

УДК 615.282.035

Фармакоэпидемиологический анализ использования противогрибковых средств в многопрофильном стационаре

И.В. Карабельская¹, А.С. Колбин², Н.Н. Клишко³¹ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия² Лаборатория клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия³ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование потребления антимикотиков в условиях многопрофильного стационара, рассчитанного на 1029 коек, за период с 2004 по 2006 гг. Для измерения частоты использования противогрибковых лекарств рассчитывали показатель *средней поддерживающей дозы* (DDD) на 100 койко-дней, а для определения финансовых расходов на антимикотики применяли частотный ABC анализ. Установлено, что показатель потребления противогрибковых средств за проанализированный период увеличился на 23% и составил в 2004, 2005 и 2006 гг. соответственно 1,35, 1,56 и 1,65 DDDs на 100 койко-дней. Наиболее часто используемыми антимикотиками были флуконазол, амфотерицин В, каспофунгин, итраконазол и вориконазол (в порядке убывания). В терапевтических отде-

лениях показатель потребления антифунгальных средств (включая прежде всего отделение онкогематологии) за анализируемый период вырос, а в хирургических – снизился. Анализ структуры расходов на антимикотики показал, что затраты на флуконазол составляют от 37 до 60%, вориконазол – 23–30%, каспофунгин – 14–30%, итраконазол – 5–13%, амфотерицин В – 6–12%. Полученные данные по объему потребления антифунгальных средств могут быть использованы для улучшения качества фармакотерапии и снижения риска развития нежелательных явлений, а также сокращения текущих расходов, связанных с лечением.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, антимикотики, противогрибковые средства, потребление, средняя поддерживающая доза.

Analysis of Antifungal Agents Consumption in Large Clinic

I.V. Karabelskaya¹, A.S. Kolbin², N.N. Klimko³¹ Saint-Petersburg Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia² Laboratory of Clinical Pharmacology, Medical School of Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia³ Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

Retrospective study of antifungal consumption in 1029-bed hospital during the 2004–2006 was performed. Defined daily dose (DDD) per 100 bed-days was calcu-

lated to determine consumption of antifungal agents. ABC analysis was used to determine antifungal treatment costs. There was 23% increase in antifungal consumption for this period (1.35, 1.56, and 1.65 DDDs/100 bed-days in 2004, 2005, and 2006, respectively). The most frequently used antifungal agents were (in decreasing order) fluconazole, amphotericin B, caspofungin, itraconazole, and voriconazole. During the 2004–2006,

Контактный адрес:
Алексей Сергеевич Колбин
Эл. почта: alex.kolbin@mail.ru

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 приходятся 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.

Материал и методы исследования

Исследование проводили в *Ленинградской областной клинической больнице (ЛОКБ)*, рассчитанной на 1029 коек. Структурный состав больницы 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 ЛОКБ. Показатели применения антимикотиков в различ-

ных отделениях многопрофильного стационара и в целом по больнице были предоставлены в виде количества использованных упаковок.

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

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

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

Количество койко-дней в ЛОКБ в 2004, 2005 и 2006 гг. составило 308643, 317485 и 335513 соответственно. Согласно рекомендациям ВОЗ по использованию классификации АТС/DDDS, авторы использовали версию 2007 года [14]. DDD_s для антифунгальных ЛС в течение 2005–2007 гг. не изменяли (табл. 1).

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

Амфотерицин В (амфотерицин В, дезоксихолатный комплекс), производитель компания Синтез АКО, Россия. Парентеральная форма во флаконах по 20 мл. Каждый флакон содержит 50 000 ЕД.

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 объемом 30 мл. Энтеральная форма в таблетках по 200 мг.

Дифлюкан® (флуконазол), производитель

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 амфотерицина 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

компания Pfizer Int., LLC, США. Парентеральная форма во флаконах по 2 мг/мл в 50 мл. Энтеральная форма в капсулах по 50 мг № 7.

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

Нистатин (нистатин), производитель компания Биотэк МФПДК, Россия. Таблетки 250 000 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 следующим образом: метод оценки рациональности использования денежных средств по трем группам в соответствии с их фактическим потреблением за определенный период [4, 5].

При проведении ABC анализа использовали среду MS Windows (MS Excel).

Результаты исследования

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.

