

УДК 616.992.282.23-053.32-084:615.282.84

Клинико-экономический анализ эффективности применения флуконазола для профилактики инвазивного кандидоза у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

А.С. Колбин¹, Н.Н. Климко²¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия² Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Недоношенные новорожденные с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) являются группой высокого риска по развитию инвазивного кандидоза. Проведено проспективное, рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности разных доз флуконазола (3 или 6 мг/кг массы тела) для профилактики инвазивного кандидоза у 104 новорожденных. Контрольную группу (исторический контроль) составили 249 новорожденных. Использовали описательный и фармакоэкономический анализ, включавший определение стоимости болезни, минимизации затрат и эффективности затрат. Показано, что инвазивный кандидоз достоверно чаще возникал в группе контроля, чем в группах профилактики. Вместе с тем, не было выявлено различий между использованными дозами флуконазола.

Профилактическое применение антимикотика было безопасным и сопровождалось достоверным снижением атрибутивной летальности. Фармакоэкономический анализ показал, что наибольшие прямые затраты больных с инвазивным кандидозом приходятся на койко-день (81%), наименьшие – на применение флуконазола (4%). Установлено, что профилактическое применение флуконазола в дозе 3 мг/кг более обосновано с фармакоэкономических позиций, чем применение дозы 6 мг/кг или ведение недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела в отделениях реанимации без профилактики флуконазолом.

Ключевые слова: новорожденные с очень низкой массой тела, инвазивный кандидоз, профилактика, флуконазол, фармако-экономический анализ.

Clinical and Pharmacoeconomic Analysis of the Fluconazole Use for the Prophylaxis of Invasive Candidiasis in Very-Low-Birth Weight Infants

A.S. Kolbin¹, N.N. Klimko²¹ Saint-Petersburg State Pediatric Academy, Saint-Petersburg, Russia² Medical Academy of Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

Very-low-birth weight preterm infants (<1500 g) are at high risk for invasive candidiasis. The prospective randomized controlled clinical trial comparing efficacy

of 2 doses of fluconazole (3 and 6 mg/kg) in the prophylaxis of invasive candidiasis in infants (n=104) was performed. Historical control group included 249 infants. The descriptive and pharmacoeconomic analyses (cost of illness analysis; cost-minimization analysis; cost-effectiveness analysis) were used. Results of this study showed that invasive candidiasis developed more frequently in the control group, compared to both fluconazole groups.

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин

Тел.: 8-901-320-2697

Эл. почта: Alex_Kolbin@mail.spbnit.ru

However, differences between two doses of fluconazole were not significant. Prophylactic use of fluconazole was associated with significantly decreased attributable mortality and was safe. Pharmacoeconomic analysis demonstrated that highest direct costs in the treatment of invasive candidiasis comprises for bed-days (81%), and the lowest one – for the cost of fluconazole (4%). Prophylactic use of fluconazole at dose of 3 mg/kg appeared to be more reasonable in terms of pharmacoeconomics, than

the use of 6 mg/kg dose or management of preterm very-low-birth weight infants without antifungal prophylaxis. Therefore we recommend 3 mg/kg dose of fluconazole for the prophylaxis of invasive candidiasis in this patient population.

Key words: very-low-birth weight infants, invasive candidiasis, prophylaxis, fluconazole, pharmacoeconomic analysis.

Введение

Незрелость механизмов противoinфекционной защиты, высокая частота применения инвазивных процедур и антибиотиков широкого спектра действия являются причинами высокого риска развития *инвазивного кандидоза (ИК) у новорожденных с очень низкой массой тела (НОНМТ)* при рождении (менее 1500 г) [1, 2]. Частота ИК у НОНМТ варьирует от 12 до 32% [3]. Летальность при ИК у НОНМТ составляет 32–40% [4]. В контролируемых исследованиях было показано, что применение флуконазола в дозе 3 и 6 мг/кг массы тела статистически достоверно снижает частоту ИК у НОНМТ [5, 6]. В то же время, не были определены наиболее предпочтительные доза и длительность приема препарата [7]. Кроме того, согласно современным представлениям для окончательного принятия решения об использовании какого-либо лекарственного средства необходимо проведение фармакоэкономического анализа.

Основными целями настоящего исследования были: оценка влияния профилактического применения различных доз флуконазола (3 мг/кг и 6 мг/кг) на частоту развития ИК у НОНМТ; оценка безопасности профилактического применения различных доз флуконазола (3 и 6 мг/кг) у НОНМТ. Вторичные цели: определение влияния профилактического применения различных доз флуконазола (3 и 6 мг/кг) на летальность от ИК у НОНМТ; клинико-экономическая оценка профилактического применения различных доз флуконазола (3 и 6 мг/кг) у НОНМТ.

