

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА СТРАТЕГИИ ОБЩЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ряженев В.В., Горохова С.Г.

Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Развитие цитомегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации почки является серьезной клинической проблемой. Препаратами первой линии фармакотерапии при данном заболевании являются препараты ганцикловир и валганцикловир, однако клинико-экономические аспекты их применения в России изучены недостаточно. Проведенный фармакоэкономический анализ продемонстрировал экономическую обоснованность проведения общей профилактики ЦМВ-инфекции препаратом валганцикло- вир по сравнению со стратегией превентивной терапии.

Ключевые слова: трансплантация почки, ЦМВ-инфекция, фармакоэкономический анализ, анализ влияния на бюджет, показатель экономической рациональности затрат предыдущих периодов (ПРЭП).

PHARMACOECONOMIC BENEFITS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION PROPHYLACTIC STRATEGY FOR RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Ryazhenov V.V., Gorokhova S.G.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

CMV infection is a major problem in kidney transplantation patients. Valcyte, Cimevene are the first line therapy of CMV infection. This pharmacoeconomic analysis shown economic benefits of Valcyte prophylaxis tactic compare preemptive strategy.

Key words: kidney transplantation, CMV infection, budget impact analysis, economic rational indicator of previous periods cost.

Одной из актуальных проблем современной медицины является хроническая почечная недостаточность (ХПН), развивающаяся вследствие почечных, сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. В последние годы наблюдается рост числа больных в терминальной стадии ХПН. Продление жизни этим пациентам возможно только методами заместительной почечной терапии (гемодиализа), проведение которой связано со снижением качества жизни пациента, а также характеризуется высоким уровнем затрат. Альтернативой гемодиализу служит трансплантация почки.

За последние годы достигнут значительный прогресс в превращении трансплантации почки из высоко рискованного подхода к лечению ХПН в наи-

более практичный метод реабилитации больных в терминальной стадии данного заболевания. Этот успех обусловлен прогрессом в целом ряде областей, в т. ч. за счет эффективной антибактериальной терапии и путем профилактической или предупредительной противовирусной терапии.

Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов так или иначе всегда приводит к иммунодепрессивному состоянию организма, которое выражается в снижении или подавлении иммунологической реакции реципиента на чужеродные антигены. При этом резко возрастает риск активации оппортунистических инфекций [1, 4]. Показано, что инфекционная летальность реципиентов трупной почки в общей структуре причин смерти в тече-

Статья поступила в редакцию 6.06.11 г.

Контакты: Ряженев Василий Вячеславович, к. ф. н., доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакологии.
Тел. 8-925-098-30-16.

ние первого посттрансплантационного года составляла в 2003–2006 гг. около 35% (21 161 чел.) [10]. Серьезным инфекционным осложнением у пациентов после трансплантации почки является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция), которая вызывается вирусом из семейства герпесов (*Herpesviridae*, HHV5) [1, 4]. 40–90% реципиентов донорских органов являются носителями ЦМВ-инфекции и относятся к группе риска реактивации ЦМВ [3]. ЦМВ первично после трансплантации может встречаться с частотой 30–88% в зависимости от иммунологического статуса реципиента и донора [2]. В целом более чем у 75% пациентов после трансплантации солидных органов наблюдается репликация вируса [1]. ЦМВ-инфекция вызывает целый ряд прямых и непрямых эффектов, в том числе снижение долгосрочной выживаемости больных, нарушение функции трансплантата, его острое и/или хроническое отторжение. Важным моментом является тот факт, что нет прямой корреляции между уровнем вирусной нагрузки и клиническими проявлениями ЦМВ-инфекции. В ряде случаев у пациентов с инвазивной формой заболевания (особенно при ретинальной и гастроинтестинальной формах) вирусная нагрузка в крови не определяется [1]. В этой связи антивирусная профилактика может оказать благоприятное влияние на показатели выживаемости трансплантата, снижая риск его отторжения. Результаты клинических исследований, данные регистров, руководства по трансплантации подчеркивают необходимость предотвращения ЦМВ-инфекции с использованием эффективных противовирусных препаратов у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни.

