

Фармакоэпидемиология антимикотиков в многопрофильном стационаре

И.В. Карабельская, А.С. Колбин¹, Н.Н. Климко²

Государственное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница (ГУЗ ЛОКБ)

¹ — *Лаборатория клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета*

² — *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

Введение

Одной из важнейших составных частей реформы Российского здравоохранения считают реорганизацию системы лекарственного обеспечения. На смену бессистемным закупкам лекарств, вложению значительных финансовых средств на лекарственные средства (ЛС) с недоказанной эффективностью, вводят новые технологии, такие как фармакоэпидемиологический и клинико-экономический анализ, позволяющие проводить отбор качественных, эффективных и безопасных ЛС в условиях дефицита финансирования [1-5].

Согласно данным отечественных и международных фармакоэкономических исследований, значительные затраты на ЛС в стационарах приходится на группу противомикробных средств, в том числе и противогрибковых [6-8]. Действительно, использование данных групп лекарств необходимо рассматривать не только с клинико-микробиологических, но и с фармакоэпидемиологических и клинико-экономических позиций. Однако отечественные публикации по данной проблеме единичны.

Целью исследования был анализ потребления противогрибковых средств в условиях многопрофильного стационара.

Методы

Исследование проводили в Государственном учреждении здравоохранения Ленинградской областной клинической больнице (ГУЗ ЛОКБ), рассчитанной на 1029 коек. Структурный состав представлен отделениями терапевтического, хирургического и реанимационного профиля.

Отделения терапевтического профиля: гастроэнтерологическое, гематологическое, онкогематологическое, интервенционная кардиология,

нефрологическое, неврологическое, пульмонологическое, ревматологическое, эндокринологическое. Отделения хирургического профиля: гинекологическое, кардиохирургическое, микрохирургия глаза, нейрохирургическое, ожоговый центр, отоларингологическое, проктологическое, патология беременности, сосудистая хирургия и трансплантация почки, челюстно-лицевая хирургия, торакальная хирургия, травматологическое, урологическое, абдоминальная хирургия, интервенционная ангиология, анестезиологическое. Реанимационные отделения: кардиохирургическая реанимация, реанимация для больных хирургического профиля, реанимация для больных терапевтического профиля, реанимация для ожоговых больных.

Данные по использованию антимикотиков получали из компьютерных баз аптеки ГУЗ ЛОКБ. Показатели применения антимикотиков в различных отделениях многопрофильного стационара и в целом по ГУЗ ЛОКБ были предоставлены в виде количества использованных упаковок.

Лекарства были классифицированы согласно анатомо-терапевтически-химической системе (АТС) в разделе J02 — противогрибковые ЛС [9].

Провели ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование за период с 2004 по 2006 гг.

Для измерения частоты и количества использования противогрибковых ЛС рассчитывали показатель средней поддерживающей дозы (DDD — defined daily dose) на 100 койко-дней. Количество противогрибковых ЛС было переведено из грамм в единицы DDD согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая установила и регулярно пересматривает DDD для основных ЛС [10-14].

Количество койко-дней в ЛОКБ в 2004, 2005 и 2006 гг. составило 308643, 317485 и 335513, соот-

ветственно. Согласно рекомендациям ВОЗ по использованию классификации АТС/DDD, авторы использовали версию 2007 года [14]. DDD для антифунгальных ЛС в течение 2005-2007 гг. не изменяли (см. табл.1).

Таблица 1

Показатель DDD для противогрибковых средств (ВОЗ, 2007)

| Лекарственное средство | DDD |
|--|---------------|
| флуконазол | 0,2 г о*, п** |
| нистатин | 1,5 г, о |
| дезоксихолатный комплекс амфотерицин В | 35 мг п |
| вориконазол | 0,4 г о, п |
| итраконазол | 0,2 г о, п |
| каспофунгин | 0,05 г, п |

Примечание. о — оральный путь введения; п — парентеральный путь введения

В анализ были включены зарегистрированные на территории Российской Федерации антимикотики [15].

Амфотерицин В (амфотерицин В, дезоксихолатный комплекс), производитель компания Синтез АКО, Россия. Парентеральная форма во флаконах. Каждый флакон содержит 50000 ЕД; фл. 20 мл.

Вифенд® (вориконазол), производитель компания Pfizer Int., LLC, США. Порошок для приготовления раствора для инъекций — белый лиофилизированный порошок, содержащий 200 мг вориконазола в прозрачном стеклянном флаконе на 30 мл. Энтеральная форма в таблетках 200 мг.

