

Перспективное сравнительное клинико-экономическое исследование терапевтической эффективности ТОБРЕКС® 2Х и ТОБРОПТ при лечении бактериальных конъюнктивитов

Белоусов Д. Ю.¹, Атарщиков Д. С.², Куликов А. В.¹, Зырянов С. К.³, Белоусов Ю. Б.³, Синева Г. М.⁴, Кумалагов А. Х.⁵, Пересветова Е. В.⁶, Манукова С. Н.⁷, Афанасьева Е. В.¹, Колбин А. С.⁸

¹ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

² — Эндокринологический научный центр РАМН, г. Москва

³ — ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», г. Москва

⁴ — Поликлиника № 27, г. Москва

⁵ — Поликлиника № 140, г. Москва

⁶ — Поликлиника № 195, г. Москва

⁷ — Поликлиника № 31, г. Москва

⁸ — Лаборатория клинической фармакологии Медицинского лечебно-диагностического учебно-диагностического центра, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Введение

Основной клинической формой бактериальных инфекций глаз по локализации является конъюнктивит.

Конъюнктивиты по скорости развития симптомов можно подразделить на молниеносные, острые и хронические:

- молниеносный конъюнктивит является неотложным медицинским состоянием, которое может привести к перфорации роговицы и потере зрения. Основными возбудителями являются *N.gonorrhoeae* и *N.meningitidis*;
- острый бактериальный конъюнктивит является сравнительно доброкачественным заболеванием со средней длительностью 7–10 дней (при отсутствии лечения) и 3–5 дней (при проведении терапии). Типичными возбудителями являются *S.aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *S.pneumoniae* и другие стрептококки, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *P.aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, а также различные виды *Enterobacteriaceae* [1–4];
- хронический бактериальный конъюнктивит — основным возбудителем является *S.trachomatis*.

Вит — основным возбудителем является *S.trachomatis*.

В отношении наиболее значимых возбудителей инфекций глаз *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, особенно актуальна проблема резистентности к широко используемым антибиотикам [5, 6].

Выбор антибиотиков для терапии инфекционных заболеваний глаз в отечественной офтальмологической практике преимущественно производится эмпирически. Микробиологические исследования, как правило, проводятся в случае неэффективности проводимой терапии. Кроме того, не все лечебно-профилактические учреждения имеют доступ к дорогостоящим современным методам идентификации возбудителей и определения их чувствительности к антимикробным препаратам.

В проспективном многоцентровом микробиологическом исследовании структуры и резистентности к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз в различных регионах России — ВИЗа (2008 г.) изучались клинически значимые последовательные штаммы микроорганизмов, выделенные у пациентов любого возраста и пола с инфекцией глаз [7]. Была изучена структура бакте-

риальных возбудителей наиболее распространённых инфекций глаз, а также их чувствительность к применяемым в офтальмологии антибиотикам в различных регионах России.

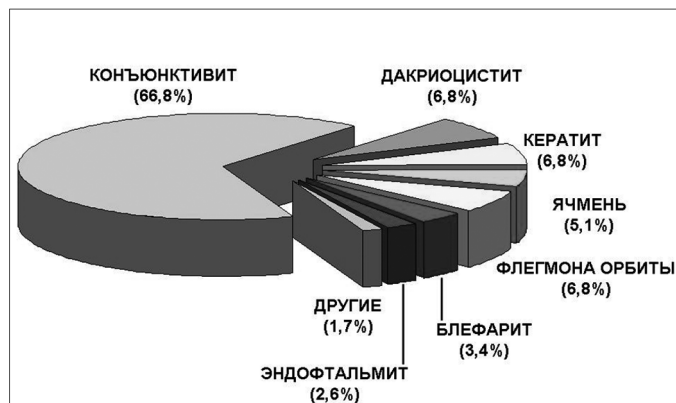


Рис. 1. Структура клинических диагнозов [7]

По результатам исследования ВИЗа наиболее распространённой бактериальной инфекцией глаз в России (2008 г.) являлся конъюнктивит — 66,8 % нозологий [7]. Основными выделенными микроорганизмами при бактериальной инфекции глаз являлись *Staphylococcus spp.*, к которым относились 60,8 % всех штаммов (рис. 1). Наибольшая часть (40,4 %) данных штаммов была представлена *S.aureus*. Наиболее активными в отношении протестированных штаммов, в том числе *S.aureus*, являлись аминогликозиды, фторхинолоны III и IV поколений. В отношении большинства выделенных микроорганизмов низкой активностью обладали тетрациклин и хлорамфеникол (устойчивы 39,1 и 63,5 % штаммов *Enterobacteriaceae spp.*, а также 25 и 33,3 % штаммов коагулазонегативных стафилококков, соответственно).

По результатам исследования ВИЗа были разработаны рекомендации по оптимизации эмпирической терапии наиболее распространённых инфекций глаз.

В качестве препаратов выбора при эмпирической терапии инфекций глаз бактериальной этиологии могут рассматриваться:

1. аминогликозиды;
2. фторхинолоны (в первую очередь III и IV поколений);
3. эритромицин (исключая случаи подозрения на синегнойную инфекцию).

Учитывая высокую частоту резистентности возбудителей к тетрациклину и хлорамфениколу (левомицетину), применение данных препаратов следует ограничить.

Сегодня в РФ для лечения бактериальной инфекции глаз, в основном, используют препараты с сомнительным эффектом — сульфацил натрия (альбуцид) в 50 % случаев, и с развившейся к ним резистентностью — левомицетин (18 %) и тетрациклин (16 %), т.е. в 84 % случаев принимаются малоэффективные средства (табл. 1) [8].

Таблица 1

Объём продаж (уп.) антибактериальных офтальмологических лекарственных средств в 2009 г.

Торговое наименование (МНН)	Количество упаковок
Сульфацил натрия (альбуцид)	20 248 123,00
Левомецетин (хлорамфеникол)	7 334 534,00
Тетрациклин	6 229 967,00
Ципромед (ципрофлоксацин)	1 869 501,00
Ципролет (ципрофлоксацин)	986 887,00
ТОБРЕКС (тобрамицин)	779 713,00
Эритромицин	551 193,00
Флоксал (офлоксацин)	502 655,00
Ципрофлоксацин	208 325,00
Витабакт (пиклоксидин)	187 710,00
Гентамицин	66 395,00
Офтатвикс (левофлоксацин)	39 902,00
Колбиоцин (хлорамфеникол, тетрациклин, колистин)	29 935,00
Фуцитальмик	28 825,00
ТОБРОПТ (тобрамицин)	16 859,00
ТОБРЕКС 2X (тобрамицин)	11 446,00
Лофокс (ломефлоксацин)	7 326,00
Офлоксацин	3 196,00
Ципролон (ципрофлоксацин)	947,00
Циплокс (ципрофлоксацин)	140,00
Цифран (ципрофлоксацин)	9,00

Важным условием успешного лечения глазных бактериальных инфекций являются не только преодоление резистентности, но и соблюдение больным предписанной врачом терапии — комплаентности, которая коррелирует с частотой применения пациентом лекарственного средства, не нарушая его привычный ежедневный образ жизни.

