. В 69% ($n=373$) госпитализаций ООБ сопровождали сопутствующие респираторные заболевания, такие как отит, синусит, тонзиллит. Респираторные инфекции у детей поражают эпителий дыхательных путей, способствуют гиперпродукции IgE, развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам [8].

Антибиотикотерапия у детей с ООБ, находившихся на лечении в МЛПУ «ДГКБ № 1», проводилась в 100% ($n=68$) случаев госпитализации при тяжелой степени и в 83% ($n=393$) при средней степени тяжести. Антибиотики назначались эмпирически, с учетом предполагаемого возбудителя. Выбор антибиотиков ограничивался имеющимися в больнице на момент лечения препаратами данной группы. Применялись три группы антибиотиков, так называемые препараты «золотого стандарта» [9]: цефалоспорины II и III поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим), защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) и макролиды (азитромицин, спирамицин). Основное количество назначений антибиотиков в монотерапии при любой степени тяжести занимает цефотаксим – цефалоспорин III поколения (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.
Частота использования различных антибиотиков для лечения ООБ и затраты на них в среднем на 1 курс

АНТИБИОТИК	СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ООБ			
	Тяжелая степень ООБ		Средняя степень ООБ	
	Частота назначений, %	Стоимость курса, руб.	Частота назначений, %	Стоимость курса, руб.
Цефотаксим, флаконы	38,23	214,48	31,08	198,1
Цефтриаксон, флаконы	5,88	130,06	3,17	115,08
Цефуроксим, флаконы	8,82	1847,44	10,78	1426,25
Амоксициллин/клавуланат, табл.	27,94	203	13,11	188,39
Азитромицин, табл.	10,29	396,68	7,4	187,25
Спирамицин, табл.	7,35	244,59	5,92	186,39

В качестве стартовой терапии в 68% ($n=367$) случаев антибиотики были назначены в инъекционной форме. Анализ по определению антител к атипичной микрофлоре был выполнен в 10% ($n=54$) случаев (*Chlamydia pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia*, *Mycoplasma hominis*). При положительном результате анализа был назначен курс макролидов

(азитромицин или спирамицин) после проведенного курса бета-лактамов. Проведенный анализ антибиотикотерапии показал, что замена антибиотиков имела место в 13% (n=70) случаев госпитализаций с ООБ.

В 17% (n=92) случаев тяжесть состояния не требовала назначения антибиотиков (отсутствовала клиническая симптоматика), что может быть связано с опасениями врачей относительно развития осложнений ООБ.

Стандарт лечения ООБ у детей на сегодняшний день отсутствует. Имеются лишь рекомендации по назначению лекарственных препаратов при ООБ у детей, отраженные Национальной научно-практической программой «ОРЗ: лечение и профилактика у детей», принятой в 2002 году Союзом педиатров России [10]. В соответствии с вышеуказанной программой антибиотики должны назначаться только по строгим показаниям. Показанием к назначению антибиотиков следует считать клинические признаки, указывающие на бактериальную природу воспалительного процесса (слизисто-гнойный и гнойный характер мокроты) в совокупности с выраженной интоксикацией. Затяжное течение заболевания, особенно при подозрении на внутриклеточную природу возбудителя, также является показанием к проведению антибактериальной терапии.

Наиболее принятой практикой является назначение при типичной картине ООБ (высокая температура, интоксикация, кашель, выраженные физикальные изменения в легких) -лактамов, в качестве препарата выбора – амоксициллин/клавуланат [11]. Альтернативными препаратами (при неэффективности в течение 48–72 ч терапии, непереносимости) могут стать цефалоспорины и макролиды.

При атипичных бронхитах (нормальная или субфебрильная температура, отсутствие отчетливой интоксикации и одышки, невыразительность физикальных данных при наличии упорного, сухого или непродуктивного навязчивого кашля), при затяжном течении бронхита препаратами выбора являются макролиды [4].

Так, по результатам российских и зарубежных ученых хламидии и микоплазмы являются причиной более 40% ООБ у детей.

В большом проценте случаев у больных ООБ выявляется смешанная инфекция, обусловленная микоплазмами и хламидиями. По данным автора, серологически подтвержденная инфекция, вызванная *M. pneumoniae*, регистрируется у 28% детей, больных обструктивными бронхитами, инфекция, вызванная *M. hominis*, – у 67%, хламидийная инфекция – у 55%, при этом у 37% регистрируется смешанная микоплазменно-хламидийная инфекция [11].