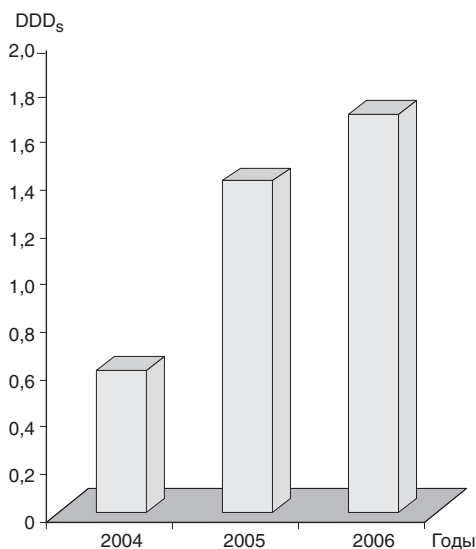


Рис. 1. Суммарный показатель средней поддерживающей дозы антимикотиков в ЛОКБ в 2004–2006 гг.

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 и 2006 гг. составили 0,2, 0,4 и 0,25 соответственно.

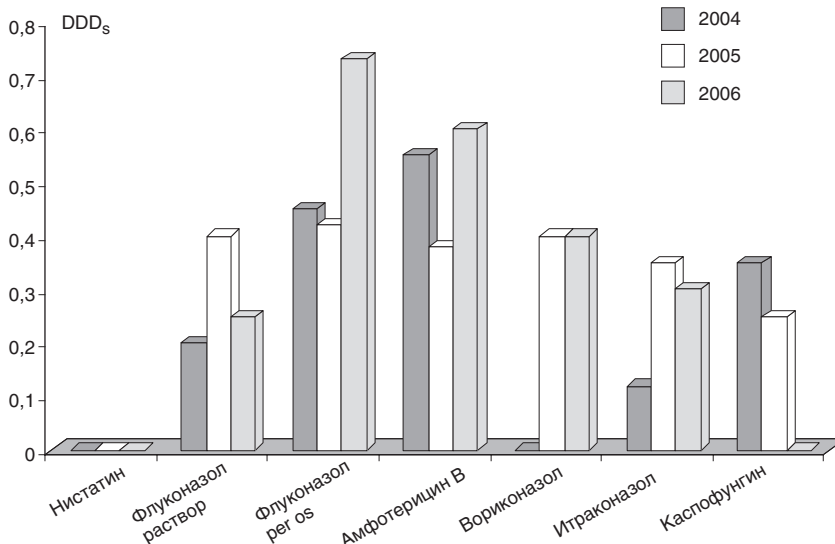


Рис. 2. Используемые в ЛОКБ антимикотики в 2004–2006 гг.

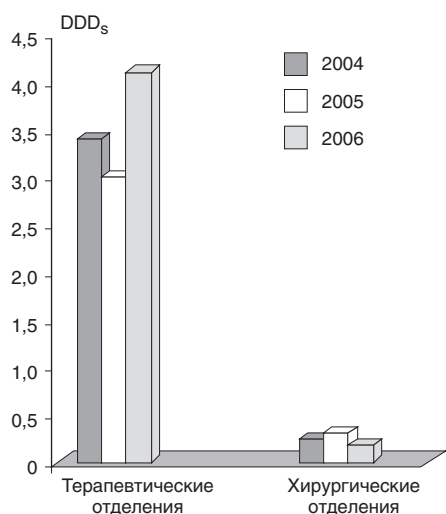


Рис. 3. Использование антимикотиков в хирургических и терапевтических отделениях в 2004–2006 гг.

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

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

Отмечено снижение потребления итраконазола – на 77%.

Потребление каспофунгина ежегодно в среднем составило 0,26–0,34 DDD_s на 100 койко-дней.

В терапевтических отделениях показатель потребления антифунгальных ЛС за анализируемый период увеличился с 3,22 до 4,02 на 100 койко-

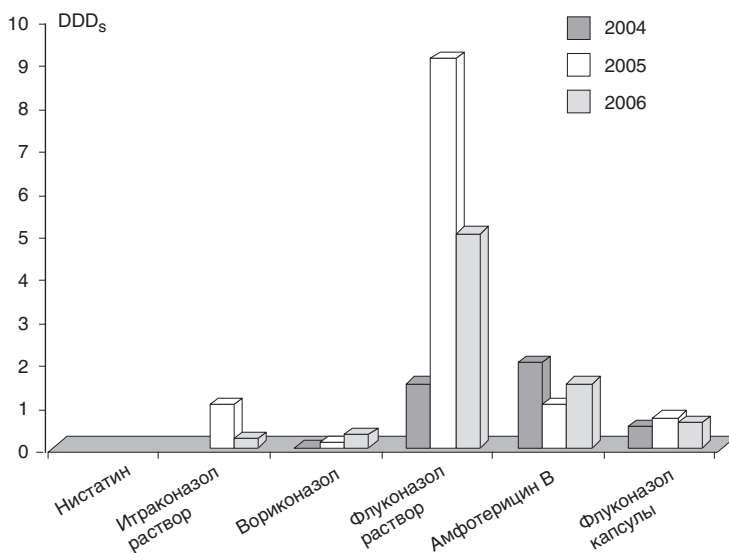


Рис. 4. Антимикотики, используемые в ОРИТ в 2004–2006 гг.