Таковыми свойствами обладают современные офтальмологические аминогликозидные антибиотики широкого спектра действия, к которым относятся тобрамицин. На офтальмологическом рынке РФ присутствуют три препарата, содержащих тобрами-

цин: ТОБРЕКС® 2Х, ТОБРЕКС®, фирмы «Алкон Фармасьютикалз Лтд.» и ТОБРОПТ, фирмы «Ромфарм Компани» [8].

ТОБРЕКС® 2Х. В состав препарата входят тобрамицин и ксантановая камедь, которая позволяет более длительно поддерживать необходимую концентрацию антибиотика на глазной поверхности. Препарат показан для лечения: блефарита, конъюнктивита, блефароконъюнктивита, кератита, кератоконъюнктивита, иридоциклита; профилактике послеоперационных осложнений [9].

Среди побочных эффектов наблюдаются:

- у 1,5 % пациентов развивается аллергическая реакция, сопровождающаяся зудом, гиперемией конъюнктивы, слезотечением;
- у 1 % пациентов отмечаются эритема и припухлость век, отёк конъюнктивы, чувство дискомфорта в глазу;
- возможно возникновение жжения и ощущения инородного тела в глазу;
- менее чем у 1 % больных наблюдаются блефарит, кератит, боль в глазу, хемоз, отложение кристаллов, изъязвление роговицы.

ТОБРЕКС® 2Х применяется по 1 капле 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 7 дней. В случае развития острого тяжелого инфекционного процесса в первый день препарат закапывают по 1 капле 4 раза в сутки, далее — по 1 капле 2 раза в сутки до завершения курса лечения. Он может использоваться в педиатрии у детей от 1 года и старше в дозах, аналогичных взрослым.

Основными преимуществами его использования являются:

- удобный режим дозирования — 2 раза в день (утром и вечером) в течение недели;
- препарат не надо постоянно носить с собой;
- он перекрывает спектр наиболее вероятных возбудителей глазных инфекций.

ТОБРЕКС® содержит антибиотик широкого спектра действия тобрамицин. Показаниями к применению ТОБРЕКСА® являются блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, иридоциклит, профилактика послеоперационных осложнений в офтальмологии.

Среди побочных эффектов могут наблюдаться аллергические реакции: зуд и припухлость век, гиперемия конъюнктивы.

При нетяжёлом инфекционном процессе ТОБРЕКС® закапывают по 1–2 капли в конъюнктивальный мешок поражённого глаза каждые 4 часа. В случае развития острого тяжелого инфекционного процесса препарат закапывают каждые 30–50 мин,

по мере уменьшения воспаления уменьшают частоту инстилляций препарата.

ТОБРОПТ содержит антибиотик широкого спектра действия тобрамицин. Показаниями к применению являются блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, кератит, эндофтальмит, дакриоцистит, мейбомит (ячмень), профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Среди побочных эффектов наблюдаются:

- Аллергические реакции: в 15 % случаев — жжение, парестезии, зуд конъюнктивы;
- В 1–5 % случаев — гиперемия слизистой оболочки глаза, ощущение инородного тела в глазу, слезотечение;
- < 1 % случаев — блефарит, кератит, отёк век, боль в глазу, хемоз, отложение кристаллов, изъязвление роговицы.

ТОБРОПТ следует применять местно по 1 капле каждые 4 часа. При острых инфекциях можно повторять закапывание через каждые 30 минут или 1 час. При нетяжёлом инфекционном процессе препарат закапывают по 1–2 капли в конъюнктивальный мешок поражённого глаза каждые 4 часа. Препарат противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет, беременным и кормящим женщинам.

Таким образом, несмотря на схожие показания ТОБРЕКС® 2Х, ТОБРЕКС® и ТОБРОПТ есть разница в составе капель, режиме дозирования, возможно в эффективности и безопасности препаратов. Учитывая разницу в стоимости препаратов тобрамицина, существует необходимость изучить и сопоставить их терапевтическую эффективность и клинико-экономические преимущества.

Нами для изучения выбраны два препарата: ТОБРЕКС® 2Х и ТОБРОПТ.

Цели исследования

Первичной целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения двух глазных форм 0,3 % тобрамицина: ТОБРЕКС® 2Х («Алкон Фармасьютикалз Лтд.») и ТОБРОПТ («Ромфарм Компани») при лечении бактериальных конъюнктивитов.

Вторичной целью была оценка фармакоэкономических преимуществ сравниваемых препаратов для лечения бактериальных конъюнктивитов.

Задачи исследования

- Оценка этиологической структуры возбудителей бактериальных конъюнктивитов;

- оценка сравнительной эффективности 2-и 4-х разовой в сутки схемы инстиллирования препаратов;
- сравнение безопасности терапии по частоте развития нежелательных явлений;
- оценка качества жизни (КЖ) пациентов при использовании 2-и 4-х разовой в сутки схемы инстиллирования препаратов;
- оценка фармакоэкономической приемлемости применения препаратов ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ при лечении бактериальных конъюнктивитов.

Методология исследования

Дизайн исследования был проспективным, сравнительным, рандомизированным в параллельных группах, клинико-экономическим.

Исследуемая популяция — это пациенты, обратившиеся за медицинской помощью в поликлиники здравоохранения г. Москвы с бактериальными конъюнктивитами.

Критерии включения были следующие:

- пациенты в возрасте от 18 до 60 лет;
- клинические проявления бактериальных конъюнктивитов.

Критерии исключения были следующие:

- пациенты в возрасте до 18 и старше 60 лет;
- ношение контактных линз во время исследования;
- акантамёбная инфекция;
- предшествующая терапия офтальмологическими препаратами за 10 дней до исследования;
- известная гиперчувствительность к аминогликозидам;
- использование пероральных форм антибиотиков или противовирусных, стероидных или нестероидных противовоспалительных препаратов за 10 дней до исследования;
- участие в других клинических исследованиях;
- использование иммуносупрессивной терапии.

В исследование было включено 120 пациентов.