Выделяют несколько стратегий контроля над ЦМВ-инфекцией после трансплантации солидных органов:

- общая профилактика,
- предупредительная (превентивная) терапия.

Общая профилактика подразумевает проведение профилактики у всех пациентов, превентивная терапия проводится только у пациентов с вирусной нагрузкой ДНК ЦМВ, большей или равной 400 000 копий/мл.

Для профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов почки используются такие противовирусные препараты как ганцикловир («Цимевен») и валганцикловир («Вальцит»), действие которых основано на угнетении активности ДНК полимеразы вируса. В метаанализе 34 исследований (n = 3850) показано, что данные препараты обладают доказанной клинической эффективностью в отношении ЦМВ-инфекции [5]. Существующие различия в стратегиях применения препаратов «Вальцит» и «Цимевен» обоснованы степенью биодоступности действующих

веществ, продолжительностью курса терапии, отличием лекарственных форм (таблетированная и внутривенная), а также некоторыми другими особенностями применения данных лекарственных средств.

Каждая из перечисленных стратегий требует фармакоэкономического обоснования. Информация о клинико-экономической целесообразности важна для принятия решений, в том числе на государственном уровне. Учитывая сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости ХПН в терминальной стадии, и соответственно, увеличивающееся количество пациентов после трансплантации почки, эффективные стратегии профилактики и лечения ЦМВ-инфекции могут дать дополнительные возможности в предотвращении острого и хронического отторжения трансплантата. Представляемая часть исследования предусматривает сравнение стратегий общей профилактики и превентивной терапии. С учетом того, что как сама процедура трансплантации почки, так и сопутствующие процедуры проводятся за счет ассигнований федерального бюджета, исследование проводилось с позиции государственного здравоохранения.

Таким образом, целью данной работы стала сравнительная оценка затрат при разных стратегиях лечения и профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации почки.

МЕТОДОЛОГИЯ

Клинико-экономический анализ стратегий лечения и профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации почки проводился с применением метода моделирования в рамках анализа влияния на бюджет (Budget Impact Analysis, BIA) [6]. BIA представляет собой разновидность фармакоэкономического анализа, при котором оценивается целесообразность внедрения новой лечебной технологии по сравнению с имеющейся альтернативной стратегией лечения при определенной нозологии.

При разработке модели новой внедряемой стратегией считали стратегию общей профилактики, используемой альтернативной стратегией – превентивную терапию.

Кроме того, с целью оценки эффективности затрат на процедуру трансплантации почки нами был разработан и введен в экономическую модель показатель экономической рациональности затрат предыдущих периодов (ПРЭП). Указанный показатель отражает рациональность затраченных финансовых средств на медицинскую технологию, примененную в прошедших периодах. Причем данный показатель зависит от эффективности применения

дополнительной (профилактической, адъювантной или иной) терапии в текущем периоде времени. Так, например, применение дополнительной терапии в текущем периоде позволяет сохранить клинический результат, достигнутый в результате применения медицинской технологии в прошедшем периоде. В расчеты включали затраты на фармакотерапию препаратами «Вальцит» и «Цимевен», стоимость процедуры гемодиализа, а также федеральную квоту на трансплантацию почки.

Построение модели учитывало описанные выше особенности проводимой профилактики и фармакотерапии, результаты в достижении положительных и негативных исходов, вероятность их наступления. Вероятность событий устанавливали по данным клинического исследования по оценке эффективности общей профилактики и предупредительной терапии ЦМВ-инфекции ганцикловиром с последующим длительным наблюдением [9], а также экспертных оценок (табл. 1). С учетом того, что возможности перорального применения препарата ганцикловир ограничены низкой биодоступностью, а также необходимостью его частого приема, в качестве препарата выбора для профилактики ЦМВ-инфекции используется валганцикловир – препарат-предшественник ганцикловира, существенным преимуществом которого является высокая биодоступность образующегося из него ганцикловира. Валганцикловир в дозировке 900 мг, применяемый внутрь один раз в сутки, является биоэквивалентным препарату ганцикловир в дозировке 1000 мг внутрь, применяемому 3 раза в сутки, и демонстрирует одинаковую клиническую эффективность при профилактике ЦМВ-инфекции [11]. Исходя из этого, курс общей профилактики был рассчитан для препарата валганцикловир («Вальцит»). Курс превентивной терапии предполагал использование препарата ганцикловир («Цимевен») внутривенно. Предполагалось, что пациенты с острым или хроническим отторжением трансплантата почки будут подвергнуты повторной трансплантации, до проведения которой будут находиться на гемодиализе. Смерть как возможный клинический исход в модель не включали.

