

Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций

А.С. Бекетов, С.В. Сидоренко, В.В. Писарев, Р.М. Комаров

Государственный научный центр по антибиотикам, г. Москва
Альянс клинических микробиологов и химиотерапевтов, г. Москва

Актуальность.

Термин «интраабдоминальная инфекция» используют для обозначения широкого спектра инфекций, которые, как правило, вызываются микроорганизмами, колонизирующими ЖКТ и проникающими в другие, обычно стерильные, области брюшной полости. С клинических позиций планирования программы антибактериальной терапии, целесообразно выделение двух основных категорий интраабдоминальных инфекций - неосложненных и осложненных [1].

При неосложненных инфекциях отсутствуют признаки перитонита и выраженной системной воспалительной реакции. Они не требуют длительной антибактериальной терапии после операции, назначение антибиотиков носит в основном профилактический характер (предупреждение послеоперационной инфекции).

Осложненные инфекции характеризуются той особенностью, что инфекционный процесс распространяется за пределы зоны его возникновения, вызывая развитие перитонита и сепсиса или формирование абсцесса в брюшной полости или забрюшинном пространстве [2].

Актуальность интраабдоминальных инфекций определяется тем, что большинство из них относится к жизнеугрожающим состояниям, они являются основной причиной ургентной госпитализации в хирургические стационары. Заболеваемость наиболее распространенной нозологической формой интраабдоминальных инфекций острым аппендицитом колеблется среди различных категорий населения в очень широких пределах - от 10 до 150 случаев на 100 000 населения [25]. Острый аппендицит, дивертикулит и холецистит являются ведущей причиной развития наиболее тяжелой формы интраабдоминальных инфекций - абдоминального сепсиса (табл. 1) [21].

При остром аппендиците частота осложнений и летальность в различных возрастных группах колеблются соответственно от 8 до 20% и от 0,2 до 3% [29]. Летальность при дивертикулитах составляет от 6 до

17% [22]. Более половины людей в возрасте старше 70 лет страдают от желчекаменной болезни [23], при этом у 20% из них развиваются серьезные инфекционные осложнения [24].

Интраабдоминальные инфекции являются одними из самых частых осложнений онкологических заболеваний органов брюшной полости. Так, в США ежегодно регистрируют до 140 000 случаев рака толстой кишки, при этом в 2,6 - 10% случаев развивается перитонит или абсцесс брюшной полости [25, 26].

Широко распространенные в прошлом первичные перитониты в настоящее время частично утратили свое значение. В «доантибиотическую эру» до 10% случаев ургентной госпитализации детей в хирургические стационары были связаны с этой патологией, в настоящее время данный показатель составляет менее 1% [27, 28]. В качестве одной из возможных причин указанных изменений рассматривается широкое применение антибиотиков для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей.

Тяжесть течения и потенциальная угроза жизни пациентов определяют то, что значительная часть интраабдоминальных инфекций является абсолютными показаниями к проведению антибактериальной терапии, к ним относятся [2]:

Таблица 1
Непосредственные причины развития абдоминального сепсиса (в %)

Причины	Лица старше 65 лет	Лица моложе 65 лет
Аппендицит	28	61
Дивертикулит	28	6
Холецистит	12	2
Холангит	12	8
Интраабдоминальный абсцесс	9	14
Рак прямой кишки, ишемия кишечника	11	9

- различные формы перитонита любой этиологии;
- деструктивный аппендицит;
- деструктивный холецистит;
- холангит;
- перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с давностью от начала заболевания более 6 ч;
- перфорация или некроз тонкой или толстой кишки любой этиологии;
- инфицированные формы панкреонекроза.

Проведение рациональной антибактериальной терапии, являющейся важным компонентом в комплексном лечении интраабдоминальных инфекций, в современных условиях широкого распространения антибиотикорезистентности является сложной задачей. Основой для выбора схем антибактериальной терапии являются данные о микробиологической активности препаратов, переносимости и фармакокинетики. Абсолютно необходимым является также подтверждение клинической эффективности схем лечения в контролируемых клинических испытаниях.

К настоящему времени в контролируемых клинических испытаниях показана приблизительно равная эффективность многих схем лечения интраабдоминальных инфекций. В этих условиях при выборе препаратов важную роль начинают играть экономические показатели — стоимость лечения. Наиболее надежную информацию о сравнительной стоимости различных схем лечения возможно получить в специальных контролируемых исследованиях. Однако проведение таких исследований сопряжено со значительными временными и финансовыми затратами. В этой связи вполне естественным является предварительное проведение моделирующих исследований. Моделирующие исследования в отличие от других видов фармакоэкономического анализа позволяют интегрировать данные из различных источников.

