

Фармакоэкономические аспекты лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях

✉ М.В. Александров¹, С.Е. Ушакова¹, Н.В. Будникова¹,
Г.И. Севастьянова¹, А.С. Белевский²

¹ Кафедра поликлинической терапии и эндокринологии Лечебного факультета ФГБОУ ВО
“Ивановская государственная медицинская академия” МЗ РФ

² Кафедра пульмонологии Факультета дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва

В статье проанализирована практика медикаментозного лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях и фармакоэкономические аспекты применения антибактериальных препаратов и других лекарственных средств. Предложены подходы к выбору фармакотерапии, позволяющие снизить расходы на лечение у этой категории больных.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, амбулаторное лечение, фармакоэкономический анализ.

Пневмония относится к наиболее частым заболеваниям органов дыхания. Заболеваемость внебольничной пневмонией в развитых странах составляет 2–15 случаев на 1000 человек в год, в России – 14–15 случаев на 1000 человек в год. По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2010 г. было зарегистрировано 414,3 случая внебольничной пневмонии на 100 000 взрослого населения, причем этот показатель имеет тенденцию к повышению [1, 2].

Спектр основных возбудителей внебольничной пневмонии зависит от возраста пациента, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии. Если в конце XX века возбудителем заболевания в 2/3 случаев являлся пневмококк, то в последние годы он встречается примерно в 30–40% случаев, хотя в некоторых странах занимает лидирующие позиции [2, 3]. Следует отметить, что значительно увеличилась частота выявления внутриклеточ-

ных возбудителей. В России в этиологии внебольничных пневмоний также преобладают пневмококки (35%), а на 2-м месте – внутриклеточные возбудители (30,5%), в основном микоплазма [4–7]. Частота встречаемости других возбудителей может повышаться в периоды эпидемий острых респираторных заболеваний и гриппа.

Основой лечения больных пневмонией является назначение **антибактериальных препаратов**. Поскольку исследования по выявлению возбудителя требуют значительного времени (не менее 5–7 дней) и не всегда достаточно информативны, а экспресс-методы диагностики малодоступны, первый курс антибиотикотерапии назначают эмпирически, без результатов микробиологического исследования, с учетом предположения о вероятном возбудителе. Эффективность выбранного антибактериального препарата оценивают через 48–72 ч.

Внедрение в клиническую практику эффективных антибактериальных препаратов

Контактная информация: Ушакова Светлана Евгеньевна, SVETLAND1962@mail.ru

из групп полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и респираторных фторхинолонов позволяет проводить лечение большинства пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией в амбулаторных условиях. Для лечения пневмонии в амбулаторных условиях предпочтительно пероральное применение антибиотиков. Парентеральное их введение при лечении на дому нередко бывает затруднительным, поскольку необходимо строго соблюдать кратность и режим введения препаратов. Кроме того, при использовании инъекционного пути введения увеличивается стоимость лечения за счет расходов на услуги медицинского персонала, шприцы и т.д. При неэффективности первого курса пероральных препаратов пациента госпитализируют, что также значительно повышает расходы. Чрезвычайно актуальной для амбулаторных условий является проблема эмпирического выбора первого курса антибиотикотерапии.

На протяжении последних лет во всем мире наблюдается стремительное возрастание резистентности возбудителей пневмонии к антибактериальным препаратам [8]. Значительно увеличилось количество пневмоний, вызываемых штаммами пневмококка, устойчивыми к пенициллину (до 51,4%), цефалоспорином и макролидам (к эритромицину — до 45,9%). В отдельных регионах частота выявления резистентных к макролидам штаммов превалирует над таковой устойчивых к пенициллину штаммов. Уровень резистентности пневмококка к пенициллинам в некоторых европейских странах достигает 40%, а в отдельных регионах — 60–86% [9]. Масштабных исследований по изучению резистентности пневмококков к пенициллину в России не проводилось. Устойчивость пневмококков к пенициллину связана не с продукцией β -лактамаз, а с модификацией мишени антибиотика в микробной клетке — пенициллинсвязывающих белков, поэтому защищенные пенициллины в отношении этих пневмококков также неактивны. Устойчи-