I группа (60 пациентов) инстиллировала вязкий раствор 0,3 % тобрамицина (ТОБРЕКС® 2X) дважды в день (утром и вечером).

II группа (60 пациентов) инстиллировала 0,3 % раствор тобрамицина (ТОБРОПТ) четыре раза в день каждые 4 часа.

Для препаратов сравнения период наблюдения был с февраля 2010 г. по июнь 2010 г. Расчёт результатов эффективности, безопасности и клинико-экономической эффективности — июль 2010 г.

Эффективность терапии была оценена врачами по уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов бактериальных конъюнктивитов, используя субъективные шкалы динамики течения и тяжести заболевания:

- динамика
 - выздоровление
 - улучшение
 - без изменений
 - ухудшение
- степень тяжести
 - лёгкая
 - средняя
 - тяжёлая

Полученные данные вносились врачом в индивидуальную регистрационную карту пациента (ИРК) на каждом визите больного.

Качество жизни (КЖ) пациентов с бактериальными конъюнктивитами было оценено по следующим вопросам:

- жалобы
 - чувствуете ли вы жжение в глазах в течение дня
 - отмечаете ли вы покраснение глаз
 - отмечаете ли вы слезотечение
 - отмечаете ли вы чувство инородного тела в глазу
 - отмечаете ли вы помутнение зрения
 - отмечаете ли вы светобоязнь
- жалобы во время инстилляции глазных капель
 - отмечаете ли вы чувство жжения при закапывании капель
 - отмечаете ли вы усиление покраснения глаз после закапывания капель
 - отмечаете ли вы усиление слезотечения после закапывания капель
 - отмечаете ли вы затуманивание зрения после закапывания капель

Критериями ответов были:

- 0 — данные жалобы не беспокоят
- 1 — данные жалобы практически не беспокоят
- 2 — слабо выраженные жалобы
- 3 — выраженные жалобы
- 4 — очень выраженные жалобы

Анкеты по КЖ выдавались врачом на первом (скрининговом) визите вместе с изучаемым препаратом и забирались на последнем (заключительном).

Таблица 2

График исследования

Показатели	Визит 1 (день 0) — скрининг	Визит 2 (день 3)	Визит 3 (день 7) — завершающий
Визометрия	X	X	X
Биомикроскопия	X	X	X
Оценка критериев включения/исключения	X	–	–
Бактериологическое исследование	X	–	–
Выдача препаратов сравнения	X	–	–
Выдача пациенту Анкету по КЖ	X	–	–
Сбор экономических данных	X	X	X
Сбор данных пациента о КЖ	–	–	X

Пациенты ежедневно самостоятельно заполняли Анкету.

Средняя продолжительность терапии составляла 7 дней. Период наблюдения — до 12 дней.

Препараты сравнения: 0,3 % глазной раствор тобрамицина — антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. В данном исследовании был использован вязкий раствор 0,3 % тобрамицина во флаконе-капельнице 5 мл с кратностью приёма 2 раза в день (ТОБРЕКС® 2X) и 0,3 % раствор тобрамицина во флаконе-капельнице 5 мл с кратностью приёма 4 раза в день (ТОБРОПТ).

Препарат рандомизированно выдавался врачом на первом (скрининговом) визите вместе с Анкетой пациента по оценки качества жизни (КЖ)

На последнем визите больной сдавал Анкету пациента лечащему врачу (табл. 2).

На первом визите (скрининговом) у больного брали отделяемое из глаз и отправляли в микробиологическую лабораторию ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», г. Москва для определения антибиотикочувствительности.

Ввод возвращённых ИРК и результатов анализов антибиотикочувствительности пациентов был осуществлён централизованно, Группой по управлению данными исследования, в специально разработанную базу данных в MS Excel 2007.

Соответствующие переменные представлены с использованием соответствующих описательных статистик, дискретные переменные охарактеризованы значениями и процентами, а непрерывные переменные средними значениями, стандартными отклонениями, максимальными и минимальными значениями и размером выборки.

Все данные, содержащиеся в ИРК и введённые в базу данных, представлены в виде отдельных перечней данных, содержащих значения только отдельно-го субъекта.

Табулирование итоговых статистик, графическое изображение и статистический анализ были проведены с использованием MS Excel 2007.

Сообщение результатов статистического анализа было проведено в соответствии с описанным в Протоколе планом заключительного статистического отчёта.

Для статистических расчётов был использован 0,05 уровень значимости. Доверительные интервалы устанавливали на уровне 95 %.

Пропущенные величины не заменялись рассчитанными величинами и при статистической оценке их обрабатывали как пропущенные значения.

Сравниваемые препараты были закуплены в аптечной сети г. Москвы по розничной цене. Выбор аптек осуществлён рандомизировано из базы данных <http://www.medlux.ru>.

Пациенты рандомизированно получали препараты бесплатно, из рук исследователя.

Врач, заполняющий ИРК обеспечивал анонимность пациентов. Поэтому в ИРК, передаваемых координатору исследования, пациенты идентифицировались только по коду (т. е. инициалы и присвоенный порядковый номер).

Координаторы исследования несли ответственность за подготовку и написание отчёта о его результатах.

Результаты данного исследования представлены и опубликованы независимо от полученных результатов. Врачи, принявшие участие в данном исследовании, выступали в качестве соавторов при подготовке публикации.

При появлении новых данных Протокол исследования, ИРК, Анкеты пациента могли быть изменены, однако таких Поправок не было.

Так как в ходе исследования не были использованы незарегистрированные в России терапевтические или диагностические вмешательства, получение письменного информированного согласия не предусматривалось. Полученная информация личного характера не была раскрыта без согласия пациентов. Если и возникла бы такая необходимость, то больные были бы заранее предупреждены о возможности предоставления данных третьим лицам, и было бы получено их письменное согласие. Однако такой необходимости в ходе исследования не возникло.

Идентифицирующие признаки больного не собирались, а полученные в результате исследования данные, опубликованы в агрегированном виде.

Все данные оглашены в такой форме, в какой не остаётся возможностей установить связь данных с личностью больного.

Результаты исследования

Демографическая информация была обобщена с использованием описательных статистик. Распределение пациентов в группах по полу и возрасту приведено на рис. 2 и 3.

Этиологическая структура заболевания в исследуемых группах представлена в табл. 3.

Как показали результаты исследования *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* были резистентны к ципрофлоксацину в 64 и 30 %, соответственно); *Staphylococcus epidermidis* был резистентен к тобрамицину в 6 % случаев и к ципрофлоксацину в 20 % случаев (табл. 4).