Учитывая вышеизложенное, значительный практический интерес представляло проведение сравнительного моделирующего исследования по указанной проблеме.

Цель настоящего исследования — провести сравнительную фармакоэкономическую оценку применения ряда современных антибиотиков при интраабдоминальных инфекциях.

Задачи:

- Разработать на основании данных контролируемых клинических исследований модель лечения интраабдоминальных инфекций.
- Рассчитать показатели стоимости лечения интраабдоминальных инфекций различными препаратами.

Методы. В настоящем исследовании была проведена на клинико-экономическая оценка методов антибак-

териальной терапии интраабдоминальных инфекций.

В ходе исследования был проведен расширенный информационный поиск в биомедицинских базах данных, списках литературы оригинальных обзоров и статей. Поиск информации осуществлялся в базах данных MedLine, PubMed, международного Cochrane — сообщества по следующим ключевым словам: «intra-abdominal», «infection», «imipenem», «cefepime», «meropenem», «cefoperazone/sulbactam», «cost-effectiveness», «clinical trials», «pharmacoeconomy». В дополнение к анализу оригинальных статей, систематических обзоров и баз данных в списках литературы полученных публикаций был проведен ручной поиск работ, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности препаратов сравнения при интраабдоминальных инфекциях, срок публикации — до августа 2002 г.

Отбирались публикации, содержащие информацию о клинических исследованиях, обзоры о применении разных средств для терапии интраабдоминальных инфекций. Для анализа требовались данные о применяемых схемах лечения интраабдоминальных инфекций только средней тяжести (тяжесть состояния больных по шкале APACHE II не более 15 баллов). В анализ не были включены сведения об антибактериальной терапии тяжелых инфекций, поскольку в этих случаях эффективность любого режима антибактериальной терапии далека от удовлетворительной.

Обоснование направления исследований.

Этиология интраабдоминальных инфекций. Поскольку основу любой антибактериальной инфекции составляют данные микробиологического исследования, представляется целесообразным в начале изложения результатов дать информацию о возбудителях интраабдоминальной хирургической инфекции по материалам исследований, проведенных в последнее время.

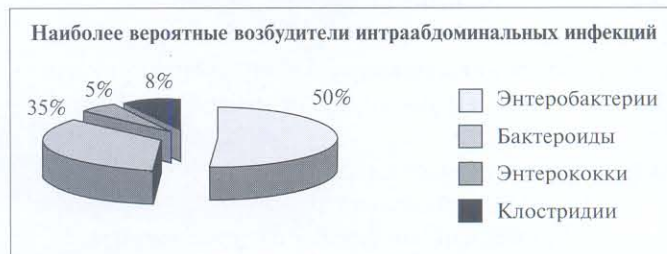
Интраабдоминальные инфекции, как правило, имеют полимикробную этиологию с участием широкого спектра грамотрицательных и грамположительных анаэробных и аэробных микроорганизмов (табл. 2). Ведущую роль играют грамотрицательные возбудители, главным образом энтеробактерии (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), псевдомонады, неспорообразующие анаэробы (особенно *B.fragilis*). Частота выделения грамположительных микроорганизмов составляет менее 30% [1].

В микробиологической структуре интраабдоминальных инфекций, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают нозокомиальные штаммы энтерококков, а также *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*. Эти микроорганизмы от-

Таблица 2
Основные возбудители интраабдоминальных инфекций

Микроорганизмы		Анаэробы
грамотрицательные	грамположительные	
<i>E.coli</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>B.fragilis</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Proteus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>		<i>Clostridium spp.</i>
Другие энтеробактерии		<i>Peptococcus spp.</i>
<i>P.aeruginosa</i>		<i>Peptostreptococcus spp.</i>

Диаграмма 1
Частота выявления основных возбудителей интраабдоминальных инфекций [1]



личаются высокой резистентностью к антибиотикам.

Первичный перитонит чаще вызывается *E.coli*, *K.pneumoniae*, пневмококками, стрептококками, реже – анаэробами. Редкое выделение анаэробов при первичном перитоните обусловлено высокой концентрацией кислорода в асцитической жидкости. Часто возбудитель остается неустановленным.

В последние годы в этиологии многих интраабдоминальных инфекций, таких как перитонит, внутрибрюшные абсцессы, деструктивный панкреатит, значительно возросла роль грибов *Candida*, что необходимо учитывать при проведении антимикробной терапии [2].