Таблица 1

Эффективность стратегии ведения пациентов после трансплантации почки

Стратегия	Развитие ЦМВ-инфекции	Выживаемость трансплантата
Общая профилактика, валганцикловир	17,8%	92,2%
Превентивная терапия, ганцикловир	50,7%	78,3%

СТРУКТУРА МОДЕЛИ

При анализе затрат проводилось сравнение 2 групп пациентов после трансплантации почки, по 100 человек в каждой: в 1-й группе всем пациентам проводилась общая профилактика препаратом «Вальцит» начиная с 10-х суток после трансплантации в стандартной дозе 900 мг 1 раз в сутки в течение 90 дней; во 2-й превентивная терапия проводилась только у пациентов с вирусной нагрузкой ДНК ЦМВ $\geq 400\ 000$ копий/мл, в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа путем в/в инфузии, через каждые 12 часов на протяжении 14 дней, далее по 5 мг/кг путем в/в инфузии в течение 1 часа, ежедневно на протяжении 7 дней в неделю. Общая продолжительность превентивной терапии составила 21 день. При определении дозы препаратов и продолжительности терапии были учтены данные клинических исследований [7, 8], а также режим дозирования, использованный в регистрационном исследовании препарата «Вальцит» [11].

Общая профилактика и превентивная терапия сравниваемых групп проводились в период первых 100 дней после трансплантации. В дальнейшем 4 года осуществлялось контрольное наблюдение с целью оценки долгосрочных результатов выживаемости трансплантата. Предполагалось, что пациенты с хроническим или острым отторжением трансплантированного органа 3 года ожидают процедуры повторной трансплантации почки (данный временной параметр был установлен на основании экспертных оценок). В этот период всем пациентам после отторжения трансплантата проводится процедура гемодиализа 3 раза в неделю, 52 недели в год.

АНАЛИЗ ЗАТРАТ

Общие затраты учитывали, исходя из стоимости фармакотерапии препаратами валганцикловир («Вальцит»), ганцикловир («Цимевен»), процедуры гемодиализа, а также стоимости федеральной квоты на трансплантацию почки. Затраты на препараты «Вальцит» и «Цимевен» рассчитывали, исходя из сведений о цене, зарегистрированной в соответствии с Распоряжением Правительства РФ № 1938-р от 11 ноября 2010 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 год» для Московского региона по состоянию на 15 апреля 2011 года. Значения цен приведены в табл. 2. В связи с тем что цены на процедуру гемодиализа могут существенно отличаться в различных лечебных заведениях, нами был проведен анализ чувствительности результатов методом моделирования затрат с учетом изменения стоимости процедуры гемодиализа. Диапазон цен для

Таблица 2
**Стоимость оказываемых медицинских услуг
 в условиях разработанной модели, руб.**

Медицинская услуга	Стоимость услуги
«Вальцит» (валганцикловир) (таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг, 60 шт.)	51 832,97
«Цимевен» (ганцикловир) (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг, 1 шт.)	1379,06
Процедура гемодиализа	6000
Стоимость федеральной квоты	808 500

Таблица 3
**Финансовые затраты
 на медицинские услуги в условиях
 разработанной модели, руб.**

Медицинская услуга	Общая профилактика	Превентивная терапия
Профилактика «Вальцитом»	15 549 891	–
Фармакотерапия «Цимевеном»	–	2 461 622,1
Гемодиализ*	22 464 000	61 776 000
Федеральная квота на повторную трансплантацию	6 468 000	17 787 000
Итого	44 481 891	82 024 622,1

* При стоимости гемодиализа 6000 руб.