На сегодняшний день имеются эпидемиологические, патофизиологические и клинические данные, доказывающие участие микоплазм и хламидий в развитии бронхообструктивного синдрома [11]. Поэтому целесообразно перед назначением антибиотиков проведение анализа по определению антител к хламидиям и микоплазмам. Данный

анализ не входит в стандарт обследования при ООБ. При положительном результате необходимо назначение макролидов, обладающих активностью в отношении атипичной микрофлоры. При отрицательном результате не требуется назначение антибиотиков. В том случае, если ООБ сопровождается длительной лихорадкой либо имеются сопутствующие заболевания, такие как отит, синусит, антибиотиками выбора в качестве стартовой терапии являются пероральные -лактамы: пероральные формы – при средней степени тяжести и парентеральные формы с переходом на пероральные после проявления положительного клинического эффекта через 2–3 дня – при тяжелой форме. Проводимое лечение успешно, когда отмечается улучшение самочувствия пациента и стабилизация его общего соматического состояния, стабилизация основных жизненно важных функций, снижение температур тела $<37,8^{\circ}\text{C}$ [4].

Необоснованная, нерациональная терапия антибиотиками приводит не только к неэффективным экономическим затратам, но и негативно сказывается на состоянии здоровья, приводя к развитию побочных эффектов и формированию резистентных штаммов микроорганизмов.

Средняя продолжительность приема антибиотиков, таких как цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, и цефуроксим, цефтриаксон, составляла 7 дней ($7,33 \pm 0,01$) для обеих степеней тяжести. Для азитромицина (Сумамед) – 3 и 5 дней при средней и тяжелой степени соответственно. Продолжительность курса лечения спирамицином (Ровамицин) 9 койко-дней ($8,84 \pm 0,04$) при тяжелой степени и 8 койко-дней ($8,20 \pm 0,07$) – при средней степени тяжести.

Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что сумма экономически неэффективных затрат, связанная с необоснованным назначением антибиотиков, с назначением инъекционных форм вместо пероральных, составила для МЛПУ «ДГКБ № 1» в 2008 году 92 771 рубль.

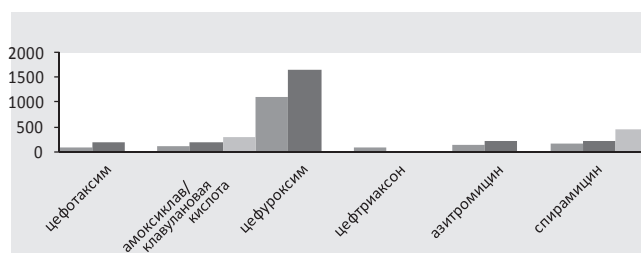


РИС. 1.
Стоимость курса антибиотиков у детей с тяжелой степенью ООБ в зависимости от возраста.

В ходе исследования было определено, что самым затратным антибиотиком является цефуроксим (аксетин), наименьшей стоимостью для лечения тяжелой степени ООБ при равной клинической эффективности обладает цефтриаксон в возрастной категории 0–3 года, цефотаксим – в категории 3–6 лет (рис. 1).

Однако эти антибиотики применялись в инъекционной форме. В качестве стартовой терапии для лечения ООБ целесообразно использовать парентеральные формы антибиотиков с переходом на пероральные формы через 2–3-е суток (амоксциллин/клавуланат (Аугментин)) [9]. $CMA_{\text{АМОКС/КЛАВ}} = 32\,397,75$ руб./год относительно самого затратного антибиотика – цефуроксима при их одинаковой клинической эффективности.

В тех случаях, когда продолжительность приема препаратов отличалась (как, например, для азитромицина – 3 дня и для спирамицина – 9 дней), применяли метод «затраты-эффективность». Для этого рассчитывали коэффициент CER.

Спирамицин и азитромицин относятся к группе макролидов. Их принципиальное отличие от β -лактамов – эффективность в отношении атипичной микрофлоры.

0–3 года.

1. $CER_{\text{СПИРАМ}} = 17,34$ руб.

2. $CER_{\text{АЗИТР}} = 49,13$ руб.

Коэффициент CER для терапии спирамицином практически в 3 раза ниже коэффициента CER для азитромицина. Таким образом, с экономической точки зрения спирамицин является наиболее выгодным по сравнению с азитромицином.

У детей в возрасте 3–6 лет наблюдаются различия в эффективности для азитромицина и спирамицина.

1. $CER_{\text{СПИРАМ}} = 27,09$ руб.

2. $CER_{\text{АЗИТР}} = 75,70$ руб.

Коэффициент CER для азитромицина более чем в 2,5 раза выше CER для спирамицина. Экономия при использовании амоксициллина/клавуланата относительно самого затратного антибиотика – цефуроксима составила бы $CMA = 27\,474$ руб./год.

У детей в возрасте старше 6 лет применялся лишь один антибиотик – амоксициллин/клавуланат.

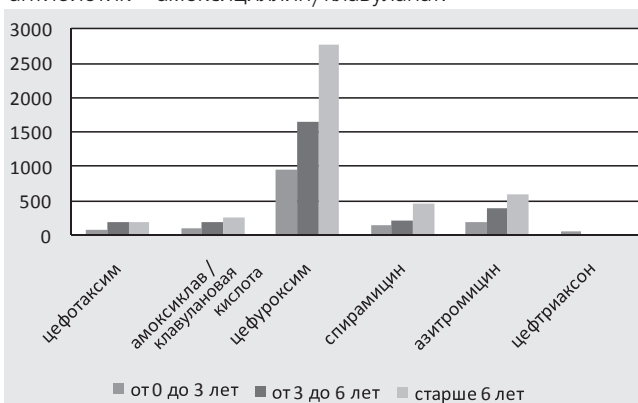


РИС. 2. Стоимость курса антибиотиков у детей со средней степенью ООБ в зависимости от возраста.

