

высоковольтный электрофорез), а также математических моделей, описывающих поведение ЛС в организме ребенка, позволит отечественным пе-

диатрам и детским клиническим фармакологам создать единый банк данных о возрастной фармакокинетики ЛС у детей.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 8.

© Коллектив авторов, 2004

А.С. Колбин¹⁾, Н.П. Шабалов¹⁾, В.А. Любименко²⁾,
О.И. Карпов³⁾, Н.Н. Климко⁴⁾

АНАЛИЗ ПРЯМЫХ ЗАТРАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹⁾ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, ²⁾ Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербург, ³⁾ Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, ⁴⁾ Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Оппортунистические грибковые инфекции часто диагностируются у недоношенных новорожденных. Их особенностью являются тяжелое течение и высокая летальность. Так, по данным ряда авторов, инвазивные грибковые инфекции в 25—60% являются непосредственной причиной смерти у недоношенных новорожденных [1—3]. Кроме того, инвазивные микозы значительно увеличивают экономические затраты на лечение основного заболевания. Проведенный нами анализ имеющейся зарубежной литературы по клинико-экономическому применению системных противогрибковых препаратов при инвазивных микозах показал, что разработок в этой области недостаточно, а российских нами вообще не обнаружено. По общему мнению, результаты зарубежных экономических расчетов, в отличие от клинических исследований, не могут переноситься из страны в страну из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, соотношении цен на услуги и лекарственные средства, оплаты труда медперсонала.

Цель настоящего исследования — анализ прямых затрат лечения инвазивных микозов у недоношенных новорожденных.

Ретроспективно были проанализированы истории болезни 195 недоношенных новорожденных, родившихся на сроке гестации менее 32 недель (в том числе 60 протоколов вскрытия), получавших лечение в неонатальном центре детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в 1999—2002 гг.

В исследование нами не были включены новорожденные более 32 недель гестации; новорожденные с массой тела более 1500 г; пациенты с длительностью пребывания в отделении интенсивной

терапии менее 5 дней; новорожденные с пороками развития и обширным хирургическим пособием. В исследование также не включали детей, у которых антимикотики назначали с профилактической и эмпирической целями. Характеристика анализируемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика анализируемых пациентов

Параметры	Пациенты (n=195)
Масса тела при рождении, г	553—1500 (1270)*
Возраст при поступлении	первые часы жизни — 1-е сутки
Гестационный возраст, нед	24—32 (29)*
Число мальчиков, %	55
Оценка по шкале Апгар, баллы:	
min	4±3
max	6±2

* в скобках — медиана.

Как видно из табл. 1, масса тела новорожденных при рождении в среднем составляла 1270 г, гестационный возраст — 29 нед. Пациенты поступали в отделение в течение 1-х суток жизни. Основным клиническим диагнозом, с которым анализируемые пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии, было тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС — у 32% новорожденных. Основными сопутствующими состояниями были глубокая незрелость

(45%) и синдром дыхательных расстройств 1-го типа (30%).

Противогрибковая терапия считалась целенаправленной при выявлении инвазивного кандидоза на основе комплексного клинико-микологического обследования.

Диагностику грибковых инфекций проводили с использованием следующих методов: для идентификации культур дрожжевых и мицелиальных грибов проводили посевы крови, спинно-мозговой жидкости, мочи, промывных вод из бронхов, мокроты, мазков из зева, а также кал на среду Сабуро (отделение бактериологии ДГБ № 1). У умерших больных (патологоанатомическое отделение ДГБ № 1) при микологическом исследовании использовали материалы внутренних органов и биологические жидкости (кровь, цереброспинальная жидкость, моча и др.). Гистологическое исследование проводили с сопоставлением результатов окраски реактивом Шиффа и анилиновым фиолетовым; мазки и соскобы с пораженных органов окрашивали по Павловскому; посевы биосубстратов проводили на среду Сабуро.

Для постановки диагноза инвазивного кандидоза использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Интернациональным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных (2002) [4]. Выделяли доказанный и вероятный диагноз инвазивного кандидоза. Инвазивный кандидоз считался доказанным в двух случаях: либо при инфекции глубоких тканей (обнаружение клеток *Candida* в биоптатах/аспиратах при цитологическом и гистопатологическом исследованиях; положительные результаты культурального исследования образцов, полученных в асептических условиях из стерильного в норме очага, клинически или рентгенологически подозрительного на наличие инфекционного процесса), либо при фунгемии — выделение *Candida* из культуры крови у пациентов с клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса. Острый диссеминированный кандидоз (ОДК) диагностировали при фунгемии в сочетании с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей. Вероятную инфекцию мочевыводящих путей (МВП) диагностировали при двух положительных результатах исследований образцов мочи на обнаружение дрожжей в отсутствии мочевого катетера, вероятный кандидоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — при повышенной пролиферации *Candida spp.* при посевах кала в сочетании с клиническими признаками инфекционного поражения органов пищеварения [4].