Материал и методы исследования

Данное клиническое исследование было проспективным, рандомизированным контролируемым (исторический контроль) и проведено в отделении реанимации новорожденных Детской городской больницы №1 (ДГБ №1) Санкт-Петербурга в период 2004–2005 гг. В группу исследования были включены 104 НОНМТ. Критериями включения были: наличие информированного согласия роди-

телей или опекунов; масса тела новорожденных при рождении – менее 1500 г вне зависимости от пола; срок гестации – менее 32 нед; возраст – менее 5 дней. Группу исторического контроля (К) составили 249 НОНМТ, получавших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ №1 в период с 1999 г. по 2002 г. Критериями включения в группу К были: масса тела новорожденных при рождении менее 1500 г вне зависимости от пола; срок гестации менее 32 недель; возраст менее 5 дней; отсутствие профилактики антимикотиками. Схема исследования (рисунок) была составлена согласно рекомендациям группы CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trails) [8]. Все включаемые в исследуемую группу НОНМТ были рандомизированы в две параллельные группы (см. рисунок): в одной флуконазол назначали в дозе 3 мг/кг (группа А), в другой – 6 мг/кг (группа В). Дети получали флуконазол в течение всего периода нахождения в отделении реанимации новорожденных. В течение первых 2 нед жизни флуконазол в дозе 3 или 6 мг/кг вводили внутривенно через каждые 72 ч; в течение 3–4-й нед – через каждые 48 ч, а начиная с 5-й нед жизни – каждые 24 ч. Применяли простой тип рандомизации, которая заключалась в присвоении каждому включенному в исследование больному номера по следующему принципу: нечетный день – группа А; четный день – группа В.

Исследуемый препарат – флуконазол (Дифлюкан®, Pfizer Int., США) в виде парентеральной формы (флаконы по 50 мл, 2 мг/мл).

Идентификация *Candida* spp. состояла из следующих этапов: 1) выделение культуры – посев материала из ротовой полости и с кожи около анального отверстия, трахеального секрета (у интубированных пациентов), мочи и кала, а также, по показаниям, крови и спинномозговой жидкости; 2) идентификация *C. albicans* с помощью пробы на определение ростовых трубок; 3) идентификация не-*albicans* видов *Candida* spp. Для выделения культуры и идентификации микромицетов использовали агар Сабуро с добавлением глюко-

зы во флаконах, среду Бластезис, жидкую среду Сабуро, набор AUXACOLOR-2 (BioRad, США и bioMerieux, Франция).

Определение чувствительности к флуконазолу изолятов, выделенных из стерильных в норме биосубстратов проводили диско-диффузионным методом согласно протоколу M44-P CLSI (NCCLS) с использованием полуавтоматической системы BIOMIC (Giles Scientific, США).

Для диагностики ИК использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных [9]. Согласно данной классификации выделяли: кандидемию – выявление *Candida* spp. при посеве крови у пациентов с соответствующими клинико-лабораторными признаками генерализованной воспалительной реакции; инфекцию глубоких тканей – обнаружение *Candida* spp. в биоптатах или аспиратах из очагов воспаления; *острый диссеминированный кандидоз* (ОДК) – сочетание кандидемии с культуральными или гистологическими признаками кандидоза глубоких тканей.

Для выявления нежелательных явлений использовали определение степени достоверности их связи с применением лекарственных средств. Для этого применяли метод анализа четырех степеней вероятности взаимосвязи. Для оценки нежелательных явлений использовали шкалу нежелательных явлений согласно стандартам Надлежащей Клинической Практики (GCP, 1998). Для определения уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) использовали количественный кинетический УФ метод (IFCC, Herbos Diagnostika d.o.o., Австрия).

Профилактику расценивали как успешную (отсутствие ИК) и неудачную (развитие ИК или возникновение нежелательных явлений, повлекших отмену препарата).

При проведении экономической оценки целесообразности профилактики ИК у НОНМТ использовали описательный и фармакоэкономический анализ [10, 11].

I. Описательный анализ. Цель описательного анализа – это определение так называемой стоимости болезни (*Cost of Illness – CoI*). Формула для расчета: $CoI = DC$ (*Direct Costs*, или прямые затраты). Учитывали все DC, связанные со случаем ИК от момента его возникновения до окончательного разрешения (выздоровления или смерти). Был составлен перечень всех прямых затрат, которые включили в себя стоимость койко-дня, клинико-лабораторных процедур, проведенных при постановке диагноза ИК, затраты на антимикотик и его введение, а также

выявление и купирование нежелательных явлений. При расчете прямых затрат, связанных с постановкой диагноза, учитывали стоимость консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога), ультразвуковых исследований, рентгенологических исследований, а также посевов различных субстратов на среду Сабуро. При подсчете прямых затрат на одно введение противогрибкового препарата, помимо его цены из расчета мг/кг массы тела, учитывали стоимость инфузионных растворов, системы для внутривенного введения, периферического или центрального катетера и перевязочного материала. При оценке затрат на нежелательные явления проводили подсчет затрат на их выявление и коррекцию. Источником информации о ценах на лекарственные средства стали данные бюллетеня для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» (www.pharmindex.ru). Источником информации о ценах на медицинские услуги стали данные планово-экономического подразделения и аптеки ДГБ № 1, выраженных в рублях и долларах США по курсу ЦБ РФ.

