

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ PDD-МЕТОДОЛОГИИ

*Т.М. Мартынова, Ю.С. Шаповалова
ЧелГМА, г. Челябинск*

Изучение потребления лекарственных средств, в том числе антибиотиков, позволяет выявить недостатки в их назначении, рационализировать их применение в соответствии со стандартами терапии, что в целом приводит к улучшению качества медицинской помощи. На основе результатов исследований возможно административными мерами оптимизировать использование лекарственных препаратов на амбулаторном этапе. Представлен опыт проведения анализа потребления антибактериальных препаратов при лечении внебольничной пневмонии на амбулаторном этапе на основе клинической практики с использованием PDD-методологии.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, потребление антибиотиков, PDD-анализ.

Наиболее распространенным методом оценки потребления лекарственных средств является DDD-анализ. Defined Daily Dose – средняя поддерживающая суточная доза лекарственного препарата при использовании его по основному показанию у взрослого человека массой тела 70 кг, разработанная Центром Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по методологии лекарственной статистики. Это «техническая» единица измерения, т. е. она не обязательно должна соответствовать рекомендуемой или назначаемой суточной дозе (PDD-prescribed daily dose) [1, 4].

Методика DDD удобна для стационаров, где рассчитывается количество DDD/100 койко-дней, DDD/1000 пациентов/день, DDD/1 пролеченный случай. Она демонстрирует средний уровень потребления конкретного препарата либо группы препаратов в стационаре в целом или в конкретных отделениях независимо от нозологии, степени тяжести, массы тела пациента, национальных рекомендаций по лечению различных нозологий [3]. Для амбулаторной практики наиболее приемлемой методикой оценки потребления антибактериальных препаратов является PDD-анализ. Prescribed Daily Dose – назначенная суточная доза лекарственного препарата, рассчитываемая на определенное количество пациентов, оцениваемая ретроспективно из медицинской документации. Единицей измерения является количество активного вещества в сутки (г, мг) [5]. PDD-методология предоставляет возможность получать реальные данные о потреблении лекарственных средств и сравнивать их между различными лечебными учреждениями и регионами, демонстрируя проблемы, связанные с чрезмерным или недостаточным назначением лекарственных препаратов, позволяет оценивать эффективность и контролировать ис-

полнение обучающих программ и стандартов терапии на амбулаторном этапе [6, 7].

Ретроспективно было проведено сравнение антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у 205 пациентов, лечившихся в поликлиниках г. Челябинска, в 2003 г. и у 250 пациентов, лечившихся в 2007 г. в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [2].

Расчет назначенных доз антибиотиков осуществлялся с использованием PDD-методологии для монотерапии (табл. 1) и комбинированной терапии (табл. 2).

При анализе потребления антибиотиков группы aminopenicillins выявлено, что в 2007 г. в сравнении с 2003 г. увеличилось PDD по амоксициллину (2,09 и 1,61 г соответственно) и по амоксициллину/клавуланату (1,61 г по амоксициллину в сравнении с 1,3 г). Это соответствует положениям практических рекомендаций, где для амоксициллина приводится суточная доза 1,5–3 г, а для амоксициллина/клавуланата – 1,5–1,75 г по амоксициллину. Отсутствующий в рекомендациях ампициллин в 2007 г. не назначался, в связи с чем PDD посчитана только для 2003 г., причем доза, полученная в результате PDD-анализа (3,66 г) явно недостаточна для лечения внегоспитальной пневмонии. Суточная доза должна составлять от 4 до 8 г.

Анализ потребления цефалоспоринов показал увеличение PDD по цефазолину в 2007 г. (3,39 г) по сравнению с 2003 г. (2,49 г). При этом цефазолин отсутствует в практических рекомендациях по терапии внебольничной пневмонии в связи с недостаточным спектром антимикробной активности, хотя доза 3,39 г является более оптимальной для данного препарата с точки зрения рациональной антимикробной химиотерапии. Цефуроксим рекомендовался для терапии внебольничной пнев-

мони в 2003 г. в суточной дозе 2,25–4,5 г (PDD по цефуроксиму в нашем исследовании – 4,03 г). В 2007 г. он исключен из практических рекомендаций. PDD по цефотаксиму увеличилась в 2007 г. (3,26 г) по сравнению с 2003 г. (2,75 г).

В практических рекомендациях указывается, что в случае необходимости проведения парентеральной антибиотикотерапии на амбулаторном этапе (низкая комплаентность при приеме пероральных препаратов, отказ или невозможность своевременной госпитализации) предпочтение следует отдавать цефтриаксону. Допускается использование цефотаксима в суточной дозе 3–6 г. Аналогичное повышение PDD наблюдается и для цефтриаксона – с 1 г в 2003 г. до 1,73 г в 2007 г. В практических рекомендациях приводится суточная доза 1–2 г.

