

# Сравнительная клиническая и фармакоэпидемиологическая эффективность антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии у детей

С.А. Царькова, О.В. Марфицына

Уральская государственная медицинская академия

С позиций доказательной медицины антибактериальная терапия является единственным рациональным методом лечения внебольничной пневмонии (ВП) у детей [1, 2]. Проблемы применения антибиотиков в условиях амбулаторной практики обусловлены трудностями верификации возбудителя, возможностью лишь ориентировочно установить этиологию болезни, региональными особенностями инфекции (эпидемиологические факторы, уровень резистентности), чем определяется ограниченность применения национальных рекомендаций и Федерального формуляра лекарственных средств (ЛС). Часто имеет место нерациональное использование антибиотиков, что ведет к снижению их эффективности, увеличению частоты госпитализаций, затрат на лечение и летальности [2, 3].

Принимая решение о назначении антибиотика, врач должен помнить о двух стоящих перед ним задачах. Тактической задачей является выбор антибиотика с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом. В то же время стратегическая задача - уменьшение риска селекции и распространения резистентных штаммов бактерий в популяции.

Решению тактической задачи призваны способствовать данные об устойчивости основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций в целом по России и особенно в локальных условиях. Для решения стратегической задачи необходимо выбирать препараты, с меньшей вероятностью вызывающие возникновение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов - возбудителей респираторных инфекций.

Согласно современным рекомендациям аминопенициллины и макролиды являются приоритетными для лечения неосложненной ВП у детей в условиях амбулаторной помощи [4], однако вопрос о выборе между б-лактамами и макролидными антибиотиками остается открытым.

Цель исследования заключалась в сравнительной клинической и фармакоэкономической оценке эффективности аминопенициллинов и макролидов для лечения внебольничной пневмонии у детей в амбулаторных условиях.

## Пациенты и методы исследования

Антибактериальная монотерапия ВП проведена эмпирически 116 детям в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст  $9,29 \pm 0,3$  лет). У всех пациентов имело место неосложненное течение пневмонии, которая была подтверждена рентгенологически. Использованные препараты сравнения и режим их дозирования представлены в табл. 1

В качестве исходных данных для выбора спектра антимикробных препаратов были взяты сведения об эффективности и безопасности амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, мидекамицина, кларитромицина, спирамицина из сравнительных клинических испытаний, отвечающих методологическим требованиям (рандомизированные, двойные "слепые", многоцентровые испытания с адекватной статистической обработкой полученных результатов) [5]. Продолжительность курса лечения определялась в соответствии с результатами тех же клинических исследований. Число больных, получавших антибиотики для лечения ВП, определено случайно с учетом приоритета выбора родителей. Антибиотики назначались не позднее 3 дня от дебюта клинических симптомов болезни.

Клинико-экономический анализ заключался в расчете стоимости лечения на основании

Царькова Софья Анатольевна - д.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМА.  
Марфицына Ольга Васильевна - врач-педиатр детской поликлиники № 13, г. Екатеринбург.

Таблица 1. Режим дозирования антибактериальных препаратов при ВП у детей

Препарат, международное непатентованное название (МНН)	n	Дозировка мг/кг/сут и курс лечения внутрь
Амоксициллин	53	50-100 мг, 4 раза/день 10 дней
Амоксициллин/ клавуланат	5	60-90 мг, 3 раза/день 7 дней
Мидекамицин	19	50 мг, 3 раза/день 5 дней
Кларитромицин	16	10-15 мг, 2 раза/день 7 дней
Азитромицин	10	10 мг, 1 раз/день 3 дня
Спирамицин	13	1,5 млн. МЕ, 2 раза/день 5 дней
Итого	116	

Таблица 2. Стоимость антибиотиков на курс лечения на июнь 2003 года по данным Фарм инфо г. Екатеринбурга, М±m