II. Фармакоэкономический анализ. При *фармакоэкономическом анализе* (ФА) применяли два метода. Первый – анализ минимизации затрат (*Cost-minimization Analysis – CMA*), которую определяли по формуле: $CMA = DC$ группы В – DC группы А. Данный анализ можно проводить, когда клиническая эффективность в исследуемых группах идентична. Второй – анализ эффективности затрат (*Cost-Effectiveness Analysis – CEA*) по формуле: $CEA = DC/Ef$ (прямые затраты / эффективность лечения в процентах). При расчете были использованы собственные данные DC, а для Ef – действенность (эффективность, полученная в условиях клинических исследований). Чем ниже CEA, тем выше фармакоэкономическая эффективность.

Для оценки эффективности режимов профилактического использования флуконазола применяли следующие вычислительные методы и критерии значимости различий: отношение шансов (*Odds Ratio – OR*) развития событий в одной группе к другой; абсолютное снижение риска (*Absolute Risk Reduce – ARR*) – разница в абсолютной частоте неблагоприятных исходов между группами профилактики и контрольной; относительное снижение риска (*Relative Risk Reduce – RRR*) – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе профилактики по сравнению с контрольной; число больных, которых необходимо лечить (*Number Needed to Treat – NNT*), которое показывает, какое число больных необходимо лечить для предотвращения одного случая ИК; 95% *доверительный*

интервал (ДИ) – значение полученной величины лежало в пределах 95% вероятности; величина *p* свидетельствовала о статистической значимости различий; непараметрический критерий – угловое преобразование Фишера (метод φ) – определение *рф* для одностороннего и двустороннего критерия; *медиана* (Me) – центральное значение признака в выборке; *атрибутивная летальность* – отношение числа умерших от ИК к числу больных в группе; анализ чувствительности – принятие решения в случае изменения различных параметров при ФА [10–15].

Весь материал был обработан в среде MS Windows (MS Excel, пакет программ MS Office).

Результаты исследования

За период с апреля 2004 г. по май 2005 г. было скринировано 150 НОНМТ, находившихся на лечении в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1. Из них 104 НОНМТ соответствовали критериям включения, 46 таковым не соответствовали: 24 – ребенка умерли в первые 5 дней поступления в отделение; 12 детей в первые две недели после госпитализации были переведены в другие

стационары Санкт-Петербурга; у 10 не было получено Информированного согласия от родителей или опекунов. Из 104 НОНМТ, соответствующих критериям включения и исключения, 50 были рандомизированы в группу А и 54 – в группу В (см. рисунок). Ретроспективно проанализировали на соответствие критериям включения и исключения 400 НОНМТ, находившихся на лечении в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 с января 1999 г. по январь 2002 г. Из них 249 НОНМТ соответствовали критериям, а 151 не соответствовал: 95 умерли в первые 5 дней; 56 были переведены в другие стационары.

Демографические параметры и данные по основным нозологическим формам в исследованных группах (К, А и В) представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из представленных в табл. 1 и 2 данных, не было выявлено статистически значимых различий в демографических параметрах и основных нозологических формах между группами К, А и В. Пациенты обычно поступали в отделение реанимации новорожденных в первые сутки жизни. Медиана гестационного возраста в группах составила от 28 до 29 нед, а массы тела – от 1200 до 1330 г.