данной процедуры составил от 5000 до 7000 руб. Стоимость федеральной квоты на пересадку почки рассчитывали, исходя из суммы 808 500 руб., в соответствии с приложением № 3 Приказа Минздравсоцразвития России № 1248 от 31 декабря 2010 г. «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета».

Ставку дисконтирования в расчеты не включали в соответствии с рекомендациями к проведению анализа влияния на бюджет [6]. На основании указанных цен была рассчитана стоимость ведения па-

циентов с хроническим или острым отторжением почечного трансплантата в сравниваемых группах (табл. 2 и 3).

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Показателем эффективности терапии была выживаемость трансплантата и вероятность развития ЦМВ-инфекции в течение временного горизонта исследования (табл. 1).

На первом этапе фармакоэкономического анализа было проведено сравнение затрат на общую профилактику и лечение ЦМВ-инфекции в группах по 100 человек при заданных в модели условиях. С учетом вероятности развития ЦМВ-инфекции и показателя выживаемости трансплантата оказывается, что затраты в группе общей профилактики составляют 44 481 891 руб., а в группе превентивной терапии – 82 024 622,1. Абсолютная разница в затратах при применении указанных стратегий составляет 37 542 731,1 руб. Это указывает на существенно меньшие затраты при проведении общей профилактики ЦМВ-инфекции препаратом «Вальцит» по сравнению со стратегией превентивной терапии.

С целью определения чувствительности затрат к изменению стоимости процедуры гемодиализа были проведены расчеты с учетом различных значений цены указанного медицинского вмешательства (табл. 4). Сохранение результата, т. е. меньшие затраты на стратегию общей профилактики по сравнению с превентивной терапией, подтверждает экономическую целесообразность проведения общей профилактики ЦМВ-инфекции.

Вторым этапом исследования стал анализ показателя экономической рациональности затрат предыдущих периодов, который демонстрирует эффективность использования финансовых ресурсов в прошедших периодах с учетом влияния текущей медицинской технологии. Моделирование проводилось на примере вышеописанных групп пациентов. Затраты прошедших периодов на процедуру трансплантации почки, которые учитывали стоимость федеральной квоты, в обеих группах были одинаковы и составили 80 850 000 руб. Однако проведение противовирусной фармакотерапии препаратами

Таблица 4
Моделирование затрат с учетом изменения стоимости процедуры гемодиализа, руб.

	Стоимость процедуры гемодиализа				
	5 000	5 500	6 000	6 500	7 000
Общая профилактика	40 733 891 (40 737 891)	42 605 891 (42 609 891)	44 477 891 (44 481 891)	46 349 891 (46 353 891)	48 221 891 (48 225 891)
Превентивная терапия	71 717 622,1 (71 728 622,1)	76 865 622,1 (76 876 622,1)	82 013 622,1 (82 024 622,1)	87 161 622,1 (87 172 622,1)	92 309 622,1 (92 320 622,1)

Таблица 5

Эффективность расходования федеральной квоты на трансплантацию почки по ПЭРП, руб.

	Федеральная квота на трансплантацию почки	Эффективно расходующиеся средства по ПЭРП	Неэффективно расходующиеся бюджетные средства по ПЭРП
Общая профилактика (100 пац.)	80 850 000	74 382 000	6 468 000
Превентивная терапия (100 пац.)	80 850 000	63 063 000	17 787 000

Таблица 6

Выбор стратегии с учетом различного влияния на бюджет общей профилактики и превентивной терапии ЦМВ-инфекции

Стратегия	Кол-во пац.	Влияние на бюджет (руб.)	% пациентов без отторжения трансплантата почки
Общая профилактика	100	44 481 891	92
Превентивная терапия	100	82 024 622,1	78

«Вальцит» и «Цимевен» в текущем периоде влияют на эффективность уже затраченных средств федеральных квот в прошедших периодах. Так, в группе общей профилактики выживаемость трансплантата составила 92,2% (92 пациента в условиях модели), а в группе превентивной терапии – 78,3% (78 пациентов в условиях модели). Эффективно затраченные средства федерального бюджета в группе общей профилактики составили 74 382 000 руб., а в группе превентивной терапии – 63 063 000 руб. (табл. 5). Таким образом, применение стратегии общей профилактики препаратом «Вальцит» позволяет снизить нерациональные затраты федерального бюджета здравоохранения на 11 319 000 руб. в условиях разработанной модели.