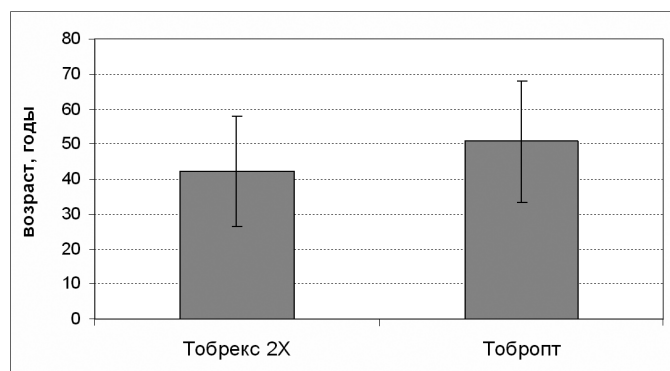


Рис. 2. Возрастной состав пациентов, получавших ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ.

В рисунке приведено среднее значение по выборке 100 в группе, показано стандартное отклонение

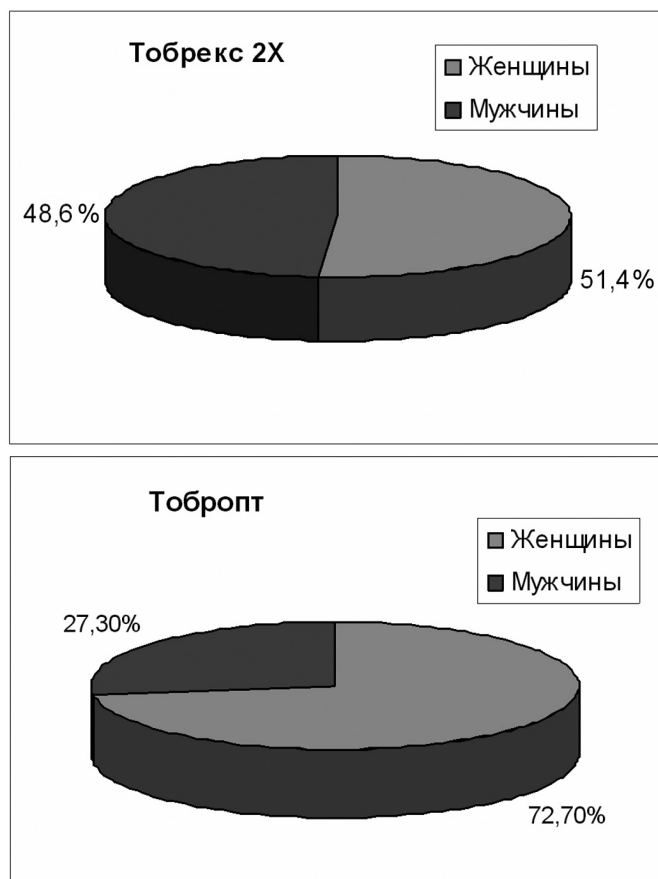


Рис. 3. Диаграмма распределения пациентов по полу в группах, получавших ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ

Таблица 3

Этиологическая структура бактериальных конъюнктивитов

Микроорганизм	% выявляемости
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	10,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,8
<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	3,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,9
<i>Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium spp.</i>	1,9
<i>Enterococcus avium</i>	1,0
<i>Escherichia coli</i>	1,0
<i>Kiebsiella pneumoniae</i>	1,0
<i>Streptococcus mitis group</i>	1,0
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0
Микрофлоры не обнаружено	36,0

Таблица 4

Резистентны, %

Антибиотики	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Ципрофлоксацин	20	64	Н.Д.	Н.Д.	30	0	Н.Д.
Тобрамицин	6	0	Н.Д.	Н.Д.	0	0	Н.Д.
Тетрациклин	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	0	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
Хлорамфеникол	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	0

Примечание. Н.Д. – нет данных

Таблица 5

Чувствительны, %

Антибиотики	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Ципрофлоксацин	69	29	Н.Д.	Н.Д.	70	100	Н.Д.
Тобрамицин	94	75	Н.Д.	Н.Д.	80	100	Н.Д.
Тетрациклин	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	100	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
Хлорамфеникол	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	100

Примечание. Н.Д. – нет данных

Таблица 6

Умеренно-чувствительны, %

Антибиотики	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Ципрофлоксацин	11	7	Н.Д.	Н.Д.	0	0	Н.Д.
Тобрамицин	0	25	Н.Д.	Н.Д.	20	Н.Д.	Н.Д.
Тетрациклин	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	0	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
Хлорамфеникол	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	0

Примечание. Н.Д. – нет данных

Анализ исследования антибиотикочувствительности показал, что *Staphylococcus epidermidis* был чувствителен к тобрамицину и ципрофлоксацину в 94 и 69 %, соответственно; *Streptococcus pneumoniae* — к тобрамицину в 75 %, к ципрофлоксацину — в 29 % случаев; *Streptococcus pyogenes* — к тетрациклину в 100 %; *Staphylococcus aureus* — к тобрамицину и ципрофлоксацину в 80 и 70 %, соответственно; *Staphylococcus saprophiticus* к тобрамицину и ципрофлоксацину были чувствительны в 100 % случаев; *Haemophilus influenzae* чувствителен к хлорамфениколу в 100 % случаев (табл. 5).

Умеренную чувствительность проявили *Staphylococcus epidermidis* к ципрофлоксацину в 11 % случаев, а так же *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* к тобрамицину в 25 и 20 % случаев (табл. 6).

Таким образом, анализ антибиотикочувствительности микробактерий к антибиотикам, выделенных из глаз больных бактериальными конъюнктивитами (табл. 7), показал, что:

- тобрамицин — высоко активен в отношении 4-х выявленных микробных возбудителей (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus saprophiticus*);
- ципрофлоксацин — эффективен у 3-х выявленных микробных возбудителей (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophiticus*).

Соответственно, по степени антибиотикочувствительности микробактерий антибиотики расположились в следующем ряду: тобрамицин

Таблица 7

Обобщённые данные по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

Антибиотики	Выявляемость микроорганизмов (%)					
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (17%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (13,3%)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (5,7%)	<i>Staphylococcus aureus</i> (4,8%)	<i>Staphylococcus saprophiticus</i> (3,8%)	<i>Haemophilus influenzae</i> (1,9%)
Тобрамицин	S (94%) R (6%)	S (75%) I (25%)	Н.Д.	S (80%) I (20%)	S (100%)	Н.Д.
Ципрофлоксацин	S (69%) I (11%) R(20%)	S (29%) R (64%) I(7%)	Н.Д.	S (70%) R (30%) I(20%)	S (100%)	Н.Д.
Хлорамфеникол	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	S (100%)
Тетрациклин	Н.Д.	Н.Д.	S (100%)	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.