За основу при проведении фармакоэкономического анализа выбран анализ прямых затрат. Суть данного анализа — суммирование всех прямых затрат. При этом учитываются все затраты, связанные со случаем заболевания от момента его возникновения до окончательного разрешения (выздоровления или смерти) [5, 6]. Был составлен перечень всех прямых медицинских издержек: койко-день; клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза микоза; издержки на антимикотический препарат; затраты на введение лекарств; выявление и купирование нежелательных эффектов. При диагностике инфекции в издержки включали консультации специалистов (офтальмолог/клинический миколог/клинический фармаколог); ультразвуковые исследования почек или печени; рентгенологическое исследование легких; микологические исследования. При составлении издержек на одно введение антимикотического препарата, помимо его цены из расчета мг/кг, учитывали растворы, системы, катетеры и

перевязочный материал. При оценке затрат на нежелательные эффекты, если они проявлялись, проводили подсчет издержек на их диагностику и коррекцию. Прямые издержки, не связанные с медицинским обслуживанием, и косвенные издержки при настоящем исследовании не учитывали. Также были неучтенными «неосязаемые» затраты, вызванные болью, страхом, стрессом у больного и его близких. Источником цен на лекарственные средства и медицинские услуги стали данные планово-экономического подразделения ДГБ № 1 и руководства аптеки, выраженные в рублях и долларах по курсу ЦБ РФ [7].

За анализируемый период системные антимикотики с целенаправленной целью получили 11% (21 ребенок) недоношенных новорожденных. Клинико-фармакологические параметры использования противогрибковых препаратов (дозы и длительность) при различных формах инвазивных микозов представлены в табл. 2.

4 детям с доказанным инвазивным кандидозом назначали флуконазол в средней дозе 10 мг/кг/сут. Диапазон длительности антимикотической терапии

Таблица 2

Клинико-фармакологические параметры целенаправленной антимикотической терапии

Варианты инвазивного кандидоза	Препарат	Доза, мг/кг/сут (медиана)	Длительность курса, дни (медиана)
Доказанный (n=4): ОДК (n=4)	флуконазол	9—15 (10)	10—26 (25)
Вероятный (n=17): ЖКТ (n=13)	флуконазол	6—11 (8)	6—22 (10)
МВП (n=4)	флуконазол	6—9 (6)	5—12 (8)

Таблица 3

Прямые издержки, связанные с медицинским обслуживанием при доказанном инвазивном кандидозе

Наименование прямых издержек	Стоимость услуг по прейскуранту, руб.	Медиана количества применений	Медиана стоимости на одного больного	Соотношение издержек, %
Койко-день	1200	25	30 000	80
Клинико-лабораторные процедуры, затраченные при постановке диагноза микоза:				
консультация специалиста*	150	3	450	1
УЗИ брюшной полости и почек	300	2	600	1,5
рентгенография легких	200	2	400	1
посев крови	150	4	600	1,5
посев мочи	70	4	280	0,6
посев из зева	170	4	680	2
посев мокроты	210	4	840	2
посев кала	180	4	720	2
Издержки на антимикотический препарат и его введения:				
флуконазол 2 мг/мл 50 мл	88,5**	25	2212	6
система для инфузионного введения	7	25	175	0,4
Выявление нежелательных явлений:				
биохимический анализ крови (АЛТ и АСТ)	200	4	800	2
Общая сумма, руб.			37 757	100
Общая сумма, \$			1302	100

Здесь и в табл. 4: * офтальмолог либо клинический миколог либо клинический фармаколог; ** затраты на одно введение из расчета мг/кг, цена 1 флакона дифлюкана на момент исследования 590 руб. [7].

Таблица 4

**Прямые издержки, связанные с медицинским обслуживанием
при вероятном инвазивном кандидозе ЖКТ и МВП**

Наименование прямых издержек	Стоимость услуг по прейскуранту, руб.	Медиана количества применений		Медиана стоимости на одного больного/соотношение издержек, %	
		ЖКТ	МВП	ЖКТ	МВП
Койко-день	1200	10	8	12 000/74	9600/70
Клинико-лабораторные процедуры, затраченные при постановке диагноза микоза:					
консультация специалиста*	150	1	1	150/0,9	150/1
УЗИ брюшной полости и почек	300	0	1	0/0	300/2
рентгенография легких	200	0	0	0/0	0/0
посев крови	150	1	1	150/0,9	150/1
посев мочи	70	2	3	140/0,9	210/1,6
посев из зева	170	4	4	680/4	680/5
посев мокроты	210	4	4	840/5	840/6
посев кала	180	4	4	720/5	720/5,3
Издержки на антимикотический препарат и его введения:					
флуконазол 2 мг/мл 50 мл	71***/53**	10	8	710/5	424/3,2
система для инфузионного введения	7	10	8	70/0,3	56/0,5
Выявление нежелательных явлений:					
биохимический анализ крови (АЛТ и АСТ)	200	3	3	600/4	600/4,4
Общая сумма, руб./соотношение издержек, %				16 060/100	13 730/100
Общая сумма, \$				554	473

составил от 10 до 26 дней. При вероятном инвазивном кандидозе, который классифицировали как инвазивный кандидоз ЖКТ или как инфекцию МВП, системную антимикотическую терапию получили 17 пациентов. 13 детей с поражением ЖКТ получали лечение флуконазолом в течение 6—11 дней. У 4 недоношенных с инфекцией МВП также назначали флуконазол (медиана дозы 6 мг/кг/сутки).