Возбудителями первичного перитонита, как правило, являются грамотрицательные энтеробактерии. Вто-

ричный перитонит имеет смешанную аэробно-анаэробную этиологию (табл. 3).

Чувствительность. Программа эмпирической антибактериальной терапии инфекций в конкретном медицинском учреждении должна разрабатываться и корректироваться на основании локальных данных о возбудителях и их чувствительности к антибиотикам. Так, например, в условиях РФ могут быть использованы результаты многоцентрового исследования распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций [6], в которое наряду с другими антибиотиками был включен цефоперазон/сульбактам (сульперазон) (табл. 4).

Схемы лечения интраабдоминальных инфекций. Схемы антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций разрабатывают исходя из данных об их этиологии. Исторически наиболее ранние схемы лечения указанной патологии основывались на применении различных комбинаций аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин и др.), а также препаратов, обладающих антианаэробной активностью (метронидазол, клиндамицин) [2, 10, 30].

В последующие годы в клинической практике появились антибактериальные средства, обладающие более широким спектром. Так, появление цефалоспоринов II–III поколений позволило упростить схемы комбинированной терапии, заменив этими препаратами аминопенициллины и аминогликозиды.

Таблица 3
Возбудители интраабдоминальных инфекций [2]

Микроорганизмы
Перитонит первичный
- <i>E.Coli</i>
- <i>Klebsiella spp.</i>
- <i>Proteus spp.</i>
- <i>Enterobacter spp.</i>
- <i>S. pneumoniae</i>
- <i>Enterococcus spp.</i>
Перитонит вторичный*
- <i>Enterobacteriaceae</i>
- <i>P. aeruginosa</i>
- <i>Enterococcus spp.</i>
- Анаэробы

Примечание. * – как правило, полимикробной этиологии.

Таблица 4
Чувствительность возбудителей интраабдоминальных инфекций к препаратам исследования [6]

Возбудитель	Чувствительность, %	
	к сульперазону	к имипенему
<i>E.Coli</i>	98,3	99,1
<i>Klebsiella spp.</i>	88,2	98,9
<i>Enterobacter spp.</i>	93,3	100
<i>Staphylococcus spp. (MS)</i>	100	100
<i>B. fragilis</i>	100	98,9
<i>Bacteroides spp.</i>	100	100
<i>Peptococcus spp.</i>	100	100
<i>P.aeruginosa</i>	68,8	46,7

Примечание. MS – метициллин-чувствительные.

Следующие этапы развития схем лечения связаны с появлением препаратов, сочетающих широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов с антианаэробной активностью (карбапенемы и защищенные беталактам). Наличие у этих препаратов аэробной и анаэробной активности позволяет применять их в режиме монотерапии при лечении тяжелых интраабдоминальных инфекций, в том числе при абдоминальном сепсисе. Внедрение в медицинскую практику фторированных хинолонов и цефалоспоринов IV поколения еще больше расширило возможности антибактериальной терапии.

Полученные в зарубежных и отечественных исследованиях данные свидетельствуют о возможности проведения монотерапии среднетяжелых интраабдоминальных инфекций. Таким образом, к настоящему времени разработано значительное количество схем комбинированной и монотерапии интраабдоминальных инфекций. Накопленные к настоящему времени клинические данные свидетельствуют о том, что схемы монотерапии, основанные на современных антибиотиках, превосходят по клинической и бактериологической эффективности схемы комбинированной терапии

[14, 16]. Показано, что меропенем превосходит комбинацию цефуроксима с гентамицином [5], имипенем - комбинацию ципрофлоксацина с метронидазолом [19], цефоперазон/сульбактам - комбинацию клиндамицина с гентамицином [3, 4].

Наиболее современные схемы терапии интраабдоминальных инфекций приведены в табл. 5.

Решающую роль для результатов комплексного лечения интраабдоминальной инфекции играет адекватная эмпирическая терапия, т.е. терапия до получения результатов бактериологического исследования у конкретного пациента. Вполне очевидно, схемы эмпирической терапии по своему спектру действия должны охватывать максимально широкий спектр возможных этиологических агентов и активность в отношении антибиотикорезистентных микроорганизмов. Этому требованию в наибольшей степени удовлетворяют схемы лечения, основанные на карбапенемных антибиотиках. Цефалоспорин IV поколения цефепим также характеризуется широким спектром действия и способностью преодолевать некоторые актуальные механизмы резистентности микроорганизмов. Недостатком является пробел в отношении анаэробных патогенов, но он обычно устраняется добавлением метронидазола. Защищенный цефалоспорин III поколения - цефоперазон/сульбактам также обладает широким спектром действия, включающим анаэробные микроорганизмы. Препарат активен в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы широкого и расширенного спектров.