Примечание. R – резистентен; S – чувствителен; I – умеренно-чувствителен; Н.Д. – нет данных



Рис. 4 а. Распределение пациентов по степени тяжести конъюнктивита.

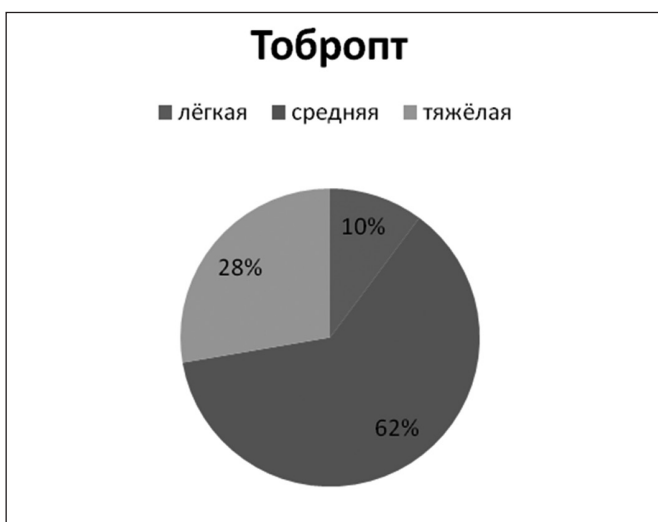


Рис. 4 б. Распределение пациентов по степени тяжести конъюнктивита.

⇒ ципрофлоксацин ⇒ хлорамфеникол и тетрациклин.

Основными патогенами (46,5 %) являются стафилококки и стрептококки [*Staphylococcus epidermidis* ⇒ *Streptococcus pneumoniae* ⇒ *Streptococcus pyogenes* ⇒ *Staphylococcus aureus* ⇒ *Staphylococcus saprophiticus*] (табл. 7).

Распределение пациентов по степени тяжести конъюнктивита в группах, получавших ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ, приведено на рис. 4.

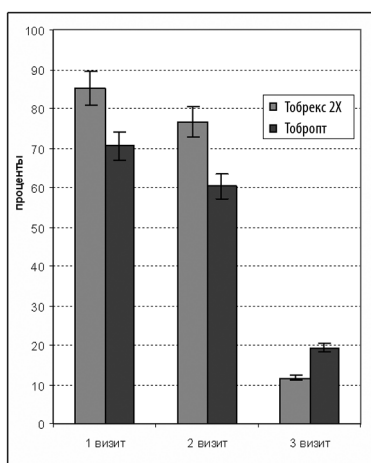
При оценке динамики уменьшения выраженности конъюнктивальных симптомов в группах сравнения, статистически достоверные различия получены уже при оценке показателей на 2-м визите к врачу у препарата Тобрекс 2X (рис. 5).

На рис. 6 приведены данные по динамике различных жалоб пациентов в процессе лечения, отмеченные лечащим врачом. Рис. 7 отражает усреднённую динамику жалоб. Из представленных данных, очевидно, что исходно пациенты обеих групп имели одинаковый уровень жалоб, но уже на втором визите к врачу выраженность жалоб в группе, получавшей ТОБРЕКС® 2X уменьшилась почти в 2 раза, и была достоверно ниже уровня жалоб пациентов, получавших ТОБРОПТ. На третьем визите к врачу пациенты, получавшие ТОБРЕКС® 2X, почти все выздоровели, выраженность симптомов составляла менее 5 % от исходного значения, тогда как в группе, получавшей ТОБРОПТ, аналогичный показатель составлял 14 % от исходного значения ($p < 0,05$).

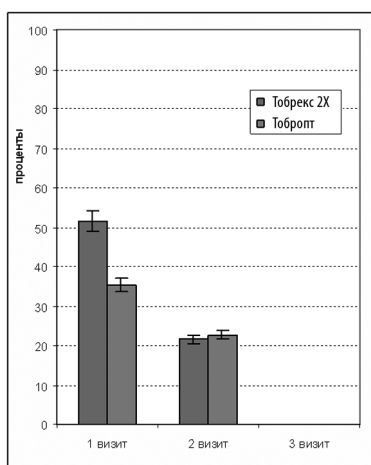
На рис. 8 и 9 соответственно показана динамика жалоб, отмеченная пациентами.

Таким образом, регрессия выраженности клинических проявлений заболевания, как при оценке врачами, так и пациентами, отмечалась достоверно быстрее при применении препарата ТОБРЕКС® 2X.

инъекция конъюнктивальная



хемоз



водянистое отделяемое

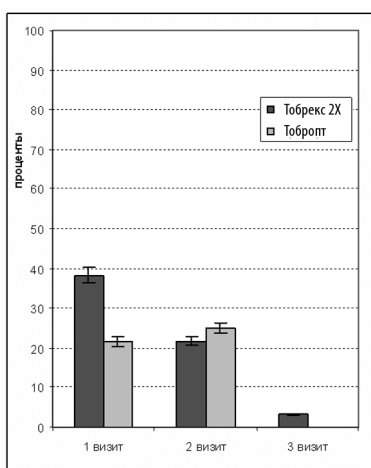


Рис. 5. Динамика уменьшения выраженности конъюнктивальных симптомов в группах пациентов, получавших ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ, % пациентов