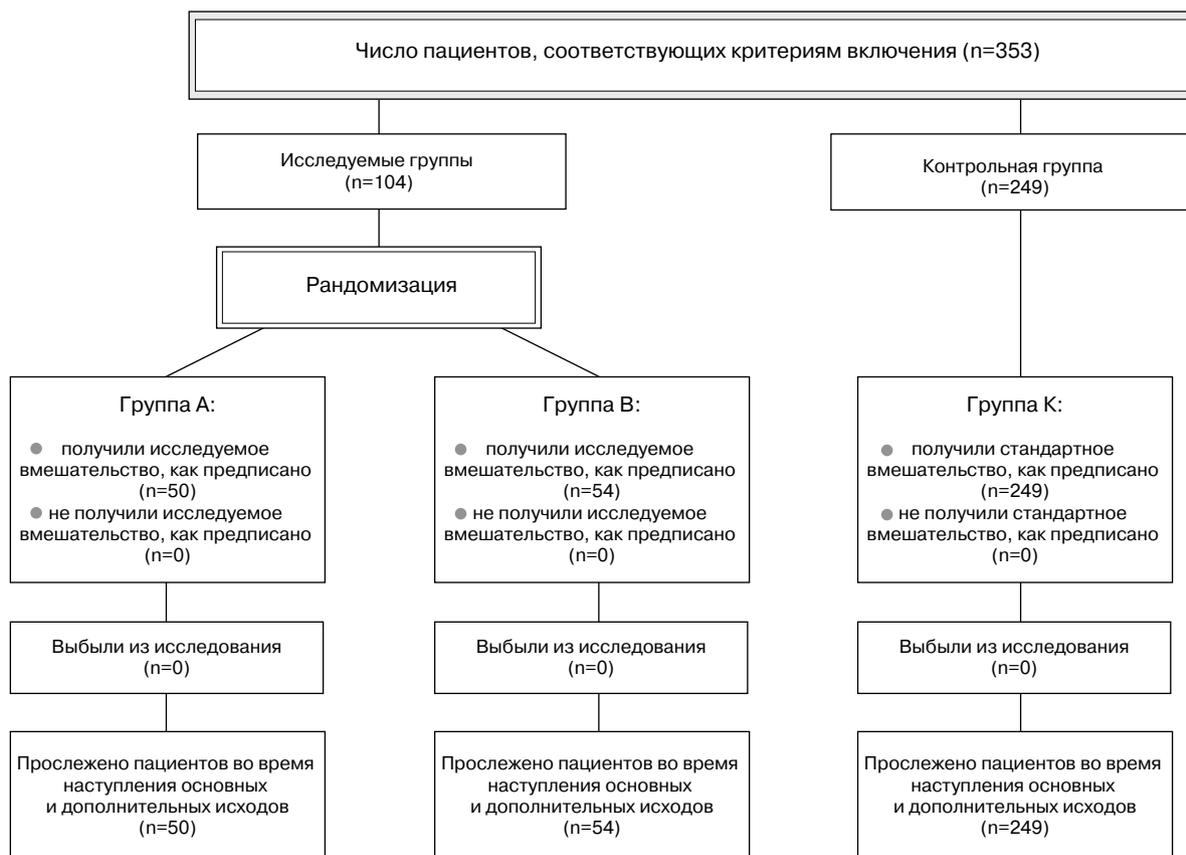


Схема исследования

Таблица 1. Демографические параметры у обследованных НОНМТ

Параметры	Группа К (n=249)	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Р
Масса тела при рождении, г (Me)	600–1500 (1330)	740–1500 (1250)	890–1500 (1200)	0,80
Гестационный возраст, нед. (Me)	24–32 (29)	26–32 (29)	27–32 (28)	0,99
Оценка по шкале Апгар:				
1-я минута	4±3	5±2	4±2	0,69
5-я минута	6±2	6±1	6±2	0,99
Возраст при поступлении в отделение, сут. (Me)	1–2 (1)	1–2 (1)	1–2 (1)	0,99
Мужской пол, n (%)	136 (54)	22 (44)	26 (48)	0,108
Паритет (Me)	1–10 (2)	1–7 (2)	1–7 (2)	0,99
Роды по счету (Me)	1–4 (1)	1–6 (1)	1–5 (1)	0,99
Угроза прерывания беременности, %	32	27	29	0,36
Кесарево сечение и наркоз, %	29	29	27	0,86

Таблица 2. Сводные данные по основным нозологическим формам у обследованных НОНМТ

Нозологические формы	Основной клинический диагноз				Сопутствующий клинический диагноз			
	группы			Р	группы			Р
	К	А	В		К	А	В	
Тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС	84 (34)	17 (34)	19 (35)	0,85	29 (11)	4 (7)	5 (10)	0,51
Синдром дыхательных расстройств I типа	77 (30)	19 (38)	19 (35)	0,41	62 (25)	14 (28)	11 (20)	0,86
Глубокая незрелость	49 (20)	12 (24)	15 (28)	0,23	120 (48)	26 (52)	30 (55)	0,33
Тяжелая сочетанная гипоксия	20 (8)	0	0	–	0	0	0	–
Внутрижелудочковое кровоизлияние II–IV степени	12 (5)	2 (4)	1 (2)	0,34	37 (15)	5 (10)	8 (15)	0,54
Внутриутробная инфекция	7 (3)	0	0	–	0	1 (2)	0	–
Всего, n (%)	249 (100)	50 (100)	54 (100)		249 (100)	50 (100)	54 (100)	

Соотношение мальчиков и девочек в группах К, А и В достоверно не различалось. Основными клиническими диагнозами у обследованных НОНМТ были: тяжелое постгипоксическое поражение центральной нервной системы (диапазон от 34 до 35%) и синдром дыхательных расстройств I типа (30-38%). Во всех группах обследованных НОНМТ основным сопутствующим диагнозом была глубокая незрелость (от 48 до 55%). По большинству постнатальных факторов риска не было статистически значимого различия между группами К, А и В. Все НОНМТ имели центральный венозный катетер и получали парентеральное питание с одинаковой длительностью. Большинство НОНМТ получали антибактериальные препараты широкого спектра действия.