в 2007 г.); мидекамицин в 2007 г. не использовался (в 2003 г. PDD составлял 1,09 г); начал применяться рокситромицин (PDD – 0,3 г). Повышение PDD по азитромицину в 2007 г. объясняется дополнением к рекомендуемому режиму дозирования данного макролида. К существовавшей до этого схеме (0,5 г в первые сутки, далее по 0,25 г в сутки) добавлена ещё одна – по 0,5 г в сутки. Уменьшение PDD по кларитромицину может быть связано с выходом новой формы препарата – кларитромицина СР, которая назначается в дозе 0,5 г 1 раз в сутки, в отличие от традиционной формы, назначаемой в суточной дозе 1 г. PDD по мидекамицину несколько ниже рекомендуемой суточной дозы – 1,2 г, что конечно, можно отнести к недостаткам терапии.

Таблица 1

PDD-анализ потребления антибактериальных препаратов при монотерапии внебольничной пневмонии

Антибактериальный препарат	2003 год	2007 год
Азитромицин	0,30 г	0,50 г
Ампициллин	3,66 г	–
Амоксициллин	1,61 г	2,09 г
Амоксициллин/клавуланат по амоксициллину	1,30 г	1,61 г
Гентамицин	0,19 г	–
Доксициклин	0,20 г	0,20 г
Кларитромицин	1,0 г	0,96 г
Левофлоксацин	0,50 г	0,54 г
Линкомицин	1,20 г	–
Мидекамицин	1,09 г	–
Рокситромицин	–	0,30 г
Спирамицин	6 млн МЕ	–
Сульфаметоксазол/триметоприм по сульфаметоксазолу	1,60 г	–
по триметоприму	0,32 г	–
Цефазолин	2,49 г	3,39 г
Цефиксим	–	0,46 г
Цефотаксим	2,75 г	3,26 г
Цефтибутен	–	0,40 г
Цефтриаксон	1,0 г	1,73 г
Цефуоксим	4,03 г	–
Ципрофлоксацин	1,0 г	1,0 г

Пероральные цефалоспорины III поколения – цефиксим, цефтибутен не были представлены на фармацевтическом рынке в 2003 г., а в 2007 г. применялись достаточно широко. PDD по цефиксиму составляет 0,46 г, по цефтибутену – 0,4 г, что соответствует среднесуточным дозам этих препаратов.

В группе макролидов произошли следующие изменения: увеличилась PDD для азитромицина (0,3 г в 2003 г. и 0,5 г в 2007 г.); незначительно снизилась для кларитромицина (1,0 г в 2003 г. и 0,96 г

Таблица 2

PDD-анализ потребления антибактериальных препаратов (г) при комбинированной терапии внебольничной пневмонии

Антибактериальные препараты	2003 год	2007 год
Амоксициллин + азитромицин	1,74 0,33	1,99 0,50
Амоксициллин + кларитромицин	–	1,50 1,0
Амоксициллин + мидекамицин	1,68 1,20	–
Амоксициллин + ципрофлоксацин	1,50 1,0	1,95 1,0
Амоксициллин + доксициклин	1,50 0,20	1,50 0,20
Амоксициллин/клавуланат + азитромицин	–	1,63 0,50
Амоксициллин/клавуланат + ципрофлоксацин	–	1,64 1,0
Азитромицин + ципрофлоксацин	–	0,50 1,0
Цефазолин + азитромицин	2,0 0,36	2,46 0,50
Цефазолин + ципрофлоксацин	2,0 1,0	2,0 1,0
Цефазолин + левофлоксацин	–	2,0 0,50
Цефазолин + метронидазол	4,0 1,0	4,0 1,0
Цефиксим + азитромицин	–	0,40 0,50
Цефиксим + ципрофлоксацин	–	0,40 1,0
Цефотаксим + азитромицин	2,0 0,33	2,18 0,44
Цефотаксим + ципрофлоксацин	2,0 1,0	2,63 1,0
Цефтриаксон + азитромицин	2,0 0,25	1,20 0,50
Цефтриаксон + ципрофлоксацин	–	1,0 1,0
Цефтриаксон + левофлоксацин	–	2,0 0,50

Что касается фторхинолонов, то PDD по левофлоксацину незначительно увеличилась в 2007 г. и составила 0,54 г по сравнению с 0,5 г в 2003 г. PDD по ципрофлоксацину оставалась неизменной и составляла 1,0 г. Полученные нами значения PDD согласуются с рекомендуемыми суточными дозами для данных фторхинолонов.

Среди антибактериальных препаратов прочих групп в 2003 г. применялся гентамицин, но в рекомендациях подчеркивается, что практику использования гентамицина при лечении внебольничной пневмонии следует считать ошибочной. PDD по гентамицину составляла 0,19 г. В 2007 г. использования гентамицина не отмечалось.