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_s 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_s 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_s на 100 койко-дней соответственно), а потребление пероральных форм флуконазола возросло на 101% (0,97, 0,75 и 1,95 DDD_s 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 (ОРИТ). При этом самым назначаемым антифунгальным ЛС была парентеральная форма флуконазола.

Отмечен резкий рост потребления флуконазола за исследуемый период на 220%: в 2004 г. – 1,6 DDD_s , в 2006 г. – 5,1 DDD_s на 100 койко-дней. Следующим по частоте потребления антифунгальным ЛС в реанимационных отделениях был амфотерицин В, для которого исследуемый показатель в среднем за три года составил 1,6 DDD_s на 100 койко-дней. Наблюдали снижение использования амфотерицина В на 29% и рост потребления вориконазола на 270% (в 2004 г. – 0,089 DDD_s на 100 койко-дней, а в 2006 г. – 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_s на 100 койко-дней), в ОРИТ (от 4,53 до 11,94 DDD_s на 100 койко-дней), в отделении трансплантации почки (в среднем 1,6 DDD_s на 100 койко-дней).

Наиболее потребляемым антифунгальным лекарственным средством в отделении онкогематологии был амфотерицин В (рис. 5).

Количество DDD_s 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 АВС-анализа было показано, что доля расходов на аними-

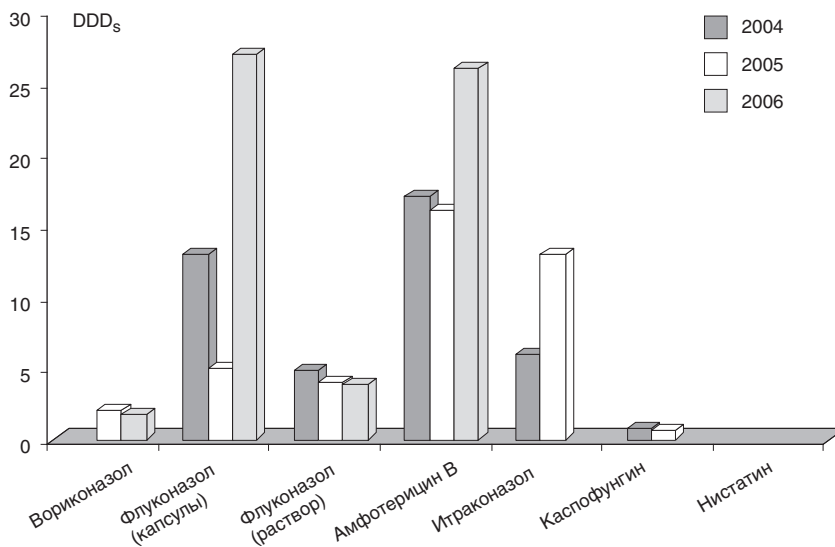


Рис. 5. Антимикотики, используемые в отделении онкогематологии в 2004–2006 гг.

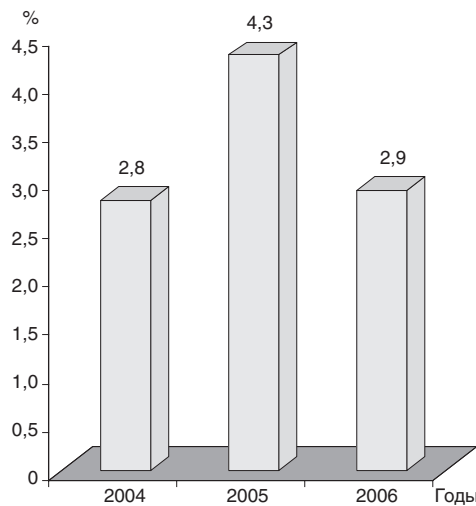


Рис. 6. Доля использования денежных средств на антимикотики от общей суммы израсходованных средств на ЛС за анализируемый период.