Дифлюкан® (флуконазол), производитель компания Pfizer Int., LLC, США. Парентеральная форма во флаконах по 2 мг/мл в 50 мл. Энтеральная форма в капсулах 50 мг №7.

Кансидас® (каспофунгин), производитель компания MERCK&Co., Inc., США. Порошок для приготовления раствора для инфузий, содержащий 50 мг каспофунгина во флаконе на 10 мл.

Нистатин (нистатин), производитель компания Биотэк МФПДК, Россия. Табл. 250000 ЕД.

Фунгизон® (амфотерицин В, дезоксихолатный комплекс), производитель компания Bristol-Myers Squibb Company, США. Парентеральная форма во флаконах. Каждый флакон содержит в виде желтого мелкодисперсного порошка: амфотерицина 50 000 ЕД (50 мг), дезоксихолат натрия, примерно 41 мг, а также натриевофосфатный буфер.

При анализе финансовых расходов на противогрибковые ЛС применяли частотный ABC (Activity Based Costing) анализ, который относят к стандартной процедуре при оценке затрат и планировании расходов. Одно из определений выглядит сле-

дующим образом — метод оценки рациональности использования денежных средств по трем группам в соответствии с их фактическим потреблением за определенный период времени [4, 5].

При проведение ABC анализа использовали среду MS Windows (пакет программы MS Excel).

Результаты

Согласно полученным данным, показатель потребления противогрибковых ЛС в ЛОКБ за изучаемый период увеличился на 23% и составил в 2004, 2005 и 2006 гг., соответственно, 1,35, 1,56 и 1,65 DDD на 100 койко-дней. Результаты представлены на рис.1.

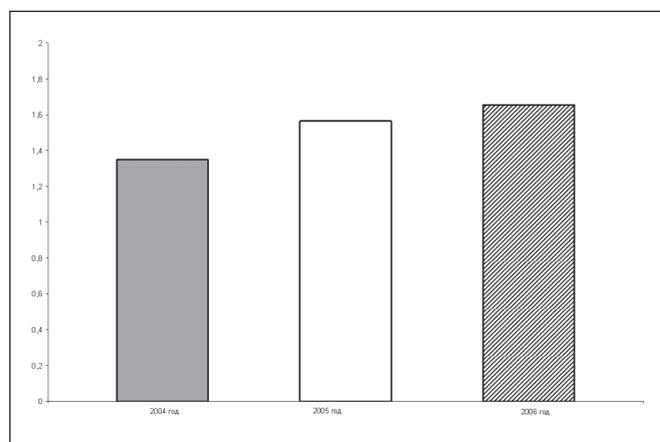


Рис. 1. Суммарный показатель средней поддерживающей дозы антимикотиков в ЛОКБ в 2004-2006 гг.

Наиболее часто используемыми противогрибковыми ЛС были пероральные формы флуконазола (показатели DDD/s на 100 койко-дней за 2004, 2005 и 2006 гг. составили 0,46, 0,41 и 0,73, соответственно) и амфотерицин В (показатели DDD/s на 100 койко-дней за 2004, 2005 и 2006 гг. составили 0,56, 0,39 и 0,59, соответственно).

Как видно из представленных на рис. 2 данных, был отмечен рост потребления перорального флуконазола и амфотерицина В на 59% и 5%, соответственно.

Выявлено увеличение использования раствора флуконазола для внутривенного введения, показатели DDD/s на 100 койко-дней за 2004, 2005, 2006 гг. составили 0,2, 0,4, 0,25, соответственно.

Использование нистатина уменьшилось на 85%. Показатели DDD на 100 койко-дней за 2004, 2005, 2006 гг. составляют 0,0013, 0,001, 0,0002, соответственно.

Потребление вориконазола ежегодно в среднем составило 0,04 DDD на 100 койко-дней.

Отмечено снижение потребления итраконазола — на 77%.