вость пневмококков к пенициллину обычно сопровождается устойчивостью к цефалоспорином I–II поколения, макролидам, тетрациклином [10]. Факторами риска развития резистентности являются пожилой и детский возраст, сопутствующие заболевания, предшествующая антибиотикотерапия. Резистентность гемофильной палочки к пенициллинам достигает 10%, возрастает ее резистентность к макролидам.

При антибактериальной терапии пневмоний требуется применение препаратов с широким спектром действия. Эмпирическая терапия всегда должна быть направлена против пневмококка, необходимо применять антибиотики, активные в отношении микоплазм, хламидий и легионелл, во время эпидемии гриппа — в отношении золотистого стафилококка, а у пожилых больных — в отношении *Enterobacteriaceae*. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин. Их высокая антипневмококковая активность наблюдается независимо от чувствительности пневмококка к пенициллину и/или к макролидам. Респираторные фторхинолоны высокоэффективны и в отношении атипичных возбудителей (микоплазма, хламидия, легионелла), а также гемофильной палочки и *Moraxella catarrhalis*. Учитывая изложенное, респираторные фторхинолоны являются приемлемой альтернативой макролидам, амоксициллину/клавуланату и пероральным цефалоспорином в лечении внебольничной пневмонии. К их очевидным достоинствам следует добавить возможность перорального приема 1 раз в сутки [10].

Доказанная эффективность респираторных фторхинолонов при инфекции нижних дыхательных путей позволила определить их место при лечении внебольничной пневмонии в российских и международных рекомендациях по лечению этого заболевания.

У больных моложе 60 лет, не курящих, без серьезных хронических заболеваний возбудителем пневмонии в большинстве

случаев служит пневмококк, реже — атипичные микроорганизмы. Препараты первого ряда в этой ситуации — пенициллины. Респираторные фторхинолоны у указанной категории больных являются препаратами второго ряда либо альтернативного выбора, например при аллергии на пенициллины.

У больных старше 60 лет, а также у более молодых, но являющихся злостными курильщиками либо страдающих серьезными хроническими соматическими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, возбудителями пневмонии преимущественно служат гемофильная палочка, *Moraxella catarrhalis* и клебсиелла, часто — атипичные возбудители. У пациентов, принимавших полусинтетические пенициллины, цефалоспорины или макролиды в предшествующие 3 мес, возможно наличие резистентных к β -лактамам или макролидам штаммов возбудителей. Поэтому респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин, являются препаратами выбора у этих категорий больных, особенно при амбулаторном лечении, поскольку могут назначаться внутрь с однократным приемом в сутки, что повышает приверженность к лечению, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [11].

В проведенных исследованиях, включавших больных с тяжелым и/или прогностически неблагоприятным течением заболевания, были получены убедительные свидетельства эффективности монотерапии левофлоксацином. Левофлоксацин был более эффективным при лечении внебольничных пневмоний, чем кларитромицин, бензилпенициллин, цефтриаксон, амоксициллин/клавулановая кислота. Клиническую эффективность левофлоксацина и некоторых макролидов (азитромицин, кларитромицин) в лечении внебольничной пневмонии сравнивали в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований. Частота полного клинического выздоровления была выше при примене-

нии левофлоксацина (78,9%), чем при использовании макролидов (азитромицин — 57,0%, кларитромицин — 63,3%).