Препарат (МНН)	Форма выпуска	Стоимость (руб.)
Амоксициллин	табл. 500 мг	175,4±4,4
Амоксициллин/ клавуланат	табл. 375 мг	200,9±3,6
Мидекамицин	табл. 400 мг	92,6±2,2
Кларитромицин	табл. 250 мг	311,2±6,6
Азитромицин	капс. 250 мг	376,9±1,9
Спирамицин	табл. 1,5 млн. МЕ	223,5±3,8

Таблица 3. Стоимость курса лечения возникших нежелательных явлений на одного больного на июнь 2003 года по данным Фарм инфо г. Екатеринбурга, М±m\*

Препарат	Форма выпуска и дозировка	Стоимость (руб.)
Церукал	табл. 50 штук по 10 мг, 3 раза/день	74,0±1,2
Супрастин	табл. 20 штук по 25 мг, 3 раза/день	63,0±1,4
Но-шпа	табл. 20 штук по 20 мг, 3 раза/день	38,0±1,3
Бифиформ	капсулы 30 штук, 1 капсула 2 раза/день	224,0±3,7

Примечание. \* - учитывалась средняя стоимость одной упаковки препарата

полученных исходных данных. Принимали во внимание следующие характеристики:

- стоимость препарата (средняя стоимость препаратов в аптечной сети г. Екатеринбурга на курс лечения представлена в табл. 2).

- стоимость дополнительных лечебных мероприятий при неудачах в терапии, основным последствием которой являлась смена антибиотика и стоимость лечения нежелательных явлений при возможном их развитии на фоне приема препарата (табл. 3).

В применяемой нами схеме лечения были сделаны допущения, что при неэффективности терапии (отсутствие клинического ответа) антибактериальный препарат менялся через 3 дня. На основании такого допущения при неудаче лечения назначался цефуроксима аксетил внутрь в дозе 30-50 мг/кг/сутки г 2 раза/день 5 дней, как альтернативный препарат для лечения ВП у детей на амбулаторном этапе [5], стоимость курса лечения на одного больного - 230,0±0,01 руб.

Под нежелательными явлениями (Adverse Event) понимали любое неблагоприятное явление (с медицинской точки зрения) в жизни пациента или субъекта исследования, который принимал исследуемый фармацевтический продукт, независимо от того, связано оно или нет с приемом данного препарата [6].

Анализ стоимости лечения проводился на трех уровнях:

- стоимость курса лечения сравниваемыми схемами для одного больного;
- стоимость курса лечения с учетом терапии возможных нежелательных явлений;
- стоимость лечения дополнительным антибиотиком при смене схемы.

Важным показателем, влияющим на выбор антибиотика, является стоимость/ эффективность. Рассчитывали базовый и интегральный показатели.

Базовый показатель позволяет произвести скрининговую оценку экономической эффективности любого антибиотика при данной патологии. В его числителе фиксируется стоимость лекарственного лечения, которая для пероральных средств соответствует цене препарата на курс лечения. В его знаменателе - процент успешного лечения. Этот индекс позволяет ориентировочно установить наиболее приоритетные по эффективности и стоимости антибиотики

Интегральный показатель учитывает затраты на проведение курса повторной антибиотикотерапии и ликвидацию побочных эффектов, то есть все дополнительные затраты на медикаментозное лечение, стоимость которых указывается в числителе. В знаменателе проводится коррекция эффективности с учетом результатов дополнительного лечения. Интег-

Таблица 4. Частота позитивного клинического ответа и нежелательных явлений при лечении больных ВП антибактериальными препаратами, абс., (%), n=116