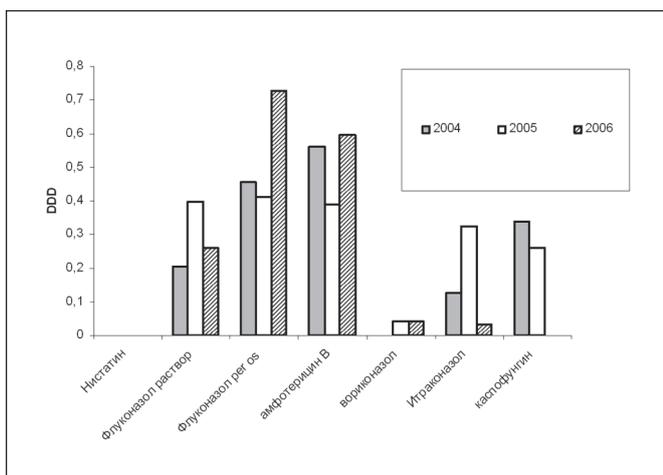


Рис. 2. Структура используемых в ЛОКБ антимикотиков в 2004-2006 гг.

Потребление каспифунгина ежегодно в среднем составило 0,26-0,34 DDD на 100 койко-дней.

В терапевтических отделениях показатель потребления антифунгальных ЛС за анализируемый период увеличился с 3,22 до 4,02 на 100 койко-дней. Напротив, в хирургических отделениях этот показатель снизился на 40,4% и составил в 2004 г. и 2006 г., соответственно, 0,28 и 0,17 DDD на 100 койко-дней (рис. 3).

В терапевтических отделениях наиболее часто назначаемыми противогрибковыми ЛС в 2004 году были амфотерицин В и пероральные формы флуконазола (1,53 и 0,97 DDD на 100 койко-дней, соответственно). В этих отделениях использование амфотерицина В за изучаемый период увеличилось на 7,8% (1,53, 1,05 и 1,65 DDD на 100 койко-дней, соответственно), а потребление пероральных форм флуконазола возросло на 101% (0,97, 0,75 и 1,95 DDD на 100 койко-дней, соответственно).

Как видно из представленных на рис. 4 данных, самая высокая частота применения антимикотиков была в отделениях реанимации и интенсивной терапии. При этом, самым назначаемым

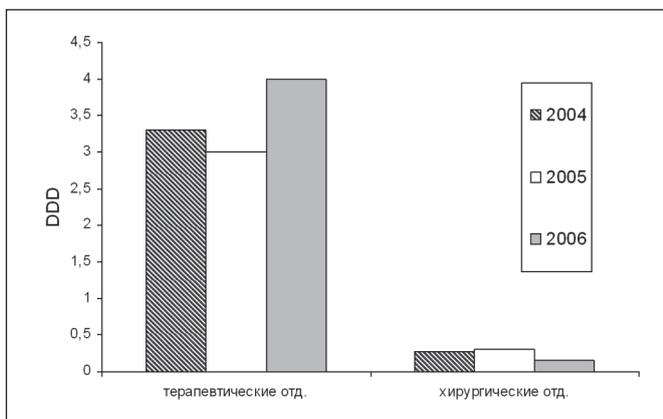


Рис. 3. Использование антимикотиков в хирургических и терапевтических отделениях в 2004-2006 гг.

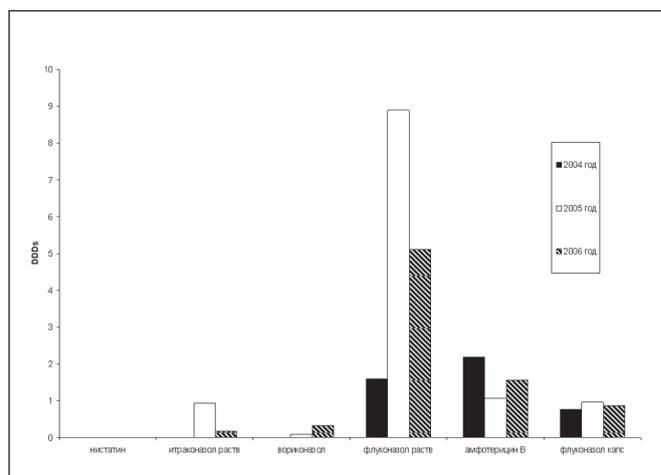


Рис. 4. Структура используемых антимикотиков на отделениях реанимации в 2004-2006 гг.

антифунгальным ЛС была парентеральная форма флуконазола.