Основанием для широкого назначения фторхинолонов с улучшенной антипневмококковой активностью при внебольничной пневмонии является прежде всего наиболее адекватный спектр антимикробной активности, “покрывающий” практически все основные возбудители: грамположительные и грамотрицательные, внеклеточные и внутриклеточные. Фторхинолоны имеют преимущества и перед традиционными препаратами выбора при внебольничной пневмонии — β -лактамами, поскольку действуют и на внутриклеточные атипичные возбудители: микоплазмы, хламидии и легионеллы. Следует отметить, что в последние несколько лет в Европе наблюдается повышение частоты микоплазменных и хламидийных пневмоний. Значение фторхинолонов в лечении пневмоний увеличивается и в связи с распространением пенициллиноустойчивых пневмококков.

В большом количестве исследований было подтверждено не только клиническое преимущество левофлоксацина, но и его экономическое превосходство над другими антибактериальными препаратами. В России масштабные фармакоэпидемиологические исследования по лечению внебольничной пневмонии в последние годы не проводились. В исследовании, выполненном в Таллахасском медицинском центре (США), было отмечено экономическое преимущество использования левофлоксацина при лечении внебольничных пневмоний в сравнении с традиционной парентеральной антибактериальной терапией. Предполагаемая экономия составила в среднем 111 долл. США на 1 пациента [11, 12].

Одним из препаратов левофлоксацина, который прекрасно зарекомендовал себя при лечении пневмонии, является Глево. Препарат выпускается компанией “Глен-марк Фармасьютикалз”, на территории РФ зарегистрирован в 2008 г. Случаи возникно-

вения побочных эффектов при применении левофлоксацина довольно редки [12, 13]. Левофлоксацин проявил себя как наиболее безопасный фторхинолон с низким уровнем гепатотоксичности. Кардиоваскулярное негативное воздействие у левофлоксацина наблюдалось значительно реже, чем у других фторхинолонов (1 на 15 млн. назначений, у спарфлоксацина — 1–3% случаев). Диарея, тошнота и рвота — наиболее частые побочные эффекты левофлоксацина, однако они встречаются гораздо реже, чем при приеме других фторхинолонов [14]. Основными противопоказаниями к назначению левофлоксацина можно считать повышенную чувствительность к нему и иным препаратам фторхинолонового ряда. Кроме того, левофлоксацин нельзя использовать у пациентов с эпилепсией, в детском и подростковом возрасте, в периоды беременности и лактации. Не рекомендуется прием этого антибиотика, если пациент ранее применял для лечения хинолоны и у него возникало поражение сухожилий.

Кроме этиотропной антибактериальной терапии в комплексном лечении внебольничных пневмоний рекомендуется использование **муколитиков** или **мукорегуляторов, бронхолитиков** и **отхаркивающих средств** (в виде таблетированных препаратов, сиропов, настоев и отваров) для дренирования очага воспаления.

В амбулаторной практике актуальным является внедрение комбинированных препаратов для симптоматической терапии, которые сочетают доказанную клиническую эффективность и удобство применения, обеспечивающие высокую приверженность пациентов к лечению.

Аскорил — комбинированный препарат, оказывающий бронхолитическое и отхаркивающее действие [15, 16]. В состав Аскорила входят салбутамол, бромгексина гидрохлорид и гвайфенезин, способные влиять сразу на несколько механизмов патогенеза заболевания, такие как мукостаз и бронхообструкция.

Салбутамол, являясь β_2 -адреномиметиком, обладает бронходилатирующим эффектом, улучшает мукоцилиарный клиренс, снижает проницаемость капилляров. Препарат также ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток.

Не менее важным компонентом препарата Аскорил является бромгексина гидрохлорид, оказывающий отхаркивающее действие. Бромгексин с его активным метаболитом амброксолом по своему фармакологическому действию представляет собой муколитический препарат. Стимулируя серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, бромгексин нормализует соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, что также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Амброксол (основной метаболит бромгексина) непосредственно стимулирует движение ресничек и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты. Уникальными свойствами бромгексина являются стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта и улучшение проникновения антибиотика в легочную ткань. Эти качества бромгексина делают его препаратом выбора для лечения пневмоний [17, 18].