Показатель	Антибактериальные препараты					
	Аминопенициллины		Макролиды			
	АМО	АМО/К	МДК	КЛА	АЗМ	СПМ
Число больных	53 (45,7)	5 (4,3)	19 (16,4)	16 (13,8)	10 (8,6)	13 (11,2)
Позитивный клинический ответ	34 (64,2)	4 (80,0)	15 (78,9)	14 (87,5)*	8 (80,0)	11 (84,6)
Смена антибиотика вследствие отсутствия или недостаточности клинического ответа	19 (35,8)	1	4 (21,05)	0	2 (20,0)	2 (15,4)
Нежелательные явления:	8 (15,09)	2	4 (21,05)	4 (27,0)	2 (20,0)	2 (15,38)
- крапивница	2	0	1	0	0	1
- рвота	2	0	0	0	0	1
- диарея	4	1	1	0	0	0
- тошнота	0	1	0	4	1	0
- боли в животе	0	0	2	0	1	0
Смена антибиотика вследствие нежелательных явлений	6 (11,3)	1	4 (21,05)	0	0	0
Итого – смена антибиотика	25 (47,2)	2	8 (42,1)	0	2 (20,0)	2 (15,3)

Примечание. \* - достоверные различия показателей в группе пациентов, получавших кларитромицин и амоксициллин ( $p < 0,01$ ).

ральный показатель важен для оценки экономической эффективности антибиотика в конкретном исследовании.

Полученные при анализе результатов клинических исследований данные представлены в табл. 4.

Как следует из материалов таблицы, клиническая эффективность сравниваемых схем лечения внутри групп аминопенициллинов и макролидов достоверно не различалась. Однако, при сопоставлении данного показателя между группами макролидов и аминопенициллинов, установлен наибольший позитивный клинический ответ при назначении кларитромицина по сравнению с амоксициллином ( $p < 0,01$ ).

Следует обратить внимание на показатель частоты смены антибиотиков вследствие отсутствия позитивного клинического ответа. Несколько большая частота таких событий отмечалась на фоне применения амоксициллина (35,8%). Однако, значимых различий по сравнению с другими препаратами выявлено не было, за исключением кларитромицина, при назначении которого ни у одного больного не потребовалось смены схемы лечения.

Частота развития нежелательных явлений на фоне приема исследуемых препаратов значимо не различалась и не превышала 15-27%.

Смена антибиотика вследствие выраженных нежелательных явлений (крапивница, рвота, диарея, боли в животе) проведена у 6 (11,3%) детей, получавших амоксициллин и 4 (21,0%) пациентов принимавших мидекамицин. У остальных детей возникшие нежелательные явления

не требовали отмены препарата и были купированы использованием дополнительных ЛС.

Анализ стоимости лечения проводился последовательно на трех уровнях. Стоимость курса лечения сравниваемыми схемами для одного больного приведена в табл. 5

По стоимости на одного больного самым дорогим оказался 3-х дневный курс лечения азитромицином (311,2 руб.). Затраты семьи на проведение 5-и дневного курса лечения ребенка с ВП мидекамицином составляли не более 92,6 руб. На 2-е, 3-е, 4-е и 5-е места с позиций удешевления стоимости курса лечения в расчете на одного больного вышли соответственно кларитромицин, спирамицин, амоксициллин/ клавуланат и амоксициллин.

Проведен расчет стоимости терапии исследуемыми препаратами на 100 пациентов с ВП с учетом затрат на лечение дополнительным антибиотиком и стоимости терапии нежелательных явлений при их развитии на фоне применения препарата (табл. 6).

Наиболее дорогим среди макролидов в расчете на 100 больных с учетом затрат на лечение дополнительным антибиотиком и стоимости терапии нежелательных явлений, оказалось лечение азитромицином (42.670 тыс.руб.). Основную роль в этом сыграла первоначальная стоимость препарата. На лечение дополнительным антибиотиком и купирование нежелательных явлений затрачено 13,2% материальных средств от стоимости курса лечения азитромицином. Менее затратным получилось лечение амоксициллин/ клавуланатом (33.7280 руб.), кла-

Таблица 5. Стоимость курса антибиотиков при лечении одного больного ВП

Стоимостной показатель	Антибактериальные препараты, использованные для эмпирической терапии					
	АМО	АМО/К	МДК	КЛА	АЗМ	СПМ
Курс лечения, дни	10	7	5	7	3	5
Режим дозирования	0,5 г 2 раза/день	0,375 г 3 раза/день	0,4 г 3 раза/день	0,25 г 2 раза/день	0,25 3 раза/день	1,5 млн. 2 раза/день
Средняя стоимость курса, руб	175,4 <sub>±</sub> 4,4	201,0 <sub>±</sub> 3,6	92,6 <sub>±</sub> 2,2	311,2 <sub>±</sub> 6,6	376,9 <sub>±</sub> 1,9	223,5 <sub>±</sub> 3,8

Таблица 6. Расчет стоимости терапии исследуемыми препаратами на 100 пациентов с ВП (руб.)