Исходя из вышесказанного, сравнительная клинико-экономическая оценка перечисленных препаратов представляет значительный практический интерес.

Схемы лечения интраабдоминальных инфекций, включенные в сравнительное фармакоэкономическое исследование применения антибиотиков при интраабдоминальных инфекциях:

- *имипенем/циластатин* (тиенам, Мерк Шарп и Доум Идеа);
- *меропенем* (меронем, АстраЗенека);
- *цефепим* (максипим, Бристол-Майерс Сквибб) + метронидазол (Alchon Parenterals);
- *цефоперазон/сульбактам* (сульперазон, Пфайзер).

Получение исходных данных для моделирования. В качестве исходных были взяты данные об эффективности и безопасности тиенама, максипима, меронема и сульперазона из сравнительных клинических исследований (рандомизированные, двойные слепые, многоцентровые испытания с адекватной статистической обработкой полученных данных) [3, 4, 5, 15, 19, 20]. Мета-анализ по изучаемым в настоящей работе проблемам проводился по сравнению клинической эффективности и безопасности монотерапии карбапенемами при интраабдоминальных инфекциях [19], в ходе которого не

Таблица 5

Препараты выбора при абдоминальных инфекциях [1, 7, 8]

Инфицированный некроз поджелудочной железы и/или забрюшинная септическая флегмона
<i>Препараты выбора:</i> • карбапенемы (тиенам или меропенем) <i>Альтернативные препараты:</i> • максипим + метронидазол • цефоперазон + сульбактам (сульперазон) <i>Дополнительные препараты:</i> • флуконазол
Вторичный распространенный перитонит вследствие деструкции полового органа или запущенной непроходимости кишечника
<i>Препараты выбора:</i> • фторхинолоны или цефалоспорины III поколения + метронидазол • максипим + метронидазол • карбапенемы (тиенам или меропенем) • цефоперазон + сульбактам (сульперазон) <i>Дополнительно:</i> • пробиотики
Послеоперационный перитонит
<i>Препараты выбора:</i> • карбапенемы (тиенам или меропенем) • максипим + метронидазол • цефоперазон + сульбактам (сульперазон) • пиперациллин/тазобактам + метронидазол <i>Обязательно:</i> • пробиотики
Третичный перитонит
<i>Препараты выбора:</i> • карбапенемы (тиенам или меропенем) • фторхинолоны + аминогликозид (амикацин) + метронидазол <i>Обязательно:</i> • пробиотики

было выявлено статистически значимого различия между монотерапией и традиционными комбинациями карбапенемов. В этих исследованиях, в свою очередь, проводился отбор пациентов со следующими патологиями: послеоперационный перитонит, абсцесс брюшной полости, панкреонекроз, аппендицит. Общее число пациентов, включенных в нашу модель, составило 468 человек. Тяжесть состояния больных в среднем составляла 15 баллов по шкале APACHE II. Показатели продолжительности лечения, частоты побочных эффектов, частоты неудач лечения брались из тех же клинических исследований. Пациенты получали один из указанных антибиотиков в стационаре в стандартной рекомендуемой дозе внутривенно (цефепим 2 г + метронидазол 500 мг 2 раза в день; имипенем/циластатин 500 мг 3 раза в день; цефоперазон 2,0/сульбактам два раза в день; меропенем 500 мг 3 раза в день).

Полученные при анализе результатов клинических исследований исходные данные для моделирования представлены в табл. 6.

Как следует из материалов таблицы, эффективность сравниваемых схем лечения достоверно не различалась, практически одинаковой была и длительность терапии. При осложненных инфекциях длительность терапии определяется индивидуально и может быть существенно большей [9, 11, 12]. Частота возникновения дополнительной инфекции и развития побочных эффектов также значимо не различаются.

Следует обратить внимание на показатель частоты смены антибиотиков при неудачах лечения сравниваемыми схемами. Несколько большая частота таких событий отмечалась на фоне применения имипенема и меропенема. Информация о конкретных причинах не-

удач и смены антибиотиков, сроках такой смены и о назначенных в этих случаях препаратах в публикациях не приводится. В приведенных исследованиях случаи реинфекции не включены в раздел неудач лечения. Наиболее вероятной причиной неудач лечения может быть наличие возбудителей, устойчивых к применяемым препаратам, учитывая спектр действия сравниваемых препаратов, таковыми могут быть энтерококки и метициллинрезистентные стафилококки. В разработанной нами модели были сделаны допущения, что при неэффективности терапии схема лечения менялась через три дня (срок установлен после опроса экспертов и совпадает с данными литературы) [10, 13]. На основании такого допущения при неудаче лечения представляется логичным назначение ванкомицина в дозе 2 г/сут.