котики от всех затрат на ЛС в стационаре за анализируемый период практически не изменялась и составляла от 2,8 до 4,3% (рис. 6).

При анализе структуры расходов на антимикотики было показано, что наибольшие затраты приходились на флуконазол – от 37 до 60% (рис. 7). 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.

Обсуждение полученных результатов

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 spp.* и *Aspergillus spp.*

В последние годы 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 г. 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

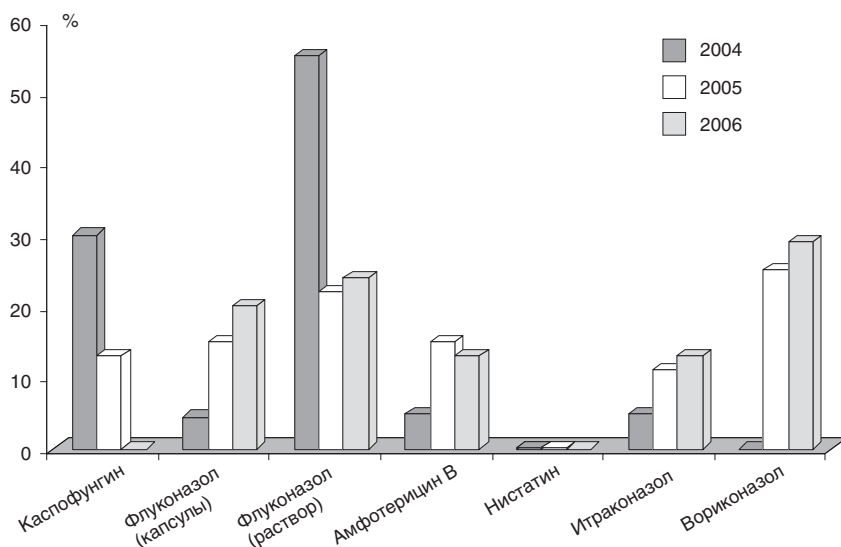


Рис. 7. Структура расходов на антимикотики (% от общей суммы расходов на антибиотики).

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 считается 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_s. 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 применялся международный индикатор – показатель DDD_s, 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 соотносится с данными проведенного в Европе исследования [8].

Исследование показало, что наиболее активно противогрибковые средства применяют в отделениях онкологии и онкогематологии, а также в ОРИТ. 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 использования флуконазола, скорее всего, не связан с особой эпидемиологической ситуацией в исследуемом стационаре. По нашему мнению, основной причиной столь активного применения флуконазола является свободное отношение врачей к

профилактическому назначению антимикотиков и, возможно, связано с 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 ОРИТ 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 обще-европейской тенденции [8, 20].

Анализ структуры расходов на антимикотики показал, что наибольшие затраты приходились на флуконазол – от 37 до 60%. Затраты на новые противогрибковые препараты – вориконазол и каспофунгин составляли 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_s 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 по ним.

Литература

1. Атарщикова М.В. Фармакоэкономика: выбор оптимальных методов лечения. М.В. Атарщикова, А.В. Быков. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2003; (1):43.
2. Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров. Фарматека 2003; (3):10-6.
3. Кобина С.А., Семенов В.Ю. Введение в фармакоэкономику. Проблемы стандартизации в здравоохранении 1999; (1):38-48.
4. Авксентьев М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). 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 соавт.]. II конгресс с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации»: Сб.науч. ст. М., 2008. с. 71-2.
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. - М., 2006. - 44 с.
8. With K., Steib-Bauert 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 DDD₅-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., Christenson I., Jansson B., Wiholm B.E. Auditing hospital drug utilization by means of defined daily doses per bed-day. A methodological study. Eur J Clin Pharmacol 1980; 17:183-7.
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; 54:113-8.
14. Available at: www.whocc.no/atcddd.
15. Available at: www.regmed.ru.
16. Антонов В.Б. Группы риска микозов и микогенной аллергии в Санкт-Петербурге. Кашкинские чтения: Материалы науч.-практ. конф. СПб: МАПО, 1998. - №1. - С.18-19.
17. Климко Н.Н., Веселов А.В. Новые препараты для лечения инвазивных микозов. Клин микробиол антимикроб химиотер 2003; (5):342-53.
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.1. Clin Infect Dis 2008; 46:1813-21.
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; 22:421-33.
21. Колбин А.С., Карабельская И.В., Климко Н.Н. Клинико-экономическая оценка противогрибковых средств. Клиническая дерматология и венерология 2007; 5:25-33.
22. Available at: www.dsm.ru.