Кроме того, в 2003 г. назначался линкомицин, также отсутствующий в практических рекомендациях. PDD по линкомицину – 1,2 г. И в 2003 г., и в 2007 г. назначался доксициклин, PDD составлял

0,2 г, что согласуется с рекомендуемыми суточными дозами.

PDD-анализ потребления антибактериальных препаратов при комбинированной терапии внебольничной пневмонии был выполнен для каждого антибиотика, входящего в комбинацию (см. табл. 2).

В целом при PDD-анализе комбинаций антибактериальных препаратов в 2003 и 2007 гг. наблюдаются те же тенденции, что и при анализе монотерапии. В частности, увеличилась PDD по амоксициллину (рис. 1) при комбинированной терапии амоксициллином и азитромицином (1,74 г в 2003 г. и 1,99 г в 2007 г.), амоксициллином (рис. 2) и ципрофлоксацином (1,5 и 1,95 г соответственно). То же касается и комбинаций цефазолина и цефатоксима с макролидами и фторхинолонами. PDD по цефазолину в сочетанной терапии цефазолином и азитромицином возросла с 2,0 до 2,46 г; по

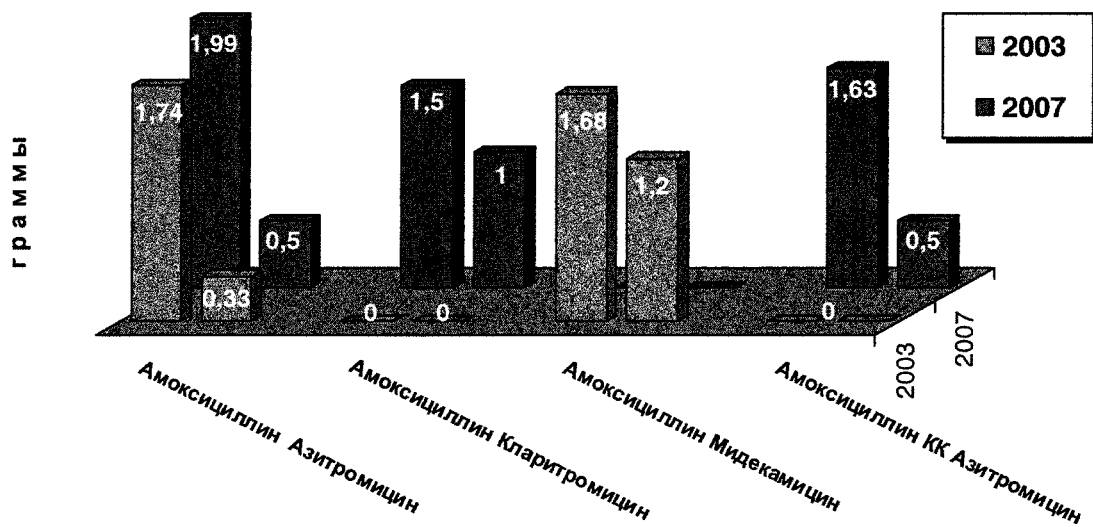


Рис. 1. PDD-анализ потребления комбинаций аминопенициллинов и макролидов в 2003 и 2007 гг.

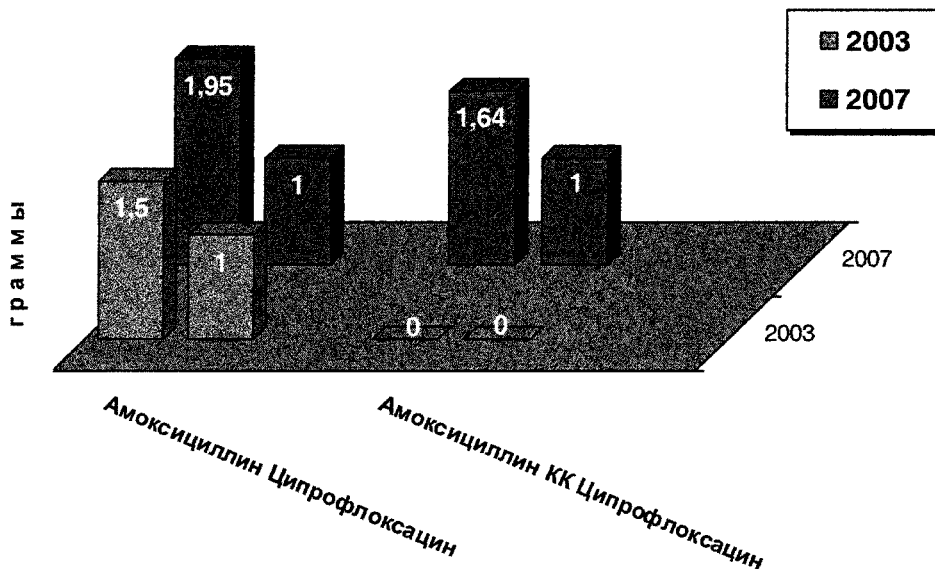


Рис. 2. PDD-анализ потребления комбинаций аминопенициллинов и фторхинолонов в 2003 и 2007 гг.