Естественно, энтерококки или MRSA могут быть далеко не единственной причиной неудачи лечения, однако в данном случае мы сочли нецелесообразным последующее усложнение модели и включение в анализ других схем альтернативной терапии.

Клинико-экономический анализ. Клинико-экономический анализ заключался в расчете стоимости лечения на основании полученных исходных данных. При расчете стоимости лечения мы принимали во внимание следующие характеристики.

Стоимость препарата. Данные о стоимости препаратов на фармацевтическом рынке РФ представлены в табл. 7. Анализировались сведения, предоставленные производителями лекарственных средств, а также информационным бюллетенем «Медицина (медицинские препараты, оборудование, услуги)» агентства «Мобиле», «Фармацевтическим бюллетенем», Государственным

Таблица 6

Частота (в %) клинических исходов, осложнений и побочных эффектов при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией [3, 4, 5, 15, 19, 20]

Показатель	Имипенем/ циластатин	Меропенем	Цефепим + метронидазол	Цефоперазон/ сульбактам
Средняя продолжительность лечения, дни	8,4	8,3	8,8	8,6
Эффективность	86	87,5	85,3	86,8
Смена антибиотика	14,8	13,5	9,5	6,6
Раневая инфекция с лихорадкой	1,6	1,5	НД	НД
Дополнительное хирургическое вмешательство	7,4	7,8	2,1	8
Дополнительно возникшая инфекция мочевыводящих путей	8	5	13	НД
Дополнительно возникшая бактериемия	7	7,5	6	8
Дополнительно возникшая раневая инфекция	7	НД	4	5
Дополнительно возникшая пневмония	7	НД	5	3
Дополнительно возникший кандидоз слизистых или кожи	4	НД	2	2,3
Колит	4	НД	1	НД
Инфекция в месте венозного катетера	2	НД	1	НД
Другие инфекции	4	НД	2	4
Побочные эффекты:				
Тошнота	24	НД	24	21,2
Диарея	20	НД	15	12
Рвота	13	НД	13	6

Примечание. НД - отсутствие достоверных данных по категории.

Таблица 7

Стоимость антибиотиков при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией (по данным крупнейших российских дистрибьюторов ЛС)

Название препарата	Дозировка	Производитель	Стоимость	
			долл.	руб.
Тиенам для в/в применения	Фл. 500 мг № 5	Merk Sharp & Dohme	97,52	3 105,04
Тиенам для в/м инъекций	Фл. 500 мг	Merk Sharp & Dohme	20,03	637,76
Меронем для в/в применения	Фл. 1 г №10	AstraZeneca	459,85	14 641,62
Меронем для в/в применения	Фл. 500 мг №10	AstraZeneca	235,21	7 489,09
Максипим пор. для инъекций	Фл. 500 мг	Bristol Myers Squibb	6,22	198,04
Максипим пор. д/инф.	Фл. 1 г	Bristol Myers Squibb	12,43	395,77
Сулперазон пор. д/инф.	Фл. 2 г	Pfizer	15,55	495,11
Метронидазол р-р д/инф	0,5% р-р 100 мл	Ahlcon Parenterals	0,56	17,83

реестром цен на лекарственные средства. Цена препаратов, рассматриваемых в данном анализе, рассчитывалась как средняя, от оптовых цен предложений фирм-дистрибьюторов (по базам данных агентств «Фармацевтический бюллетень», «Мобиле»). Применялся расчетный курс 1 долл. = 31,84 руб.

Стоимость введения препарата. Данные о стоимости введения препаратов, включающие расходы на растворитель (для препаратов в форме порошка), шприцы и системы для капельных вливаний и другие расходные материалы, приведены в табл. 8.