Стоимостной показатель	Антибактериальные препараты, использованные для эмпирической терапии					
	АМО	АМО/К	МДК	КЛА	АЗМ	СПМ
Стоимость курса лечения исследуемым антибиотиком	17540	20100	9260	31120	37690	22350
Стоимость лечения дополнительными антибиотиками при смене схемы	10810	9200	9660	0	4600	3450
Стоимость терапии нежелательных явлений	2116	4480	1853	0	380	2086
<b>Итого</b>	<b>30.466</b>	<b>33.780</b>	<b>20.773</b>	<b>31.120</b>	<b>42.670</b>	<b>27.886</b>

ритромицином (31.120 руб), амоксициллином (30.466 руб.), спирамицином (27.886 руб.) и мидекамицином (20.773 руб.).

При назначении в качестве стартового антибиотика мидекамицина стоимость лечения дополнительным антибиотиком (цефуроксима аксетилем) вследствие недостаточности клинического ответа и купирование нежелательных явлений, развившихся на фоне применения данного препарата превысила стоимость курса лечения самим мидекамицином в 1,2 раза. При выборе амоксициллина в качестве стартового антибиотика стоимость дополнительных лечебных мероприятий составила 73,7% от стоимости курса лечения исследуемым антибиотиком.

При лечении азитромицином и спирамицином соответственно 12% и 20% материальных средств от общей стоимости курса израсходовано на лечение нежелательных явлений и смену антибактериального препарата. Единственным препаратом, при использовании которого не потребовалось изменения схемы лечения и терапии нежелательных явлений был кларитромицин, стоимость курса лечения которым на 100 пациентов с ВП совпала со стоимостью лечения одного больного.

Проведен расчет соотношения стоимость/эффективность при лечении ВП у детей антибактериальными препаратами. Расчитаны базовый и интегральный показатели (рис.).

При расчете базового показателя учитывались стоимость курса антибиотиков на лечение одного больного и процент позитивного клинического ответа.

При расчете интегрального показателя учитывалась и стоимость дополнительного лечения в случае развития нежелательных явлений и смены схемы антибиотикотерапии. С учетом результатов дополнительного лечения проводилась коррекция эффективности терапии.

Согласно данным, представленным на рисунке наилучшие экономические показатели при лечении амбулаторной пневмонии по базовому показателю стоимость/эффективность имеют мидекамицин, спирамицин и амоксициллина/клавуланат. Затраты на проведение курса противомикробной терапии значительно возросли при использовании амоксициллина, кларитромицина и азитромицина. Интегральный показатель стоимость/эффективность несколько иначе расставляет предпочтение: на первое место по экономической эффективности выходит кларитромицин, далее следует спирамицин, мидекамицин, амоксициллина/клавуланат, амоксициллин перемещается на пятое место и, по-прежнему, наиболее дорогим оказывается лечение азитромицином.

## Заключение

Результаты сравнительного клинико-экономического анализа лечения детей с ВП аминопенициллинами и группой макролидных антибиотиков установили наибольшую клиническую эффективность последних, причем достоверно значимый наилучший клинический ответ имел кларитромицин.