Характеристика исследованных режимов профилактики флуконазолом

Пациенты получали флуконазол внутривенно в дозе 3 или 6 мг/кг в течение всего периода пребывания в отделении реанимации новорожденных. В зависимости от возраста НОНМТ препарат вводили каждые 72, 48 и 24 ч. Характеристика режимов А и В представлена в табл. 3.

Как видно из представленных данных, большинство обследованных НОНМТ начинали получать флуконазол на 3-й день жизни, а заканчивали – на 34-е или 35-е сутки. Независимо от группы сравнения (А или В), количество введений было в диапазоне от 14 до 15 раз за весь профилактический курс. Единственным значимым различием между группами А и В была общая курсовая доза флуконазола: 53 и 107 мг соответственно, что обусловлено отличиями разовых доз препарата.

Таблица 3. Клинико-фармакологические параметры режимов профилактики антимикотиком

Группа	Возраст к началу профилактики (Ме), дни	Возраст к окончанию профилактики (Ме), дни	Количество введений (Ме)	Длительность (Ме), дни	Курсовая доза (Ме), мг/курс
А	1–5 (3)	16–68 (35)	8–59 (15)	14–71 (30)	21–212 (53)
В	1–5 (3)	14–68 (34)	9–52 (14)	12–66 (31)	36–365 (107)

Влияние профилактики флуконазолом на частоту развития ИК

В группе К кандидемию и ОДК диагностировали у 27 (10,8%) из 249 обследованных НОНМТ. У всех пациентов возбудителем был *C. albicans*. У 7 больных ИК диагностировали при жизни, у 20 – посмертно. Все 7 пациентов с выявленным при жизни ИК получили противогрибковую терапию (флуконазол в средней дозе 10 мг/кг в сутки, средняя продолжительность лечения – 25 дней). У 2 больных была отмечена клиническая эффективность: исчезновение клинических проявлений ИК, отрицательные результаты микробиологических исследований крови. Таким образом, 25 из 27 больных с доказанным ИК умерли, причем летальный исход был обусловлен ИК. При патологоанатомическом исследовании у всех умерших отмечали специфическое поражение внутренних органов, чаще – легких, толстой кишки, головного мозга, миокарда, печени и почек, реже – селезенки и пупочной вены.

В группе А кандидемию диагностировали у 1 (2%) из 50 обследованных НОНМТ. У этого пациента из крови была выделена *C. guilliermondii*, минимальная подавляющая концентрация (МПК) флуконазола для которой составляла 2 мг/л после четвертого профилактического введения флуконазола. Дозу флуконазола увеличили до 10 мг/кг в сутки (общая курсовая доза составила 616 мг, продолжительность лечения – 44 дня), что привело к исчезновению клинических признаков инфекции

и отрицательным посевам крови. При проведении лабораторных и инструментальных исследований (посевы мочи, ликвора, рентгенография легких, ультразвуковое исследование почек, печени и головного мозга, осмотры офтальмолога) очагов диссеминации не выявили. Ребенок был выписан домой. В последующем рецидива ИК не было.

В группе В кандидемию диагностировали у 2 (3,7%) из 54 обследованных НОНМТ. У первого ребенка *C. albicans* (МПК флуконазола 4 мкг/мл) выделили из крови после четырнадцатого профилактического введения флуконазола. Дозу флуконазола увеличили до 15 мг/кг в сутки, общая курсовая доза составила 174 мг, продолжительность лечения – 10 дней. Лечение было эффективным: клинические признаки инфекции были купированы, при повторных посевах крови *Candida* не выявили. При лабораторном и инструментальном обследовании признаков диссеминации кандидоза не обнаружили. У второго ребенка *C. guilliermondii* (МПК флуконазола 2 мкг/мл) выделили из крови после пятого профилактического введения флуконазола. Дозу флуконазола увеличили до 10 мг/кг в сутки, общая курсовая доза составила 213 мг, продолжительность лечения – 18 дней. Лечение было эффективным: клинические признаки инфекции были купированы, при повторных посевах крови *Candida* не выявили. При лабораторном и инструментальном обследовании признаков диссеминации кандидоза не обнаружили. Оба ребенка были выписаны домой, в последующем рецидива ИК не было.