Таблица 8

Стоимость вспомогательных материалов для проведения инъекций/инфузий [17]

Расходуемые материалы	Стоимость, руб.
Система для инфузионного введения	6,84
Шприц 5 мл	0,93
Игла	0,62
Периферический катетер	20,22
Раствор глюкозы 5% (250 мл)	10,58
Раствор хлорида натрия 0,9% (250 мл)	18,04
Итого:	55,45

Стоимость диагностических процедур, консультационных услуг и 1 койко-дня. Для оценки стоимости диагностических процедур, консультационных услуг и 1 койко-дня были проанализированы преискурранты медицинских учреждений различной ведомственной принадлежности и форм собственности (данные Московского городского фонда обязательного медицинского страхования/МГФОМС, Медсанчасти «ЗИЛ», ЗАО «МЕДСИ» г. Москва, поликлиники №220 г. Москвы, Центрального клинического военного госпиталя ФСБ России) за 2001-2002 гг. Стоимость перечисленных процедур и услуг по преискуррантам государственных лечебных учреждений были практически идентичны и основывались на данных ФОМС. Вышесказанное послужило основой для использования в расчетах усредненных цен (табл. 9).

Стоимость дополнительных лечебных мероприятий. Необходимость в дополнительных лечебных мероприятиях возникает при неудачах терапии, реинфекциях и развитии побочных реакций. Основным последствием неудачи терапии является смена антибиотика. Выше было обосновано допущение о том, что наиболее веро-

Таблица 9

Стоимость медицинских услуг, оказываемых при интраабдоминальной инфекции [18]

Вид лабораторной диагностики	Стоимость услуги по преискурранту, руб.	Количество применений в процессе лечения	Стоимость услуги в процессе лечения, руб.
Общий анализ крови	120	3	360
Биохимический анализ крови (общ. белок, альбумины/глобулины, холестерин, триглицериды, билирубин общий, прямой, мочевины, креатин, мочевины, калий, натрий, железо, АСТ, АЛТ, γ-ГТП, щелочная фосфатаза, КФК)	890	2	1 780
Копрологическое исследование	36	2	72
Исследование биологического материала на флору с изучением свойств возбудителя и определением чувствительности к антибиотикам	400	1	400
УЗИ брюшной полости	330	2	660
Рентген - обзорная брюшная полость без латерографии	235	1	235
Консультация ведущего специалиста	500	3	1 500
Стоимость койко-дня (в общей 3-, 4-местной палате)	455	8	3 640
Итого:	2 966		8 647

ятым препаратом выбора в этом случае будет ванкомицин. Стоимость дополнительного лечения ванкомицином, рассчитанная исходя из данных о частоте смены антибиотиков, приведена в табл. 11.

В этой же таблице имеются данные о стоимости лечения побочных эффектов — тошноты, рвоты и диареи. Поскольку в анализируемых исследованиях данные о характере лечения побочных эффектов не представлены, то в расчеты включалась стоимость стандартных курсов лечения противорвотными (метоклопромид 2,0 х 3 раза в день), противодиарейными (лоперамид, лингвальная форма 2,0 мг х 2 раза в день) препаратами, а также энтеросорбентами (энтеродез 5г х 3 раза в день).

При расчетах стоимости дополнительных хирургических вмешательств использовались усредненные стоимостные показатели ФОМС для релапоротомии (оперативное вмешательство 3-й категории).

Анализ стоимости лечения проводили последовательно на трех уровнях [17]. Стоимость курса лечения сравниваемыми схемами для одного больного приведена в табл. 10.

Стоимость курса лечения антибиотиком с учетом стоимости введения, терапии побочных эффектов и осложнений, а также стоимости лечения больных, у которых эмпирическая терапия оказалась неэффективной, приведена в табл. 11.

Расчет соотношения «затраты/эффективность». Соотношение «затраты/эффективность» (т.е. стоимость одного вылеченного больного) составило 578,9 долл. для цефоперазона/сульбактама, 750 долл. для це-

фепима, 839,14 долл. для имипенема/циластатина и 948,53 долл. для меропенема.

Обсуждение результатов. В итоге сумма затрат на лечение 100 пациентов с интраабдоминальной инфекцией средней тяжести (до 15 баллов по шкале АРАСН II) для цефоперазона/сульбактама составила 1 820 658 руб., для комбинации цефепима с метронидазолом — 2 358 780 руб. Для препаратов группы карбапенемов сумма затрат составила: для меропенема — 2 983 145 руб., для имипенема/циластатина — 2 639 089 руб.

Показатель «затраты/эффективность» в итоге был наименьшим и составил 578,9 долл. для цефоперазона/сульбактама. Как видно из приведенных выше результатов, наиболее дорогим в нашем случае оказалось лечение меропенемом и имипенемом/циластатином, основную роль в этом сыграла первоначальная стоимость данных препаратов на рынке. Менее затратной оказалась терапия цефоперазон/сульбактамом и цефепимом в комбинации с метронидазолом.