Третий активный компонент Аскорила — гвайфенезин, сочетающий муколитическое и рефлекторное действие. Он раздражает рецепторы желудка и стимулирует гастропульмональный рефлекс, увеличивая секрецию бронхиальных желез и повышая активность ресничек мерцательного эпителия. Также он стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды. Гвайфенезин деполимеризует кислые мукополисахариды, снижая вязкость мокроты, облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Важным дополнительным эффектом гвайфенезина является его мягкое успокаивающее действие: препарат

снижает тревожность, уменьшает психогенную вегетативную симптоматику [18].

Целью исследования явился фармако-экономический анализ применения антибактериальных препаратов и других лекарственных средств для лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях.

Материал и методы

В исследование включен 121 пациент, которому в поликлиниках г. Иваново был установлен диагноз “внебольничная пневмония”: 81 женщина (66,9%) и 40 мужчин (33,1%) в возрасте от 20 до 84 лет (средний возраст $56 \pm 2,3$ года). Из них работали или учились 52 пациента (42,9%), безработными являлись 7 человек (5,8%), инвалидность имели 4 пациента (3,3%), остальные 58 пациентов были неработающими пенсионерами.

Проведен ABC/VEN-анализ лекарственных средств, назначенных в поликлиниках г. Иваново, на основе ретроспективной оценки фактических затрат. Сведения о закупочных ценах препаратов взяты из сети аптек “Максавит” по г. Иваново [19]. Анализ доли затрат на каждое лекарственное средство проводился по международным непатентованным наименованиям препаратов. ABC-анализ – это метод оценки рациональности расходования денежных средств путем распределения закупаемых лекарственных препаратов по трем классам в соответствии с их фактическим потреблением за определенный период. При проведении ABC-анализа определялся накопительный процент затрат. Лекарственные средства были разделены на три группы: А – наиболее затратные (80% затрат), В – менее затратные (15%), С – наименее затратные (5%). В исследовании использовался формальный VEN-анализ, который позволяет определить приоритетные группы лекарственных препаратов в соответствии с делением на три категории:

- V (vital – жизненно важные) – лекарственные средства, важные для спасения

жизни, имеющие опасный для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни;

- E (essential – необходимые) – лекарственные средства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний;
- N (non-essential – второстепенные) – лекарственные средства для лечения легких заболеваний, с недоказанной эффективностью и симптоматическими показаниями.

Препараты категории V выделялись на основании перечня жизненно необходимых и важных лекарственных средств, клинических рекомендаций и стандартов ведения больных пневмонией в амбулаторных условиях. Категория E не присваивалась, так как в отечественных нормативных документах эта позиция не отражена. Всем остальным препаратам, отличным от категории V, была присвоена категория N [20, 21].

Результаты исследования

Наличие такого фактора риска, как курение, отмечалось у 42 пациентов (36,5%). Сопутствующая патология в виде хронической обструктивной болезни легких имела у 11 пациентов (9,1%), заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) – у 65 (53,7%), хронических заболеваний почек – у 9 (7,4%), анемии – у 5 (4,1%), сахарного диабета – у 9 (7,4%). ВИЧ-инфицированными являлись 2 больных.

На момент обращения за медицинской помощью состояние было оценено как удовлетворительное у 111 больных (91,7%), как среднетяжелое – у 10 (8,3%). К сожалению, в амбулаторной практике нет возможности исследовать газовый состав артериальной крови, поэтому выраженность **дыхательной недостаточности** врачам пришлось оценивать по клиническим критериям. При наличии клинически установленной дыхательной недостаточности II стадии пациентов госпитализировали.