Таблица 4. Влияние исследованных режимов профилактики флуконазолом на частоту ИК

ИК	Группа К (n=249)	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Р	ОШ (95% ДИ)	NNT (95% ДИ)
ОДК	27 (10,84)	0	0	–	–	–
Кандидемия	0	1 (2)	2 (3,7)	–	–	–
Всего, n (%)	249 (100)	50 (100)	54 (100)			
Группы А и В		1 (2)	2 (3,7)	0,61	0,53 (0,09–3,03)	
Группы К и А+В:	27 (10,84)	3 (2,88)		0,001* 0,004**	0,25 (0,07–0,93)	12,5 (8–34)

Примечание. * рф для одностороннего критерия; ** рф для двустороннего критерия.

Таблица 5. Стоимость лечения ИК

Наименование прямых затрат	Стоимость услуг по прейскуранту*, руб.	Ме числа введений	Ме стоимости на одного больного	Соотношение всех прямых затрат, %
Койко-день	1200	25	30000	81
Клинико-лабораторные процедуры для постановки диагноза грибковой инфекции				
Консультация специалиста**	150	3	450	1,2
УЗИ	300	2	600	1,6
Рентгенография легких	200	2	400	1,1
Посев крови	150	4	600	1,6
Посев мочи	70	4	280	0,7
Посев из ротоглотки	170	4	680	1,8
Посев мокроты	210	4	840	2,3
Посев кала	180	4	720	1,9
Всего	–	–	4570	12,3
Затраты на антимикотик и его введение				
Флуконазол 2 мг/мл (50 мл)	60,48***	25	1512	4
Система для инфузионного введения	7	25	175	0,5
Выявление нежелательных явлений				
Определение уровня АЛТ и АСТ	200	4	800	2,2
Общая сумма, руб.			37057	100
Общая сумма, доллары США			1337,79	100

Примечание: * данные планово-экономического подразделения ДГБ № 1;

** офтальмолог, клинический миколог или клинический фармаколог;

*** затраты на одно введение из расчета 10 мг/кг, цена 1 флакона Дифлюкана® на момент исследования 504 руб., курс ЦБ РФ 1 доллар США = 27,7 руб (www.pharmindex.ru).

Исследование показало, что различие в частоте развития ИК на фоне профилактического применения флуконазола в группах А и В не было статистически значимым (табл. 4). Вместе с тем, ИК достоверно реже возникал в группах А и В, в которых НОНМТ получили профилактику флуконазолом, по сравнению с группой К ($p < 0,05$; $OR = 0,25$; $NNT = 12,5$; $RRR = 73\%$; $ARR = 8\%$).

Безопасность профилактики флуконазолом

Во время обследования у получавших профилактику флуконазолом НОНМТ не было отмечено значимого увеличения содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови: их показатели не превышали возрастные нормы. Статистически значимых различий между группами А и В по данным показателям выявлено не было.

Влияние профилактики на летальность от ИК

У получавших профилактику флуконазолом НОНМТ летальных исходов, связанных с ИК, не

было. Из 249 НОНМТ группы контроля от ИК умерли 25, летальность составила 10%.

Анализ клинико-экономической эффективности

Стоимость лечения ИК. Стоимость лечения ИК (CoI ИК) рассчитывали на основе данных группы К, где флуконазол для лечения ИК получили 7 НОНМТ. Флуконазол назначали в средней дозе 10 мг/кг в сутки (диапазон от 7 до 15 мг/кг), средняя продолжительность лечения составила 25 дней (10–26). Данные по CoI ИК представлены в табл. 5.

Как видно из представленных данных, при ИК наибольшие ДС были на койко-день – 81%. Выявлено низкое процентное соотношение ДС на клинико-лабораторные процедуры при постановке диагноза доказанного ИК и на флуконазол – 12,3 и 4% соответственно. В итоге, CoI ИК на одного НОНМТ составило 37057 рублей (1337,79 долларов США).

При принятии данных, что частота ИК без профилактики флуконазолом равна 10,8% (см. табл. 4),

Таблица 6. Стоимость исследуемых режимов профилактического применения флуконазола

Наименование прямых затрат	Стоимость услуг по прейскуранту*, руб.	Me числа введений		Me стоимости на одного больного			
		Группа А	Группа В	Группа А	%	Группа В	%
Койко-день	1200	30	31	36000	99	37200	98,4
<i>Издержки на антимикотик и его введения</i>							
Флуконазол 2 мг/мл (50 мл)	18,14**/36,29***	15	14	272,16	0,72	508,03	1,3
Система для инфузионного введения	7	15	14	105	0,28	98	0,3
Общая сумма, руб				36377,16	100	37806,03	100
Общая сумма, долл. США				1313,25		1364,83	

Примечание: * данные плано-экономического подразделения ДГБ № 1;

** затраты на одно введение из расчета 3 мг/кг, цена 1 флакона Дифлюкана® на момент исследования 504 руб., курс ЦБ РФ 1 долл. США = 27,7 руб (www.pharmindex.ru).