Данные комплексного фармакоэкономического исследования наглядно демонстрируют экономическую целесообразность применения стратегии общей профилактики по сравнению с превентивной терапией. Снижение затрат при проведении общей профилактики в условиях разработанной модели составляет 37 542 731,1 руб. на 100 пациентов после трансплантации почки. То есть общая профилактика почти в 2 раза более выгодна, чем стратегии сравнения, и позволяет экономить значительные средства федерального бюджета.

Анализ структуры затрат демонстрирует, что значительное снижение расходов федерального бюджета в группе общей профилактики происходит за счет меньших затрат на проведение процедуры гемодиализа у пациентов после отторжения трансплантата (в 3 раза меньше, чем в группе сравнения). Помимо этого, в 2,75 раза снижаются расходы на повторную трансплантацию почки.

При анализе показателя экономической рациональности затрат предыдущих периодов выявлено, что применение стратегии общей профилактики позволяет снизить неэффективно используемые средства федерального бюджета прошедших периодов на 11 319 000 руб. в условиях модели.

При проведении анализа влияния на бюджет двух стратегий терапии ЦМВ-инфекции (табл. 6) очевидно экономическое преимущество общей профилактики, применение которой экономически обосновано высокой клинической эффективностью и значительно меньшими затратами федерального бюджета.

Таким образом, стратегия общей профилактики ЦМВ-инфекции является как клинически, так и фармакоэкономически обоснованной. Однако при этом следует принять во внимание, что последние клинические исследования (ИМРАСТ и др.) продемонстрировали клиническую эффективность более длительной профилактики ЦМВ-инфекции в течение 200 дней, что отражено в рекомендациях общества KDIGO (2009). Соответственно этому в некоторых европейских странах недавно были внесены дополнения в инструкцию по применению препарата «Вальцит». В России дополнения в нормативную документацию по показанию к проведению профилактики ЦМВ-инфекции в течение 200 дней ожидаются в августе 2011 г. Учитывая сказанное, потребуется проведение дополнительных фармакоэкономических исследований в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Инфекции в трансплантологии* / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2010. 384 с.
2. *Руководство по трансплантации почки* / Под ред. Г.М. Дановича. Тверь: Триада, 2004.
3. *Encyclopedia of Virology (Second edition)*; 1999; Krance R.A. et al. Transplantation and virus infection. P. 1823–1833.
4. *Fishman J.A., Emery V., Freeman R., Pascual M. et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status // Clin. Transplant. 2007. Vol. 21. P. 149–158.*
5. *Hodson E.M., Craig J.C., Strippoli G.F.M., Webster A.C. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.*

6. *Mauskopf J., Sullivan S., Annemans L. et al.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices – budget impact analysis // *Value Health*. 2007. Vol. 10. P. 336–347.
7. *Kalpoe J.S. et al.* Similar reduction of cytomegalovirus DNA load by oral valganciclovir and intravenous ganciclovir on pre-emptive therapy after renal and renal-pancreas transplantation // *Antivir. Ther.* 2005. Vol. 10 (1). P. 119–123.
8. *Khoury J.A. et al.* Prophylactic Versus Preemptive Oral Valganciclovir for the Management of Cytomegalovirus Infection in Adult Renal Transplant Recipients *AJT* 2006. Vol. 6. P. 2134–2143.
9. *Kliem V., Fricke L., Wollbrink T. et al.* Improvement in Long-Term Renal Graft Survival due to CMV Prophylaxis with Oral Ganciclovir: Results of a Randomized Clinical Trial *AJT* 2008. Vol. 8. P. 975–983.
10. *Opelz G.* CTS 2008 <http://ctstransplant.org>
11. *Paya C.V., Humar A., Dominguez E. et al.* Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of CMV disease in solid organ transplant recipients PV16000 // *Am. J. Transplant.* 2004. P. 611–620.