Таблица 1. Частота применения антибактериальных препаратов у больных пневмонией в амбулаторных условиях

Препарат	Частота назначения, %	Количество пациентов, абс.
Пенициллины	19,8	24
амоксциллин	6,6	8
амоксциллин/клавулановая кислота	13,2	16
Цефалоспорины	36,4	44
цефтриаксон	30,6	37
цефотаксим	1,7	2
цефазолин	4,1	5
Респираторные фторхинолоны: левофлоксацин, спарфлоксацин	18,2	22
Макролиды: азитромицин, кларитромицин	7,4	9
Ко-тримоксазол	0,83	1

Таким образом, 21 больной (17,4%) был госпитализирован в связи с тяжелым течением пневмонии, тяжелыми сопутствующими заболеваниями или по социальным показаниям. У остальных была диагностирована нетяжелая внебольничная пневмония, и их лечение было начато в амбулаторных условиях.

Клинически диагноз “пневмония” в день обращения был поставлен 77 больным (63,6%); 31 пациенту (26,5%) при первичном обращении участковыми терапевтами был поставлен диагноз острого респираторного заболевания. Остальным 12,9% пациентов были поставлены другие диагнозы: острый бронхит, обострение хронического бронхита, тромбоэмболия легочной артерии. На 2–3-й день от момента обращения диагноз пневмонии был поставлен еще 13 больным (10,8%), на 4–7-й день – 15 (12,4%). У остальных 13,2% пациентов пневмонию диагностировали более чем через 7 дней с момента первого обращения к врачам.

В амбулаторных условиях антибактериальная терапия была назначена в день установления диагноза “пневмония”. По частоте применения на 1-м месте оказались цефалоспорины для парентерального введения (36,4%), на 2-м – полусинтетические пе-

нициллины для перорального применения (19,8%), на 3-м – респираторные фторхинолоны (18,2%), на 4-м – макролиды (7,4%) (табл. 1). Таким образом, в основном назначались современные антибиотики согласно клиническим рекомендациям, тогда как доля устаревших препаратов (цефазолин, ко-тримоксазол) очень мала. Однако зафиксирована тенденция к применению в амбулаторной практике такой организационно и экономически затратной технологии, как парентеральное введение препаратов.

Смена эмпирически назначенного антибактериального препарата в связи с его недостаточной эффективностью через 48–72 ч с момента начала лечения была произведена у 23 пациентов (19%), причем в 2 случаях при выборе в качестве стартовой терапии цефазолина состояние пациентов ухудшилось, потребовались госпитализация и применение комбинированной антибактериальной терапии (табл. 2). Чаще всего неэффективными оказывались макролиды, цефтриаксон и амоксициллин.

Ни в одном случае назначения левофлоксацина в качестве препарата первого или второго ряда замены из-за недостаточной эффективности не потребовалось.

При анализе лекарственных средств группы А выявлено, что основной объ-

Таблица 2. Смена эмпирически назначенного антибактериального препарата для лечения пневмонии в амбулаторных условиях

Препарат первого ряда	Частота замены, абс. (% от назначенных)	Препарат второго ряда
Амоксициллин	3 (37,5)	Цефтриаксон
Цефтриаксон	10 (27,0)	Левифлоксацин
Цефтриаксон	3 (8,1)	Азитромицин
Цефазолин	2 (4,0)	Эритромицин + фторхинолоны (внутривенно в стационаре)
Азитромицин	3 (60,0)	Левифлоксацин
Кларитромицин	2 (50,0)	Цефтриаксон

Таблица 3. Распределение средств на препараты группы А

Препарат	Доля в объеме затрат, %	Стоимость у 1 пациента, руб.
Цефотаксим	25,31	9990,00
Цефтриаксон	12,84	227,00
Фенспирид	7,81	663,00
Лазолван	5,88	680,00
Амоксициллин	5,78	396,75
Амоксициллин/клавуланат	5,65	334,00
Азитромицин	5,25	788,00
Левифлоксацин	3,86	378,00
Ацетилцистеин	3,22	110,00
Кларитромицин	2,91	402,00
Аскорил	1,49	220,00

ем средств (80,0%) был израсходован на 11 препаратов, причем 61,6% средств затрачено на антибактериальные препараты (цефотаксим, цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат, азитромицин, левофлоксацин, кларитромицин), 10,59% – на муколитики (5,88% – на лазолван, 3,22% – на ацетилцистеин, 1,49% – на Аскорил) и 7,81% – на один второстепенный препарат (фенспирид) (табл. 3).