*** затраты на одно введение из расчета 6 мг/кг.

СоI ИК в исследованной популяции НОНМТ составила 14501,64 долларов США.

Фармакоэкономический анализ. Поскольку исследование показало сравнимую клиническую и микологическую эффективность профилактического применения флуконазола в группах А и В, это позволило нам использовать анализ минимизации затрат. Результаты приведены в табл. 6. Как видно из представленных данных, при расчете СМА мы учитывали следующие категории DC: койко/день + стоимость антимикотика + стоимость процедуры его введения, без учета цен на другие DC. В итоге СМА = 1364 – 1313 = 51 долл. США. При расчете СМА, когда учитывали только цену на флуконазол, без учета других DC, медиана СМА на одного больного = 18,34 – 9,82 = 8,52 долл. США.

При проведении СЕА показатели по DC мы получили из собственных данных. Данные по клинической эффективности лечения ИК у НОНМТ были взяты из источников литературы [1, 3, 16, 17]. Данные по эффективности профилактики были

собственные (см. табл. 4). Результаты исследования представлены в табл. 7.

Как видно из представленных данных, при учете всех прямых затрат показатель СЕА в группе К выше, чем в группах профилактики: 16,11 в сравнении с 13,39 и 14,21. Тенденция сохраняется при учете затрат только на флуконазол: более низкие показатели СЕА в группах профилактики А и В (0,65 в сравнении с 0,095 и 0,20 соответственно).

Обсуждение результатов исследования

Кандидозная инфекция у НОНМТ может быть представлена как врожденным кандидозом, так и приобретенным – *поверхностным кандидозом* (ПК) кожи и слизистых оболочек, ИК в виде кандидемии или ОДК [1, 2, 18]. В последние годы у данной категории пациентов отмечен рост частоты ИК до 12–34%, что связывают с внедрением в лечение НОНМТ более интенсивной антибактериальной терапии и высокой частотой проведения инвазивных процедур. К достоверным факторам

Таблица 7. Анализ эффективности затрат при профилактическом применении флуконазола

Показатели эффективности затрат	Группа К	Группа А	Группа В
Учитывая все DC			
DC, долл. США	1338	1313	1364
Ef, % (Me)	67–97(83)	98	96
СЕА (*)	16,11 (19,96–13,79)	13,39	14,21
Учитывая DC только на флуконазол			
DC, долл. США	54,58	9,34	19,3
Ef, % (Me)	67–97(83)	98	96
СЕА (*)	0,65 (0,56–0,81)	0,095	0,20

Примечание: * анализ чувствительности по параметру эффективности.

риска развития ИК у НОНМТ относят массу тела при рождении менее 1500 г и гестационный возраст менее 32 нед [19, 20]. На этом фоне даже при ранней антимикотической терапии летальность при ИК у НОНМТ составляет 32–40% [3, 4, 20, 21]. Столь высокие показатели частоты ИК у НОНМТ и атрибутивной летальности свидетельствуют об актуальности разработки методов профилактики кандидоза у данной категории пациентов.

Исследования результатов применения антимикотиков у новорожденных с профилактической целью проводят с конца 1980-х годов. В одном из первых исследований М.Е. Sims с соавт. профилактически применяли нистатин у 67 НОНМТ [22]. Затем S. Wainer с соавт. изучали влияние применения миконозола для профилактики ИК у 600 НОНМТ [23]. В обоих исследованиях была показана низкая эффективность указанных препаратов, которая составила 12 и 20% соответственно. В начале 2000-х гг. были проведены два плацебо-контролируемых исследования профилактического внутривенного применения флуконазола в дозе 3 и 6 мг/кг у 202 НОНМТ. В обоих исследованиях была показана статистически достоверная эффективность использования флуконазола для уменьшения частоты развития ИК [5, 6]. Позднее с помощью метаанализа выявили, что профилактическое использование флуконазола в указанных дозах сопровождается снижением летальности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [7]. Тем не менее, остались без ответа, по крайней мере, три вопроса. Во-первых, не была определена оптимальная доза флуконазола для проведения первичной профилактики ПК и ИК. Во-вторых, не было выработано четких рекомендаций по длительности профилактического использования антимикотиков. В-третьих, не было проведено ФА профилактического применения разных доз флуконазола.