Исходные данные об эффективности и безопасности препаратов исследования были взяты из достоверных и доказательных источников — контролируемых клинических испытаний. На этапе оценки затрат на дополнительное хирургическое вмешательство, лечение дополнительно возникшей инфекции и терапии побочных эффектов нами использовался метод моделирования, так как в самих исследованиях отсутствовала подробная информация об этих осложнениях и дополнительных манипуляциях. На данном этапе возможна потенциальная системная ошибка в подсчетах, оцениваемая авторами в $5 \pm 0,45\%$ ($p = 0,05$). В нашей работе

Таблица 10

Стоимость курса антибиотиков при лечении одного больного с интраабдоминальной инфекцией

Стоимостной показатель	Меронем	Тиенам	Сульперазон	Цефепим + Метронидазол
Среднее количество дней лечения	8,3	8,4	8,6	8,8
Режим дозирования	500 мг * 3 раза в день 2 раза в день	500 мг * 3 раза в день метронидазол: 500 мг*2 раза в день	Цефоперазон 2,0/ Сульбактам 1,0	Цефепим: 2,0*2 раза в день
Стоимость курса, руб.	20 657,42	17 984,83	15 051,34	9 027,73

Таблица 11

Расчет стоимости терапии исследуемыми препаратами

Виды расходов на 100 пациентов, руб.	Меропенем	Имипенем/ циластатин	Цефепим + метронидазол	Цефоперазон/ сульбактам
Стоимость курса лечения исследуемым антибиотиком (с учетом введения)	2 601 906	2 191 271	1 720 717	1 725 154
Стоимость лечения дополнительным антибиотиком при смене схемы	270 308	347 743	93 554	12 132
Стоимость лечения осложнений (с учетом хирургического вмешательства)	36 192	34 336	28 293	37 120
Стоимость терапии побочных эффектов	65 738	65 738	51 621	46 250
Итого	2 983 145	2 639 089	2 358 780	1 820 658

мы постарались максимально объективно учесть все возможные затраты на лечение. Цены приведены на август 2002 г.

Дизайн нашего исследования совмещал в себе как доказательные данные, так и модельные расчёты. Конечно, результаты авторов не могут считаться всеобъемлюще достоверными и окончательными, но, несомненно, могут служить как маркерами, отражающими современное состояние затрат на лечение интраабдоминальных инфекций, так и инструментом для разработки дизайна последующего контролируемого исследования.

Необходимость проведения контролируемых исследований в РФ по данной проблеме обусловлена клинико-микробиологической ситуацией, сложившейся в нашей стране: например, уровень резистентности и частота выделения возбудителей значительно отличаются от зарубежных. Авторы исследования понимают, что изложенный материал не является истиной в последней инстанции, и с готовностью рассмотрят замечания и пожелания.

Abstract

We performed a retrospective, comparative study in patients with intra-abdominal infection to determine the efficacy, safety and economic outcomes of empiric cefoperazone/sulbactam monotherapy compared with the meropenem, imipenem/cilastatin and combination of cefepime plus metronidazol. A