Таким образом, оптимизировать основную долю затрат на лечение пневмонии можно как путем снижения частоты использования препаратов, не включенных в национальные и международные рекомендации, так и путем выбора препаратов, сочетающих клиническую эффективность и приемлемую цену. Например, стоимость

курса терапии современными защищенными пенициллинами и респираторными фторхинолонами меньше в сравнении с цефалоспоридами для парентерального введения и макролидами. Интересно, что затраты на лечение Аскорилом, сочетающим в себе эффекты муколитика и бронходилататора, ниже, чем при применении таких муколитиков, как лазолван и ацетилцистеин, в комбинации с бронхолитическими средствами.

В группе В (15% затрат), включавшей в себя 2 антибактериальных и 3 патогенетических препарата, на антибиотики было затрачено 1,2% средств, на мукорегуляторы и бронхолитики – 12,9%.

В группе С (5% затрат), включавшей жаропонижающие и симптоматические препараты, витамины и иммуномодуляторы,

1,25% было потрачено на жаропонижающие и симптоматические препараты и 3,85% — на витамины и иммуномодуляторы.

Заключение

Эмпирическое применение антибактериальных препаратов для лечения пневмонии в амбулаторных условиях в соответствии с современными клиническими рекомендациями оказывается неэффективным примерно у 20% больных. Недостаточно эффективным эмпирически назначенный антибактериальный препарат первого ряда был у 19% больных. Чаще всего неэффективными оказывались макролиды, цефтриаксон и амоксициллин. Появившаяся в последнее время тенденция к парентеральному введению антибиотиков при лечении пневмонии в амбулаторных условиях является как экономически затратной, так и недостаточно эффективной. Чаще всего используемые для инъекционного введения цефалоспорины, с одной стороны, не действуют на внутриклеточные возбудители и резистентные к β -лактамам штаммы грамположительной флоры, а с другой — способствуют формированию устойчивости к полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином.

Интересен тот факт, что ни в одном из проанализированных случаев применения левофлоксацина и спарфлоксацина не отмечено неэффективности назначенных препаратов. Поэтому целесообразным представляется более частое использование

в амбулаторных условиях с целью лечения пневмонии респираторных фторхинолонов. Появление качественных дженериков позволяет не только эффективно проводить антибиотикотерапию респираторных инфекций, но и оптимизировать затраты на лечение пневмонии.

Снизить экономическое бремя лечения пневмонии в амбулаторных условиях также возможно за счет уменьшения удельного веса затрат на симптоматические препараты без доказанного клинического эффекта (витамины, иммуномодуляторы и т.д.).

Перспективной представляется технология применения в качестве патогенетической терапии комбинированных препаратов, оказывающих бронходилатирующее, муколитическое и рефлекторное отхаркивающее действие. Представитель этой группы Аскорил продемонстрировал не только клиническую эффективность, но и оптимальную стоимость лечения.

Таким образом, при лечении внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях приоритетность затрат должна принадлежать жизненно важным средствам, необходимым для проведения этиотропной терапии, — антибактериальным препаратам и высокоэффективным лекарственным средствам для проведения патогенетической и симптоматической терапии.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Pharmacoeconomic Aspects of the Treatment of Community-acquired Pneumonia in Outpatients

M.V. Aleksandrov, S.E. Ushakova, N.V. Budnikova, G.I. Sevastyanova, and A.S. Belevskiy

The article deals with the treatment of community-acquired pneumonia in outpatients and pharmacoeconomic aspects of administration of antibiotics and other drugs. The authors propose the solutions for decreasing treatment costs of such patients.

Key words: community-acquired pneumonia, outpatients, pharmacoeconomic analysis.