Отмечен резкий рост потребления флуконазола за исследуемый период времени — на 220% (в 2004 году 1,6 DDD, а в 2006 году — 5,1 DDD на 100 койко-дней). Следующим по частоте потребления антифунгальным ЛС в реанимационных отделениях был амфотерицин В, для него исследуемый показатель в среднем за три года составляет 1,6 DDD на 100 койко-дней. Наблюдали снижение использования амфотерицина В на 29% и рост потребления вориконазола на 270% (в 2004 году — 0,089 DDD на 100 койко-дней, а в 2006 году — 0,33).

За все три анализируемых года противогрибковые средства назначали чаще в отделениях онкологии-гематологии (от 30,5 до 57, в среднем 43,75 DDD на 100 койко-дней), в отделениях реанимации и интенсивной терапии (от 4,53 до 11,94 DDD на 100 койко-дней), в отделении трансплантации почки (в среднем— 1,6 DDD на 100 койко-дней). Наиболее потребляемым антифунгальным лекарственным средством в отделении онкогематологии был амфотерицин В.

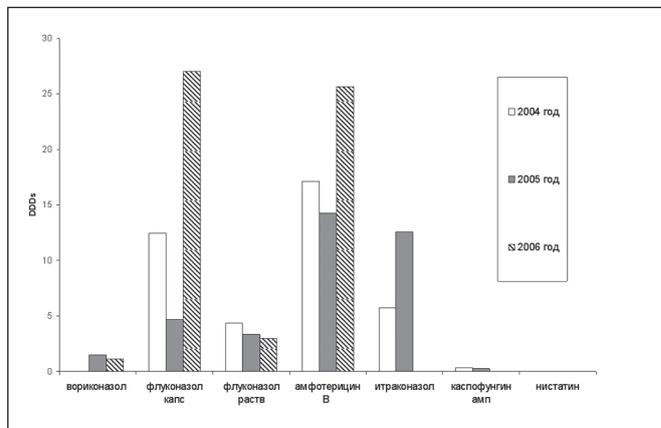


Рис. 5. Структура используемых на отделении онкогематологии антимикотиков за 2004-2006 гг.

Количество DDD на 100 койко-дней в 2004, 2005, 2006 гг. составило 17, 14 и 25 соответственно, увеличившись на 47%. Следующим по объему потребления антифунгальным препаратом в данном отделении был флуконазол в пероральной форме, его использование за три года увеличилось на 50%.

Частотный анализ. При проведении ABC-анализа было показано, что доля расходов на антимикотики от всех затрат на ЛС в стационаре за анализируемый период не изменялась — от 2,8 до 4,3% (рис. 7).

При анализе структуры расходов на антимикотики было показано, что наибольшие затраты приходились на флуконазол — от 37 до 60% (рис. 8). Обращает на себя внимание высокая частота расходов на итраконазол — от 5 до 13% и на амфотерицин В — от 6 до 14%. Затраты на новые противогрибковые препараты, каспофунгин и вориконазол, составили, соответственно 14-30% и 23-30% в зависимости от года наблюдения.

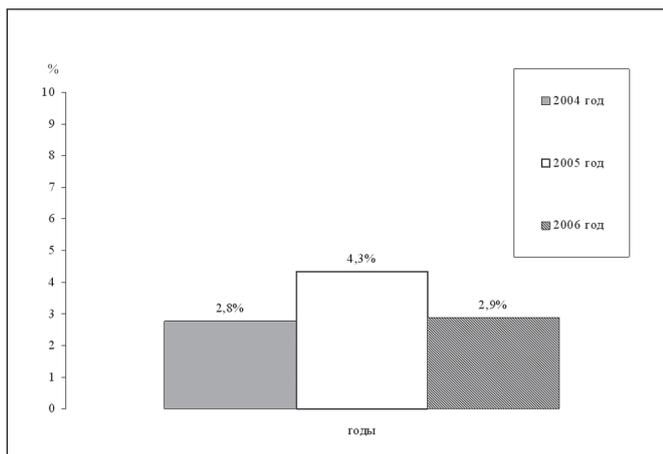


Рис. 7. Доля использования денежных средств на антимикотики от общей суммы израсходованных средств за анализируемый период