При расчете стоимости лечения на 100 больных с учетом необходимости смены схемы

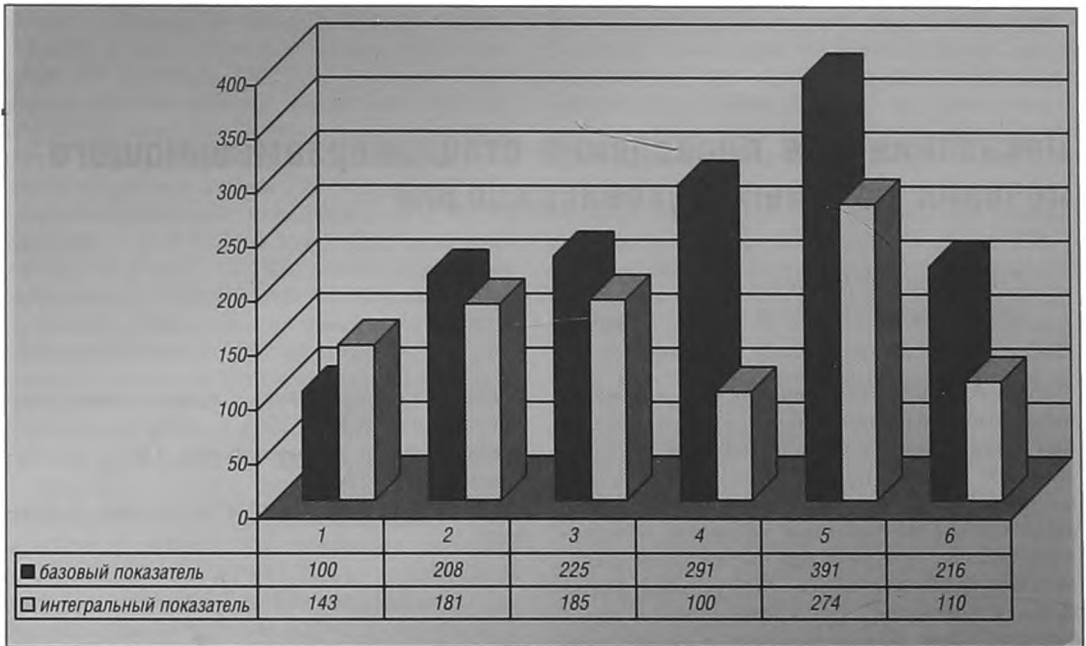


Рисунок 1. Показатель стоимость/ эффективность антибиотиков, применявшихся для лечения пневмонии. По оси у - показатель стоимость/ эффективность в процентах. За 100% принят наилучший показатель. По оси х: 1 - мидекамицин, 2 - амоксициллин/клавуланат, 3 - амоксициллин, 4 - кларитромицин, 5 - азитромицин, 6 - спирамицин.

терапии и купирования возникших нежелательных явлений в целом наиболее экономически выгодным оказался мидекамицин. Однако стоимость лечения дополнительным антибиотиком вследствие недостаточной клинической эффективности мидекамицина превысила стоимость курса лечения самим мидекамицином в 1,03 раза. Среди макролидов кларитромицин проявил себя наиболее эффективным и безопасным ЛС, но был дороже курса лечения мидекамицином в 1,4 раза. Важно отметить, что интегральный показатель стоимость/ эффективность у кларитромицина меньше, чем базовый, что характеризует его высокую эффективность и отсутствие необходимости в дополнительном лечении.

## Литература

1. Смоленов И.В. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии / И.В. Смоленов, Я.Г. Алексеева, Н.А. Смирнов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2002. - Т.4, № 3. - С. 233 - 238.
2. Таточенко В.К. Пневмонии у детей: этиология и лечение / В.К. Таточенко // Лечащий врач. - 2002. - №10 - С. 56-60.
3. Геппе Н.А. Тактика лечения пневмоний у детей раннего возраста с использованием антибиотиков пенициллинового ряда / Н.А. Геппе, А.В. Карпушкина // Consilium medicum. Приложение. - 2001. - №2. - С. 7 - 11.
4. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей / С.В. Сидоренко // Consilium medicum. - 2002, Т. 4. - № 1. - С. 10 - 22.
5. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях / Л.С. Страчунский // Consilium medicum. - 2002; Т. 4. - №4. - С. 180 - 185.
6. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве их объекта, 52-я Генеральная ассамблея ВМА, Эдинбург, Шотландия, 2000.