цефотаксиму в сочетанной терапии цефотаксимом и азитромицином с 2,0 до 2,18 г; цефотаксимом и ципрофлоксацином с 2,0 до 2,63 г. PDD по цефтриаксону, наоборот, снизилась в комбинации его с азитромицином с 2,0 г в 2003 г. до 1,2 г в 2007 г. При комбинации цефтриаксона с ципрофлоксацином в 2007 г. (в 2003 г. комбинаций цефтриаксона с фторхинолонами не было) PDD по цефтриаксону составила 1,0 г; а при комбинации с левофлоксацином – 2 г. Заметим, что все вышеуказанные PDD по цефтриаксону согласуются с рекомендуемыми суточными дозами данного препарата.

Тенденция к повышению PDD коснулась и макролидов, в частности азитромицина. Так, в случае его комбинации с амоксициллином PDD возросла с 0,33 г в 2003 г. до 0,5 г в 2007 г.; с цефазолином – с 0,36 до 0,5 г; с цефотаксимом – с 0,33 до 0,4 г; с цефтриаксоном – с 0,25 до 0,5 г.

PDD в комбинациях азитромицина с амоксициллином/клавуланатом, цефиксимом и ципрофлоксацином в 2007 г. (указанные комбинации в 2003 г. отсутствовали) составляет 0,5 г. Это соответствует общему направлению в антимикробной химиотерапии, заключающемуся в повышении суточной дозы азитромицина до 0,5 г, что обеспечивает лучшие результаты как с точки зрения клинического, так и микробиологического выздоровления.

PDD по ципрофлоксацину оставалась неизменной и в 2003 г., и в 2007 г. во всех комбинациях данного препарата с аминопенициллинами, цефалоспоридами, макролидами и составляла 1,0 г. Комбинации левофлоксацина с цефазолином и цефтриаксоном имели место только в 2007 г., PDD при этом была равна 0,5 г.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ использования антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии у взрослых пациентов в амбулаторных условиях в г. Челябинске выявил улучшение качества выполнения практических рекомендаций по терапии данной нозологии. В 2007 г. в отличие от 2003 г. не назначались препараты с низким уровнем эффективности и высокой токсичностью, такие как гентамицин, ко-тримоксазол и линкомицин, отсутствующие в практических рекомендациях по терапии внебольничной пневмонии. Прекратилось применение ампициллина, из группы аминопенициллинов использовались рекомендованные к назначению амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. В 2007 г. согласно данным PDD-анализа потребления антибактериальных препаратов, использованных для терапии

внебольничной пневмонии, дозы назначаемых антибиотиков приближались к целевым, указанным в практических рекомендациях.

Тем не менее, в 2007 г. сохранялся ряд проблем в назначении антибактериальных препаратов: неоправданно высокая частота применения ципрофлоксацина в качестве одного из препаратов для комбинированной терапии; назначение цефазолина и пероральных цефалоспоринов III поколения цефиксима и цефтибутена, не рекомендованных к использованию при внебольничной пневмонии.

Мониторинг PDD-показателей помог определить соответствие назначаемых доз антибактериальных препаратов регламентированным практическими рекомендациями. Проведение PDD-анализа выявило недостатки и отклонения от стандартов терапии, что позволит в дальнейшем проводить целенаправленные образовательные программы для врачей амбулаторного звена.

Литература

1. Авксентьева, М.В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский и др. // *Клин. микробиология. Антимикробная химиотерапия.* – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 54–86.
3. Козлов, С.Н. Проблемы проведения ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований / С.Н. Козлов // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* – 2000. – № 4. – С. 85–86.
4. Рачина, С.А. Рекомендуемая ВОЗ АТC/DDD методология в исследованиях потребления лекарственных средств / С.А. Рачина. – www.antibiotic.ru/rspe/library/pr_rachina_ind.shtml.
5. Curtis, C. Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care / C. Curtis, J. Marriott, C. Langley // *J. Antimicrob Chemother.* – 2004. – Vol. 54(2). – P. 529–533.
6. Heerdink, E.R. Changes in prescribed drug doses after market introduction / E.R. Heerdink, J. Urquhart, H.G. Leufkens // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2002. – Vol. 11, № 6. – P. 447–453.
7. Merlo, J. Comparison of dose standard units for drug utilization studies / J. Merlo, A. Wessling, A. Melander // *Eur. J. Clin Pharmacol.* – 1996. – Vol. 50, № 1–2. – P. 27–30.

Поступила в редакцию 20 февраля 2011 г.