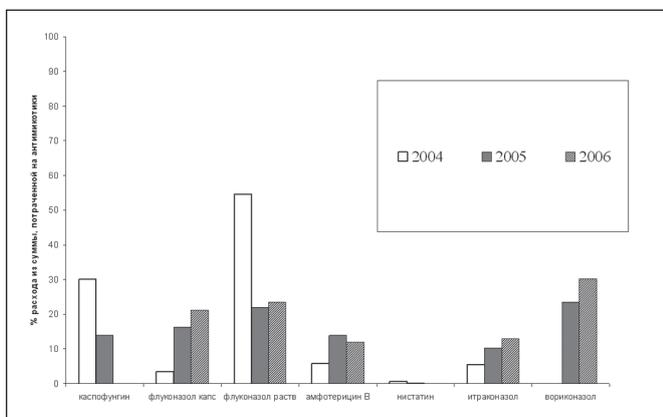


Рис. 7. Структура расходов на антимикотики

Обсуждение полученных данных

В настоящее время во всем мире отмечен заметный рост заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами [16]. Особое внимание обращают на себя инвазивные микозы (ИМ), так как для них характерна тяжесть клинического течения и высокая атрибутивная летальность (от 30 до 100%) [17]. К факторам риска развития ИМ относят:

- использование антибиотиков широкого спектра действия;
- применение глюкокортикоидных и иммуносупрессивных средств;
- расширение объема хирургических вмешательств;
- трансплантацию органов и тканей;
- длительное нахождение в палатах интенсивной терапии, включающее проведение интубации и искусственной вентиляции легких, применение сосудистых катетеров и парентерального питания [18].

Основными возбудителями ИМ считают *Candida* sp. и *Aspergillus* sp.

В последние в клиническую практику внедрены новые системные противогрибковые средства для профилактики и лечения ИМ: вориконазол, каспофунгин, позаконазол и липид-ассоциированные формы амфотерицина В, стоимость которых достаточно высока [19].

С ростом частоты ИМ увеличились затраты на их профилактику и лечение. Так, в США в 2004 году стоимость профилактики и лечения ИМ составила 2,6 млрд. долларов. При этом доля затрат на сами противогрибковые ЛС была 9%, а на госпитализацию и связанные с ИМ дополнительные затраты — 91%. Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение затрат сопровождается сообщениями о высокой частоте неадекватного применения противогрибковых ЛС [20].

Согласно рекомендациям по рациональной фармакотерапии, максимальная эффективность и минимальная токсичность ЛС должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения [2]. Поэтому так велико значение фармакоэпидемиологических и клинико-экономических исследований. Однако анализ литературы свидетельствует, что данный аспект применения противогрибковых ЛС изучен недостаточно, отечественные данные практически отсутствуют [21]. При этом известно, что результаты зарубежных исследований, в отличие от клинических, нельзя экстраполировать на отечественную практику из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, соотношении цен на ЛС и оплаты труда медперсонала [4].

Многие авторы отмечают четкую динамику увеличения объема продаж противогрибковых

ЛС, что считают одним из показателей увеличения частоты их назначения врачами [22]. Однако объем продаж этих ЛС не совсем точно отражает объем их использования, данные о котором очень важны для анализа рационального применения антимикотиков, в том числе, риска развития резистентности к противогрибковым средствам.

При фармакоэпидемиологическом исследовании в качестве единицы измерения применения ЛС используют рекомендуемые ВОЗ классификационную систему АТС и единицу измерения DDD. Количество информации, пригодной для международных сравнений, до сих пор очень ограничено, и причиной этому отчасти может быть отсутствие рутинного сбора данных в соответствующем формате. Поэтому, авторами и применялся международный индикатор — показатель DDD, который считают наиболее широко принятым методом оценки потребления ЛС и рассматривают как вариант стандартизации исследований по применению медикаментов в различных странах мира.

Мы провели первое в нашей стране фармакоэпидемиологическое исследование применения противогрибковых ЛС в крупном многопрофильном стационаре. Установлено, что частота использования антимикотиков за три года выросла на 23%, что соответствует данным проведенного в Европе исследования [8].

Исследование показало, что наиболее активно противогрибковые средства применяют в отделениях онкологии и онкогематологии, реанимации и интенсивной терапии. Как и в европейских исследованиях, наиболее часто назначаемым антимикотиком и в терапевтических, и в хирургических отделениях был флуконазол. Его потребление не снижалось со временем, а наоборот, нарастало. Столь высокий объем применения флуконазола, скорее всего не связан с особой эпидемиологической ситуацией в исследуемом стационаре. По нашему мнению, основной причиной столь активного применения флуконазола является свободное отношение вра-

чей к профилактическому назначению антимикотиков и, возможно, эмпирической терапией.