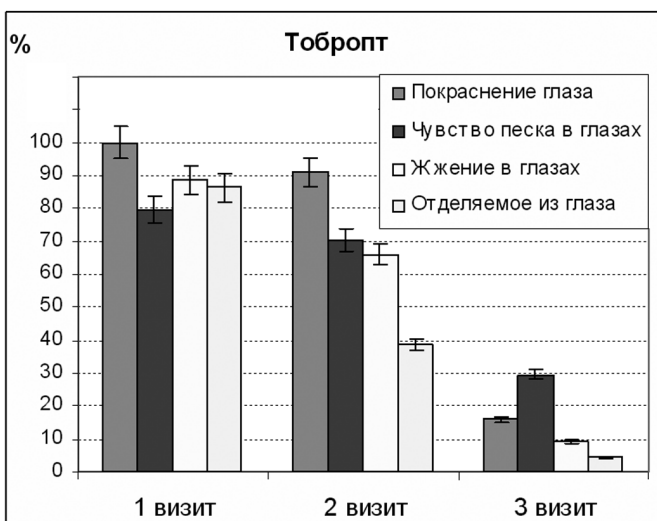
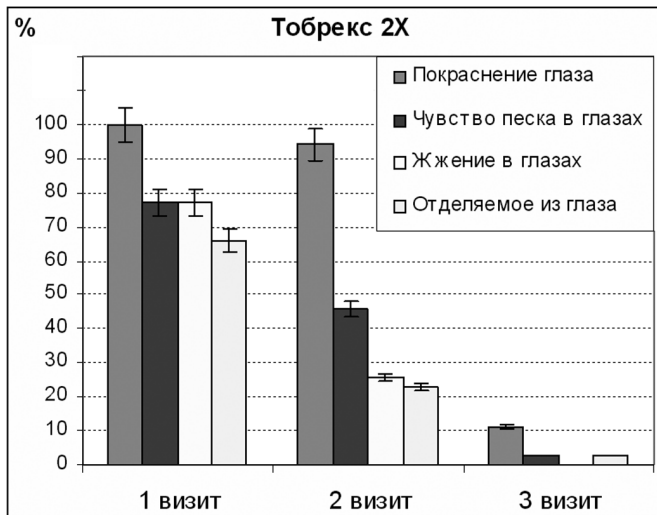


Рис. 6. Динамика симптоматики конъюнктивита в процессе лечения, отмеченная лечащим врачом, % пациентов

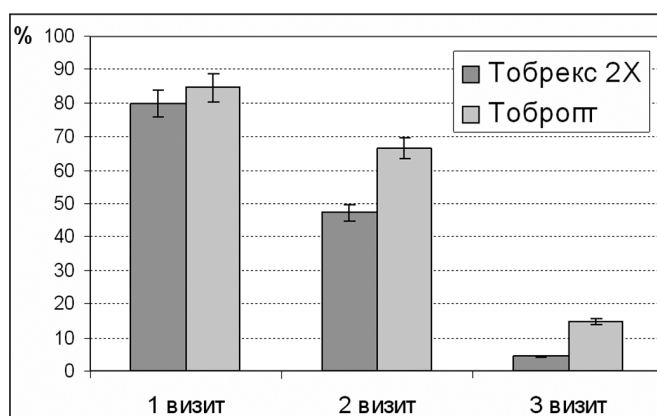


Рис. 7. Усреднённые данные по динамике симптоматики конъюнктивита в процессе лечения, отмеченные лечащим врачом, % пациентов

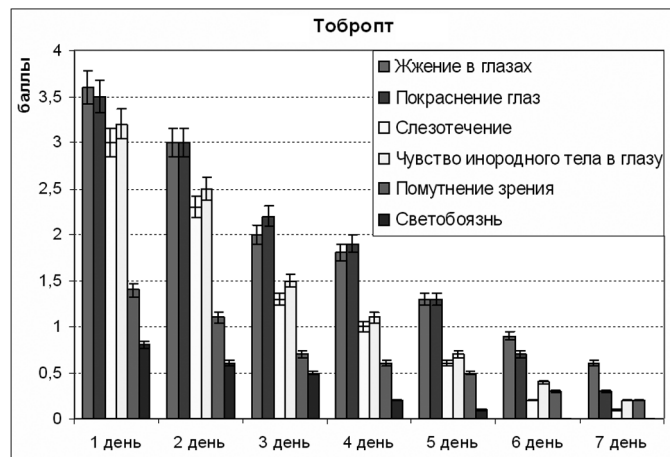
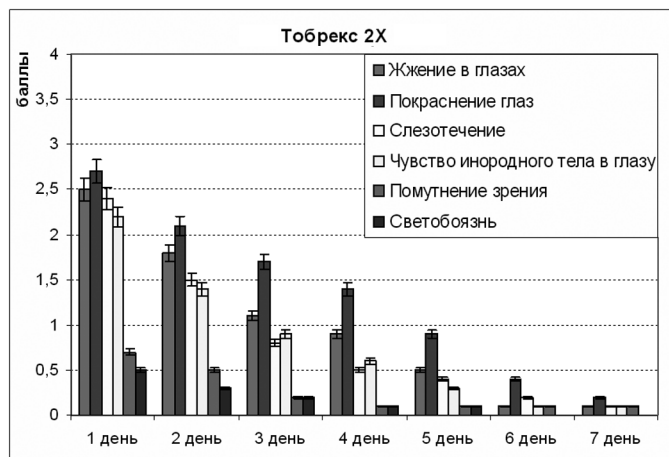


Рис. 8. Динамика жалоб, отмеченных пациентами в процессе лечения препаратами сравнения

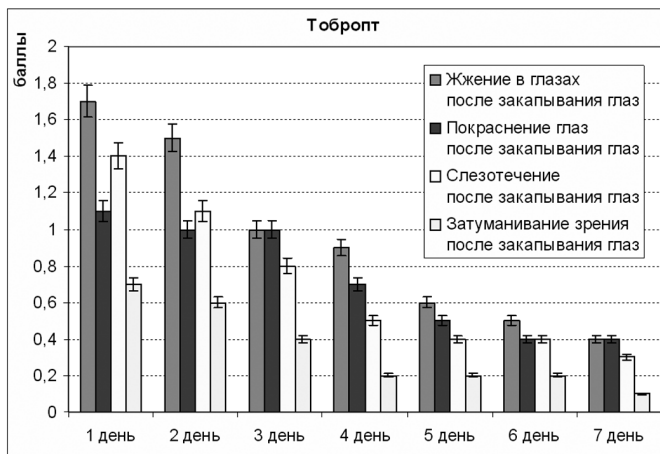
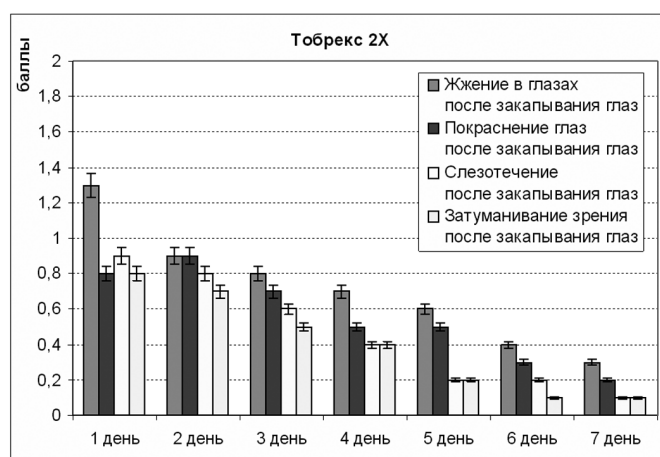
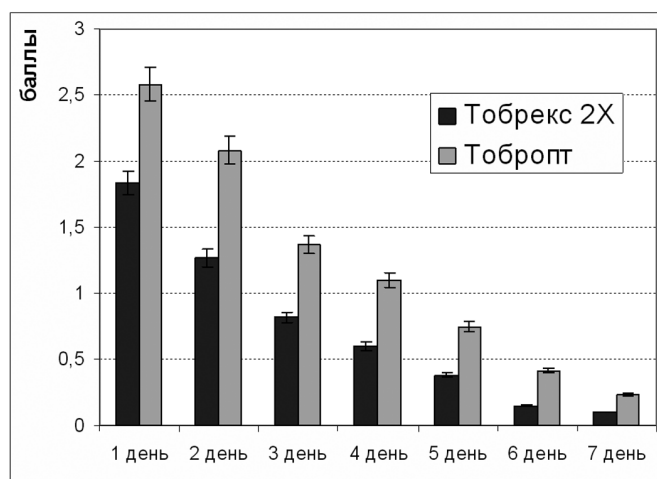