Как видно из данных в табл. 3 и 4, при ОДК наибольшие издержки были на койко-день — 80%. При этом обращает на себя внимание низкое процентное соотношение прямых издержек на клинико-лабораторные процедуры при постановке диагноза микоза и антимикотическое средство — 11,6% и 6% соответственно. При вероятном кандидозе ЖКТ и МВП также имело место высокая доля издержек на койко-день (от 70% до 74%). При данной форме кандидоза на фоне примерно тех же издержек на антимикотический препарат (до 5%) имело место более высокое процентное отношение издержек на диагностику кандидоза (до 20%).

Как видно из данных в табл. 5, прямые затраты на доказанный кандидоз при расчете на одного больного были значительно выше, чем при вероят-

ных формах. При расчете в общей группе пациентов наиболее затратным был вероятный инвазивный кандидоз ЖКТ, так как имела место более высокая частота этой формы кандидоза.

В последнее время повсеместно отмечается увеличение частоты инвазивных микозов. В частности,

Таблица 5

Прямые затраты на препарат при различных формах инвазивных микозов

Формы инвазивного кандидоза	Медиана стоимости на одного больного, \$	Медиана стоимости в зависимости от числа пролеченных больных, \$
Доказанный инвазивный кандидоз: ОДК (n=4)	1302	5208
Вероятный инвазивный кандидоз: ЖКТ (n=13) МВП (n=4)	554 473	7199 1894

это касается группы недоношенных новорожденных, которые требуют длительного выхаживания, проведения интенсивной терапии, ИВЛ, использования массивной антибактериальной терапии, применения гормональных препаратов. Перечисленные мероприятия значительно повышают риск развития микоза. Закономерно встает вопрос о выборе оптимальной терапевтической тактики лечения грибковых заболеваний. В условиях увеличения количества противогрибковых препаратов, появления наряду с оригинальными препаратами массы дженериков, наводнивших российский рынок, врачу бывает сложно принять правильное решение. Нередко определяющим становится наличие того или иного антимикотика в аптеке стационара, а при закупках аптеками — фактическая стоимость конкретного препарата.

Задачей настоящего исследования явился анализ прямых затрат при лечении инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных и определение внутри этих затрат доли, приходящейся на антимикотик. Прямые затраты учитывали все затраты, связанные со случаем заболевания от момента его возникновения до окончательного разрешения (выздоровления или смерти): койко-день; клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза микоза; издержки на антимикотический препарат; затраты на введение лекарств; выявление и купирование нежелательных эффектов. При лечении использовали оригинальный препарат флуконазола — дифлюкан. При расчетах использовали коммерческие расценки на медицинское обслуживание. В исследовании не учитывали медицинские расходы

после выписки пациента, связанные с осложнениями, которые не приводили к повторной госпитализации, не анализировали инвалидизацию, а также не учитывали расходы, связанные со смертью пациента или утратой трудоспособности родителей в результате заболевания ребенка. Безусловно, учет перечисленных затрат несколько изменит окончательные результаты фармакоэкономического анализа.

Показано, что наиболее затратным является само пребывание в отделении интенсивной терапии стационара. Это справедливо как при доказанных, так и вероятных формах кандидоза (80% и 70—74% соответственно). Расходы на противогрибковую терапию занимают лишь незначительную часть — от 3 до 6% прямых затрат, и такое понятие, как высокая стоимость антифунгальных средств, «теряется» при сопоставлении с расходами на диагностику микозов и стоимостью койко-дня. Поэтому при покупке антимикотиков и проведении курса целенаправленной терапии следует в первую очередь ориентироваться на эффективность и безопасность его для больного, а не на конкретную стоимость препарата.

Сам инвазивный кандидоз значительно увеличивает издержки на лечение основного заболевания у недоношенных новорожденных, что обусловлено увеличением длительности пребывания в стационаре, проведением дополнительных диагностических мероприятий, привлечением других специалистов. В этом аспекте необходима разработка адекватных схем профилактической противогрибковой терапии, что в значительной степени снизит прямые затраты на больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романюк Ф.П., Шабалов Н.П. // Педиатрия. — 1995. — № 3. — С. 77—81.
2. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Пособие для врачей. — М., 1996. — 76 с.
3. Kicklighter S.D. // NeoReviews. — 2002. — Vol. 3, № 12. — P. 249—255.
4. Asciglu S., Rex J.H., Pauw B. et al. // CID. — 2002. — Vol. 34, № 1. — P. 7—14.
5. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.Б. Белоусова. — М., 2000. — С. 223—260.
6. Авксентьев М.А., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). — М., 2000.
7. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов. — «ФАРМ-индекс», Санкт-Петербург, 2003.