Исследование показало, что после флуконазола самым часто назначаемым антифунгальным ЛС является амфотерицин В, для которого характерна недостаточная эффективность и высокая частота нежелательных явлений, в том числе дозозависимой нефротоксичности. Таким образом, данные настоящего исследования свидетельствуют о необходимости более детального анализа рациональности применения антимикотиков.

Установлено, что в отделениях онкологии-гематологии и реанимации антимикотики использовали гораздо чаще, чем в терапевтических и хирургических. При этом, в отделениях онкогематологии за анализируемый период объем потребления вырос, а в хирургических — снизился, что соответствует общеевропейской тенденции [8, 20].

Анализ структуры расходов на антимикотики показал, что наибольшие затраты приходились на флуконазол — до 60%. Затраты на новые противогрибковые препараты, каспофунгин и вориконазол, составили до 30%. Обращает на себя внимание высокая частота расходов на итраконазол (до 13%) и амфотерицин В (до 12%), которые не являются препаратами выбора для лечения большинства внутрибольничных ИМ. Значительно снизилось потребление нистатина, что можно считать четкой положительной тенденцией.

Таким образом, для мониторинга потребления ЛС необходимо ежегодное проведение фармакоэпидемиологического анализа. В свою очередь, применение DDD анализа считают индикативным показателем эффективности программ рационального применения ЛС. В частности, данные по объему потребления антифунгальных средств, могут быть использованы в мероприятиях по улучшению качества фармакотерапии, нацеленных на снижение риска развития нежелательных явлений, оптимизацию применения ЛС и сокращение текущих расходов на них.

Литература

1. Атарщикова М.В. Фармакоэкономика: выбор оптимальных методов лечения / М.В. Атарщикова, А.В. Быков // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2003. - №1. - С. 43.
2. Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров / Ю.Б.Белоусов, А.В. Быков // Фарматека. - 2003.- №3. - С.10 -16.
3. Кобина С.А., Семенов В.Ю. Введение в фармакоэкономику / С.А. Кобина, В.Ю. Семенов // Пробл. стандарт. в здравоохран.-1999. - №1. - С. 38-48.
4. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьева, В.Б. Герасимов, М.В.Сура ; под ред. П.А. Воробьева. - М. : Ньюдиамед, 2004. - 404 с.
5. Прикладная фармакоэкономика: учебное пособие для вузов / под ред. В.И.Петрова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 336 с.
6. Анализ централизованной заявки на лекарственные средства лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга / А.С. Колбин [и др.] // II конгресс с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» : сб.науч. ст. - М., 2008. — С. 71-72.
7. Габбасова Л.А. Клинико-экономический анализ и стратегия рационального применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : Л.А. Габбасова ; - М., 2006. — 44 с.
8. With K., Steib-Bauer M., Knoth H., et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. BMC Clin Pharmacol. 2005; 5:1.
9. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben fur Deutschland im Jahre 2007.

10. Studies in drug utilization: methods and applications. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 1979 (Regional Publications European Series No.8).
11. Bergman U., et al. Auditing hospital drug utilization by means of defined daily doses per bed-day. A methodological study. European Journal of Clinical Pharmacology. 1980;17:183-187.
12. Introduction to Drug Utilization Research / WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. 2003.
13. Bergman U., Popa C., Tomson Y., et al. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J Clin Pharmacol. 1998 Apr;54(2):113-8.
14. www.whocc.no/atcddd
15. www.regmed.ru
16. Антонов В.Б. Группы риска микозов и микогенной аллергии в Санкт-Петербурге / В.Б. Антонов // Кашкинские чтения : материалы науч. - практ. конф. СПб: МАПО, 1998. - №1. - С.18 -19.
17. Климко Н.Н. Новые препараты для лечения инвазивных микозов / Н.Н.Климко, А.В.Веселов // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. - 2003. - № 5. - С. 342-353.
18. De Pauw B., Walsh T., Donnelly J., et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group.I: Clin Infect Dis. 2008 May 5 [Epub ahead of print].
19. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition). USA; 2008.
20. Dixon S., McKeen E., Tabberer M., et al. Economic evaluations of treatments for systemic fungal infections: a systematic review of the literature. Pharmacoeconomics. 2004;22(7):421-33.
21. Колбин А.С. Клинико-экономическая оценка противогрибковых средств / А.С. Колбин, И.В. Карбельская, Н.Н.Климко // Клиническая дерматология и венерология. — 2007. — Т.5. - С. 25-33.
22. www.dsm.ru