Рис. 10. Динамика жалоб в процессе лечения препаратами сравнения

Рис. 9. Усреднённая динамика жалоб, отмеченных пациентами в процессе лечения препаратами сравнения

В процессе лечения у больных отмечались жалобы на неприятные ощущения при закапывании в глаз исследуемых препаратов [жжение, покраснение, слезотечение, затуманивание зрения] (рис. 10). За время 7-дневного лечения пациенты ежедневно отмечали в Анкетах выраженность указанных неприятных ощущений. Установлено, что за всё время лечения выраженность неприятных ощущений от закапывания препарата ТОБРОПТ была статистически достоверно выше выраженности неприятных ощущений от закапывания ТОБРЕКС® 2X (рис. 11).

Таким образом, можно сделать вывод, что препарат ТОБРЕКС® 2X является менее раздражающим, чем препарат ТОБРОПТ.

Затраты на использованные ресурсы (прямые затраты)

Стоимость препаратов рассчитывалась как средняя арифметическая от розничной цены в ап-

теках г. Москвы за упаковку, по данным справочной <http://www.medlux.ru>. В расчёт прямых медицинских затрат входило определение стоимости препаратов сравнения, дополнительных лекарственных средств.

В группе, получавшей ТОБРЕКС® 2X, в качестве дополнительного лечения в 3% случаев давали Ин-

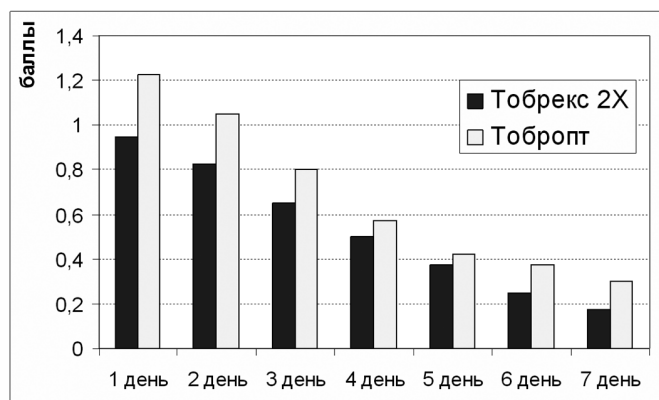


Рис. 11. Усреднённая динамика жалоб во время закапывания глаз в процессе лечения препаратами сравнения

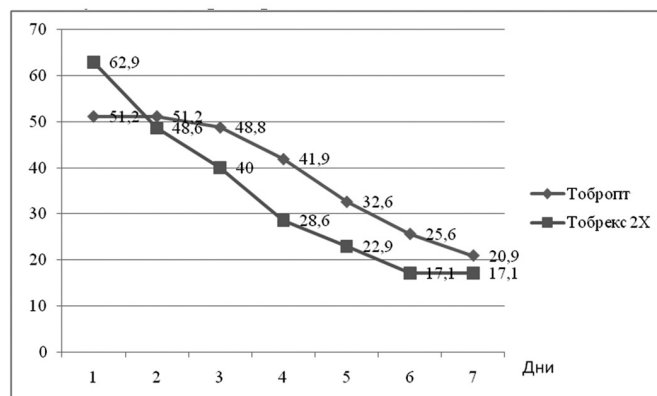


Рис. 12. Процент пропусков работы среди пациентов, получавших препарат ТОБРЕКС® 2X и ТОБРОПТ

Таблица 8

Основная и сопутствующая терапия

Препарат (МНН)	% получивших в группе (60 чел.)	Стоимость, руб.	Прямые затраты, руб.
Группа ТОБРЕКС® 2X			
ТОБРЕКС® 2X	100	215	12 900
Индоколлир (индометацин) капли глазные 0,1 %	3	220	396
Солкосерил гель глазной	3	128	230
Итого:			13 526
Группа ТОБРОПТ			
ТОБРОПТ	100	142	8 520
Индоколлир (индометацин) капли глазные 0,1 %	5	220	60
Солкосерил гель глазной	9	128	691
Полудан (Полиадениловая кислота+ Уридиловая кислота)	4	115	276
Зовиракс (ацикловир) глазная мазь	3	350	630
Итого:			10 177

Примечание. Цифры округлены

доколлир капли глазные 0,1 % (средняя цена 220 руб.) и Солкосерил глазной гель (средняя цена 128 руб.). В группе, получавшей ТОБРОПТ, в качестве дополнительного лечения давали Индоколлир (в 5 % случаев), Солкосерил (в 9 % случаев), Полудан (115 руб.) в 4 % случаев, Зовиракс глазная мазь (350 руб.) в 3 % случаев (табл. 8).

Непрямые затраты

Непрямые затраты были рассчитаны по количеству дней пропуска работы по «больничному листу», т. е. оплачиваемому или по вопросу «отпросился с работы», что мы считали равносильно пропуску рабочего времени, т. е. потере ВВП (рис. 12).

В общей сложности пациенты, получавшие ТОБРОПТ, пропустили больше дней работы — 163,32 дня, в сравнении с пациентами, получавшими ТОБРЕКС® 2X — 142,32 дня (разница составила 21 рабочий день).

Средняя заработная плата работающих в РФ была использована для расчета потерь на производстве, в связи с пропуском работы, т. е. потеря ВВП или непрямые затраты. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников организаций в 2008 г. в РФ составляла 17 290,1 руб. [11], таким образом, стоимость 1 пропущенного дня составляла 576,33 рубля.