total of 468 patients diagnosed with intra-abdominal abscess, peritonitis, pancreatitis were included in the study. The data on the used circuits of treatment intra-abdominal infections of average severity (the severity of patients condition according to scale APACHE II was less than 15) were required for the analysis. Patients were randomized to receive either 500 mg meropenem i.v. every 8 hours or 500 mg imipenem/cilastatin i.v. every 8 hours or 2 g cefepime i.v. every 12 hours plus 500 mg metronidazol twice daily or cefoperazone/sulbactam 2 g daily administered in evenly divided doses every 12 hours. Overall satisfactory clinical responses (cure or improvement) were achieved at the end of treatment in 87,5% of meropenem-treated patients, 86% in the imipenem/cilastatin treated group, 85,3% in the cefepime treated group and 86,8% in cefoperazone/sulbactam group (relative risk 1.25; 95% confidence interval >1.00, 1.55. In total cost on the treatment 100 patients with intra-abdominal infections for cefoperazone/sulbactam has formed 1 820 658 roubles, for combinations cefepime with metronidazol - 2 358 780 roubles. For preparations of carbapenem group cost has formed: for meropenem - 2 983 145 rub., for imipenem/cilastatin - 2 639 089 roubles. «Cost/effectiveness» in total: 750 \$ for cefepime, and 839,14 \$ for imipenem/cilastatin, 948,53 \$ for meropenem and 578,9 \$ for cefoperazone/sulbactam. The most expensive in our study is meropenem and imipenem/cilastatin treatment, main role in this has played an initial cost of preparations. Less expensive is cefoperazone/sulbactam and cefepime with metronidazol therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001.
2. Тельфант Б.Р., Голозоровский В.А. и др. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций и абдоминального сепсиса // РМЖ, т. 2, №1, 2000.
3. Jauregui L.E., Appelbaum P.C., Fabian T.C., Hageage G., Strausbaugh L., Martin L.F. A randomized clinical study of cefoperazone and sulbactam versus gentamicin and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, № 3, 1990, p. 423-33.
4. Greenberg R.N., Cayavec P., Danko L.S., Bowen K., Montazemi R., Kearney P.A., Johnson S.B., Strodel W.E. Comparison of cefoperazone plus sulbactam with clindamycin plus gentamicin as treatment for intra-abdominal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, № 3, 1994, p. 391-401.
5. Jaspers C.A., Kieft H., Speelberg B., Buiting A., van Marwijk Kooij M., Ruys G.J., Vincent H.H., Vermeulen M.C., Olink A.G., Hoepelman I.M. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, № 5, 1998, p.1233-8.
6. Grudinina Svetlana A., Sidorenko Sergei V. et al. /International Journal of antimicrobial Agents 7 (1996) 109-117.
7. Тельфант Е.Б., Филимонов М.И., Бурячев С.З. Абдоминальный сепсис // Русский медицинский журнал. - 1998. - Т. 6, № 11. - С. 697 - 706.
8. Тельфант Е.Б. и др. Антибиотики и химиотерапия, 1999; 44 (11): 17-22.
9. Dellinger E.P. Antibiotic prophylaxis in trauma: penetrating abdominal injuries and open fractures. *Rev Inf Dis* 1991; 13 (Suppl 10):847-57.
10. Dellinger E.P., Gross P.A., et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Inf Dis* 1994; 18:422-7.
11. Thomas M.G. Infections in intensive care patients. In: *Antibiotic and Chemotherapy*, 7th Edition. Ed. by F. O'Grady et al. Churchill Livingstone, NY, 1997; 632-47.
12. Dellinger E.P., Gross P.A., et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Inf Dis* 1994; 18:422-7.
13. Doberneck R.C., Mittelman J. Reappraisal of the problems of intra-abdominal abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154:875-9.
14. Paul M., Leibovici L.L., Grozinsky S.G., Silbiger I.S., Soares-Weiser K. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for treating sepsis (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
15. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. Verwaest C., Belgian Multicenter Study Group *Clinical Microbiology & Infection*, №6, 2000, p.294-302.
16. Lennard E.S., Dellinger E.P., et al. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982; 195:19-24.
17. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) // Под ред. проф. П.А. Воробьева. М., 12.
18. Прейскурант Медицинских услуг ЦКВГ ФСБ РФ, от 24.12.2001.
19. Solomkin J.S., Reinhart H.H., et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996; 233(3):303-15.
20. Barie P.S. et al. //Arch Surg 1997; 132: 1294-302.
21. Cooper G.S., Shlaes D.M., Salata R.A. Intraabdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. *Clin Infect Dis* 1994; 19:146-8.
22. Watters J.M., Blakslee J.M., March R.J., et al. The influence of age on the severity of peritonitis. *Can J Surg* 1996; 39:142-3.
23. Crump C. The incidence of gallstones and gallbladder disease. *Surg Gynecol Obstet* 1931; 53:447-55.
24. Margiotta S.J., Willis I.H., Wallack M.K. Cholecystectomy in the elderly. *Am Surg* 1988; 54:34-9.
25. Crowder V.H., Cohn I. Perforation in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1967; 10:415-20.
26. Stower M.J., Hardcastle J.D. The results of 1115 patients with colorectal cancer treated over an 8-year period in a single hospital. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11:119-23.
27. Nohr C.W., Marshall D.G. Primary peritonitis in children. *Can. J. Surg.* 1984, 27(2), 179-181.
28. McDougal W.S., Izant R.J., Zollinger R.M. Primary peritonitis in infancy and childhood. *Ann. Surg.* 1975, 181, 310-313.
29. Kraemer M., Franke C., Ohmann C., Yang Q. Acute appendicitis in late adulthood: incidence, presentation, and outcome. Results of a prospective multicenter acute abdominal pain study and a review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(7):470-481.
30. Antibiotic guidelines 9th Ed., Australia, 1996.