Мы провели сравнительный анализ клинико-экономической эффективности и безопасности использования флуконазола для ИК у НОНМТ. Группы исследования и контроля были сопоставимы, что позволило провести корректные сравнения. При анализе влияния профилактики на частоту ИК у НОНМТ не было выявлено достоверных различий при использовании различных доз (3 или 6 мг/кг) флуконазола. В то же время профилактическое применение флуконазола в указанных дозах сопровождалось достоверным снижением частоты ИК по сравнению с контрольной группой.

Установлено, что для предотвращения одного эпизода ИК необходимо профилактически применять флуконазол у 12 НОНМТ. Исследование также показало, что профилактическое применение флуконазола в дозе 3 или 6 мг/кг у НОНМТ сопровождается достоверным снижением летальности от ИК. Профилактическое применение флуконазола в дозе 3 и 6 мг/кг у НОНМТ было безопасным. Серьезных нежелательных явлений, связанных с применением флуконазола, а также случаев отмены препарата в связи с нежелательными явлениями отмечено не было. Согласно рекомендациям Кокрановского Общества при принятии положительного решения о целесообразности проведения любого профилактического вмешательства необходимо ответить на четыре вопроса: насколько заболевание трудно лечить, характерна ли для заболевания высокая летальность, сопровождается ли профилактическое вмешательство серьезными нежелательными явлениями, имеет ли профилактический режим низкий показатель NNT [24]. Анализ литературы и проведенное исследование показали, что ИК у НОНМТ трудно лечить и для этого заболевания характерна очень высокая летальность. Профилактическое применение флуконазола в указанных дозах было безопасным как в нашем исследовании, так и в ранее проведенных. Наконец, по результатам нашего исследования показатель NNT был достаточно низким. Фармакоэкономический анализ полученных данных показал, что профилактическое применение флуконазола в дозе 3 мг/кг более обосновано, чем использование его в дозе 6 мг/кг, и более эффективно, чем ведение НОНМТ в условиях отделения реанимации новорожденных без профилактики флуконазолом. При анализе эффективности затрат было выявлено более предпочтительное использование флуконазола в дозе 3 мг/кг.

Заключение

В ходе проведенного исследования была показана высокая эффективность и безопасность профилактического применения флуконазола для предотвращения ИК у НОНМТ. В течение первых двух недель жизни рекомендуемая доза флуконазола – 3 мг/кг через каждые 72 ч; в течение 3–4-й нед – 3 мг/кг через каждые 48 ч; начиная с пятой недели – 3 мг/кг каждые 24 ч. Препарат вводится внутривенно. В среднем на один курс профилактики необходимы 14–15 введений флуконазола в течение 30 дней.

Литература

1. Groll A.H., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric patient. In: Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A., editors. *Clinical mycology*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. p. 417-42.
2. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни. Пособие для врачей. М.: Изд-во «Печатный город»; 2004. 63 с.
3. Kaufman D., Fairchild K.D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:638-80.
4. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff L., et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91.
5. Kaufman D., Boyle R., Hazen K.C., et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660-6.
6. Kicklighter S.D., Springer S.C., Cox T., et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107:293-8.
7. McGuire W., Cleriheh L., Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
8. Bennett J.A. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT): Guidelines for reporting randomized trials. *Nurs Res* 2005; 54:128-32.
9. Ascioğlu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
10. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.; 2000. с. 223-60.
11. Клинико-экономический анализ. П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Сура. М.: «Ньюдиамед»; 2004. 404 с.
12. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998. 347 с.
13. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Гублер Е.В. Л.: Медицина; 1978. 296 с.
14. Altman D.G. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; 317:1309-12.
15. Bland M., Altman D.G. *Statistics Notes: The odds ratio*. *BMJ* 2000; 320:1468.
16. Frattarelli D.A.C., Reed M.D., Giacoia G.P., et al. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs* 2004; 64:949-68.
17. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Климко Н.Н. Эффективность и безопасность применения системных противогрибковых препаратов у новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2005; (1):42-8.
18. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Климко Н.Н. Кандидоз у новорождённых с очень низкой массой тела при рождении. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(2):189-96.
19. Saiman L., Ludington E., Pfaller M., et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-24.
20. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Любименко В.А., Климко Н.Н. Факторы риска развития кандидемии у недоношенных со сроком гестации менее 32 недель. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 7(1):97-102.
21. Lee B.E., Cheung P., Robinson J.L., et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (<1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:559-65.
22. Sims M.E., Yoo Y., You H., et al. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birth weight infants. *Am J Perinatol* 1988; 5:33-6.
23. Wainer S., Cooper P.A., Funk E., et al. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:713-6.
24. McQuay H.J., Moore R.A. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126:712-20.