Соответственно, мы просуммировали прямые и непрямые затраты в группах сравнения (табл. 9, рис. 13 а, б).

Как показывает проведённый анализ, применение препарата ТОБРЕКС® 2X существенно снижает затраты на дополнительные методы лечения, а также непрямые затраты (на 4 %) и общую стоимость болезни (рис. 13 а, б, табл. 10).

Таблица 9

Прямые и косвенные затраты на лечение препаратами сравнения

Показатели	ТОБРОПТ (n=60)	ТОБРЕКС® 2Х (n=60)	Разница Δ
Прямые затраты			
Затраты на препарат сравнения, руб.	8 520	12 900	4 380
Затраты на сопутствующее лечение, руб.	1 657	626	- 1 031
Косвенные затраты			
Пропуски работы, руб.	94 126	82 023	- 12 103
Итого на 60 пациентов, руб.	104 303	95 549	- 8 754
Всего на 1 больного, руб.	1 738	1 592	- 146

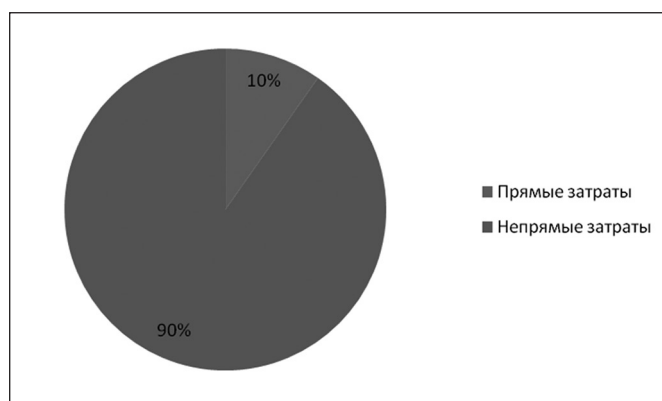


Рис. 13 а. Стоимость болезни при лечении ТОБРОПТОМ

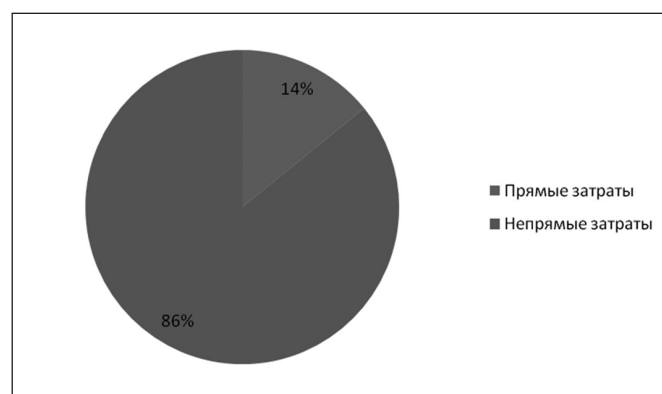


Рис. 13 б. Стоимость болезни при лечении ТОБРЕКСом® 2Х

Таблица 10

Расчет показателя CUA

Показатели	ТОБРОПТ	ТОБРЕКС® 2Х	Разница
Прямые и косвенные затраты на лечение препаратами сравнения на 1 пациента, руб.	1 738	1 592	146
Полезность = усредненная динамика жалоб, отмеченных пациентами в процессе лечения препаратами сравнения к 7 дню (рис. 9), баллы	0,2	0,1	0,1
Полезность = усредненная динамика жалоб в процессе лечения препаратами сравнения к 7 дню (рис. 11), баллы	0,3	0,2	0,1
Интегральный коэффициент полезности = сумме усредненных значений к 7 дню лечения минус 1, баллы	0,5	0,7	0,2
CUA, руб.	3 476	2 274	1 202

После определения затрат (табл. 10) и эффективности, выраженной в оценки Качества Жизни (рис. 9, 11) был проведен анализ «затраты-полезность», который является вариантом анализа «затраты-эффективность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи, а именно усредненных показателей оценки динамики жалоб пациентов (рис. 9 и 11).

Анализ полезности затрат рассчитывали по следующей формуле:

$CUA = ((DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)) / (Ut_1 - Ut_2)$, где CUA — показатель прироста затрат на единицу полезности, соотношение «затраты/полезность»,

DC₁ и IC₁ — прямые и косвенные затраты при 1-м методе лечения,

DC₂ и IC₂ — прямые и косвенные затраты при 2-м методе лечения,

Ut_1 и Ut_2 — показатель полезности, выраженный в КЖ, при 1-м и 2-м методах лечения.

Как видно из табл. 10 наименьшей стоимостью в достижении наиболее лучших показателей КЖ обладает препарат ТОБРЕКС® 2Х.

Основные выводы

Результаты проведённого исследования свидетельствуют, что препарат ТОБРЕКС® 2Х имеет явные преимущества перед препаратом ТОБРОПТ, так как:

- обладает более выраженной клинической эффективностью;
- меньше изменяет качество жизни пациентов, вследствие меньшего раздражающего действия при инстилляции;
- обладает фармакоэкономическими преимуществами.

Литература

1. Майчук Ю. Ф., Козлов Р. С. Инфекции глаз. В: Практическом руководстве по антиинфекционной химиотерапии под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова 2007: 266–72.
2. Sun X. et al. Microbiological analysis of chronic dacryocystitis. Ophthal Physiol Optics, 2005; 25 (3): 261–263.
3. Mahajan V. Acute bacterial infections of the eye: their etiology and treatment. Br J Ophthalmol, 1983; 67 (3): 191–4.
4. Seal D., Barret S., McGill J. Etiology and treatment of acute bacterial infection of the external eye. Br J Ophthalmol, 1982; 66: 357–360.
5. Block S., Hedrick J., Tyler R. Increasing bacterial resistance in pediatric acute conjunctivitis (1997–1998). Antimicrob Agents Chemother, 2000; 7: 1650–4.
6. Goldstein M., Kowalski R., Gordon Y. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a five-year review. Ophthalmology, 1997; 106 (7): 1213–1318.
7. Самуйло Е. К., Козлов Р. С., Иванчик Н. В., Кречикова О. И. Резистентность к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз: многоцентровое исследование «ВИЗа», 2008 г.
8. Мониторинг продаж антибактериальных офтальмологических препаратов в РФ, RMBC, 2010 г., www.rmbs.ru
9. Регистр лекарственных средств России® РЛС®, 2009 г. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_38853.htm
10. Справочник VIDAL, 2009 г. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/tobropt.htm
11. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат.сб./Росстат. — М., 2009. — 795 с.