В группе антибиотиков у детей со средней степенью тяжести ООБ наименьшей стоимостью при сравнительной эффективности обладает цефтриаксон в группе 0–3 года и цефотаксим – в группах 3–6 лет и >6 лет (рис. 2). Однако с фармакотерапевтической точки зрения рациональнее лече-

ние начинать с амоксициллина/клавуланата (Аугментин). Клинический эффект пероральных антибиотиков при средней степени тяжести ООБ сопоставим с клиническим эффектом инъекционных форм (продолжительность применения составляет 7 койко-дней).

У детей в группе 0–3 года азитромицин и спирамицин имеют различную клиническую эффективность. Анализ проводим методом «затраты-эффективность».

1. $CER_{\text{АЗИТР}} = 39,10$ руб.

2. $CER_{\text{СПИР}} = 17,34$ руб.

Коэффициент CER для спирамицина более чем в 2 раза ниже относительно азитромицина.

Таким образом, использование спирамицина позволяет достичь снижения затрат по сравнению с терапией азитромицином.

Для возрастных категорий:

3–6 лет, > 6 лет.

1. $CER_{\text{АЗИТР}} = 67,79$ руб. 1. $CER_{\text{АЗИТР}} = 121,12$ руб.

2. $CER_{\text{СПИР}} = 24,08$ руб. 2. $CER_{\text{СПИР}} = 59,31$ руб.

Коэффициент CER для терапии спирамицином в группе 3–6 лет является наименьшим. Экономически целесообразнее лечение спирамицином (Ровамицин).

В группе >6 лет коэффициент CER имеет наименьшее значение для спирамицина. CER для азитромицина выше в 2 раза.

Экономически эффективнее лечение цефотаксимом в группе пациентов >6 лет со средней степенью ООБ. Однако целесообразнее терапию проводить пероральным амоксициллином/клавуланатом (Аугментин).

Выводы

1. Антибиотики не являются обязательными препаратами при лечении ООБ. Антибактериальная терапия должна проводиться только по строгим показаниям. Целесообразно определение антител к атипичной микрофлоре в 100% случаев ООБ.

2. Лечение ООБ средней степени тяжести рационально начинать с пероральных форм антибиотиков. Антибиотиками первого выбора являются β -лактамы и макролиды. Терапию тяжелой степени ООБ целесообразно начинать с парентеральных форм антибиотиков с последующим переходом (через 2–3 дня) на пероральные формы антибиотиков – ступенчатая антибиотикотерапия.

3. С точки зрения фармакоэкономических исследований для лечения ООБ из β -лактамов антибиотиков оптимальным является Аугментин, из макролидов – Ровамицин.

4. В ходе исследования было определено необоснованное назначение антибиотиков (17%). Неэффективные затраты составили для МЛПУ «ДГКБ № 1» 92 771 рубль за год.

5. Полученные результаты проведенного ретроспективного исследования могут быть использованы в дальнейшей работе клинического фармаколога данного ЛПУ для более целесообразного выбора антибактериальных препаратов, позволяя уменьшить нерациональные затраты денежных средств ЛПУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова М.О., Сорокина Е.В. Бронхиты у детей: принципы современной терапии. /Трудный пациент. 2009. № 8, Т. 7.
2. Отчет Минздравсоцразвития РФ «Заболеваемость населения России в 2008 году. Статистические материалы». М. 2009.
3. Брискин Б.С., Ломидзе О.В. Медико-экономическое обоснование выбора. / Ремедиум. 2005. № 4. С. 30–35.
4. Мизерницкий Ю.Л. Стандарты терапии острых респираторных инфекций у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М. 2006. Вып. 6. С. 60–65.
5. Гилберт Д.Н., Моллеринг Р.С., Эллиопулос Д.М., Сэнд М.А. Сэнфордский справочник: антимикробная терапия. //М.: «Эксмо». 2009. 288 с.
6. Wilson J., Estes L. Mayo Clinic Antimicrobial Therapy. //Mayo Clinic Scientific Press. 2008. 324 p.
7. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (мод. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др.). //Медицинская газета. 2009. № 9. С. 7–9.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд. М. 2008.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. / Подред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
10. Союз педиатров России. Национальная научно-практическая программа: «ОРЗ: лечение и профилактика у детей». М. 2002.
11. Овсянников Д.Ю. Обструктивные заболевания легких у детей: решенные и нерешенные вопросы. //Concilium medicum (Приложение/Педиатрия). 2006. № 2. С. 38–40.