

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАСПОФУНГИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

А.С. Колбин¹, О.А. Королева¹, Н.Н. Климко²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

A clinical-economic study of caspofungin use in the treatment of invasive candidiasis in intensive care units

A.S. Kolbin¹, O.A. Koroleva¹, N.N. Klimko²

¹ Saint-Petersburg state university, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Saint-Petersburg

Резюме. Инвазивный кандидоз (ИК) занимает третье – четвертое место среди причин сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Авторы впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования провели клинко-экономическое исследование лечения ИК. В модель включали находящихся в ОРИТ пациентов без нейтропении, получивших первичную профилактику азольными антимикотиками и/или при высокой ($\geq 20\%$) частоте резистентных к флуконазолу *Candida spp.* по данным национальных или локальных исследований. В качестве стартовой модели терапии ИК изучали применение каспофунгина или амфотерицина В. При неэффективности стартового лечения ИК амфотерицином В анализировали применение каспофунгина или липидного комплекса амфотерицина В. При неэффективности стартового лечения ИК каспофунгином анализировали применение липидного комплекса амфотерицина В. Были также проведены альтернативный сценарий и односторонний анализ чувствительности. В результате было показано, что в современных российских условиях с учетом высокого уровня резистентности *in vitro* *Candida spp.* к флуконазолу наиболее целесообразной является стратегия стартового применения амфотерицина В с последующим использованием каспофунгина в случае неэффективности стартовой терапии амфотерицином В или выраженных нежелательных явлений.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, ОРИТ, клинко-экономический анализ.

Актуальность

В последние годы инвазивный кандидоз (ИК) стал значимой клинической проблемой [1]. Так, *Candida spp.* занимает четвертое место среди возбудителей сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. Основными факторами риска развития ИК считают абдоминальную

Abstract. *Candida spp.* are the fourth on the list of sepsis pathogens in patients in intensive care units. Currently the physician's armamentarium includes a whole range of antifungal medicines that have demonstrated high clinical-mycological effectiveness in clinical trials. The aim of this study to evaluate the clinical-economic usefulness of caspofungin therapy in the treatment of invasive candidiasis versus standard and alternative treatments in patients in intensive care units.

The first time in the Russian clinical-economic analysis for targeted IC treatment in non-neutropenic patients in intensive care units who have not received primary prophylaxis with azole antimycotics, as well as in those with low ($< 20\%$) occurrence of *in vitro* *Candida spp.* resistance to fluconazole according to national or local study results, yielded the following findings: the best strategy is initial amphotericin B therapy with subsequent switching to caspofungin in patients with ineffective initial amphotericin B therapy or those with severe adverse events.

Key words: candidiasis, intensive care units, clinical-economic analysis.

хирургию, использование антибактериальных средств широкого спектра действия, глюкокортикоидов, цитостатиков, центральных венозных катетеров, парентерального питания [3–4]. ИК существенно влияет на клинические и экономические исходы. Так, ассоциированная с ИК летальность в ОРИТ достигает 47%, а предполагаемая

дополнительная стоимость каждого эпизода ИК в США для взрослых — около \$40 000 [1, 5]. В настоящее время в арсенале врача есть целый ряд противогрибковых средств, показавших в клинических исследованиях высокую клиничко-микологическую эффективность [6]. В то же время если показатели клинической эффективности и безопасности лекарственных средств можно переносить из страны в страну, то данные по клиничко-экономической целесообразности — невозможно из-за разного ценообразования на медикаменты и услуги по диагностике и лечению заболеваний [7, 8].

Методика

При методологии клиничко-экономического анализа использовали отраслевые стандарты «Клиничко-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [9]. При проведении клиничко-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и собственно фармакоэкономический анализ. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (cost of illness — СБ). Формула для расчета: СБ = сумма прямых затрат (ПЗ). При проведении собственно фармакоэкономического анализа применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness — CER). Формула для расчета: $CER = ПЗ/ЭФ$ (прямые затраты при лечении ИК, деленные на эффективность лечения ИК). Если эффективность использованных лекарств была сравнима, применяли анализ минимизации затрат (cost minimization analysis — СМА). Формула для расчета: $СМА = ПЗ1 - ПЗ2$ (прямые затраты 1-го метода — прямые затраты 2-го метода). При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режимом проводили инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs). Формула $ICER = ПЗ\ 1\ метода - ПЗ\ 2\ метода / ЭФ\ 1\ метода - ЭФ\ 2\ метода$. Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая ИК и/или 1 года сохраненной жизни [7, 8].

Характеристика затрат. Стоимость лечения ИК

Был составлен перечень ПЗ: клиничко-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИК; затраты на антимикотик при лечении ИК; затраты на введение антимикотика; затраты на диагностику нежелательных явлений после назначения антимикотиков; затраты на лечение нежелательных явлений после назначения антимикотиков. При составлении ПЗ на одно введение антимикотика, помимо его цены, из расчета мг/кг в сутки, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры и перевязочный мате-

риал. Затраты на приобретение амфотерицина В, каспифунгина, ламфотерицина В, позаконазола, флуконазола были оценены на основании данных «Фарминдекс» [10]. При диагностике ИК в ПЗ учитывали: консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога); компьютерную томографию (КТ) легких, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковые исследования (УЗИ) почек и печени; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей, мочи и пр.; микроскопию мокроты, мочи, отделяемого из дренажей и пр.

Эффективность лечения ИК

Основными показателями эффективности лечения ИК были: 1) частота успешного лечения ИК при использовании различных антимикотических режимов; 2) летальность от ИК при использовании различных антимикотических режимов. Предполагали, что при достижении эффективного лечения ИК терапию продолжают 14 дней после получения первого отрицательного результата посева крови или материала из очага инфекции на *Candida sp.*, а также купирования клинических проявлений ИК [3, 4].

Структура модели

Использовали модель анализа решений для клиничко-экономической оценки лечения ИК каспифунгином в сравнении со стандартными и альтернативными методами лечения ИК у пациентов, находящихся в условиях ОРИТ. При построении модели анализа решений использовали рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [11]. Модель анализа решений была основана на клинических исследованиях по лечению ИК у находящихся в условиях ОРИТ пациентов без нейтропении, а также данных из дополнительных источников.

Анализ клинических исследований

Для получения данных для построения модели провели систематический анализ литературы. Систематическому анализу были подвергнуты публикации о клинических исследованиях, касающихся использования системных антимикотиков при лечении ИК у находящихся в условиях ОРИТ пациентов без нейтропении. При проведении систематического анализа использовали базы данных «Medline» (с 1966 г. по январь 2009 г.), General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 г. по 2008 г.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 г. по 2008 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на январь 2009 г.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994—2008 гг.). При поиске информации использова-

ли следующие ключевые слова: random; control; blind; clinical-trial; placebo; invasive candidiasis; candidemia; treatment of candidiasis; non-neutropenic patients; amphotericin B; fluconazole; caspofungin; voriconazole.

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по лечению ИК у взрослых пациентов без нейтропении в ОРИТ. К ИК относили кандидоз центральной нервной системы, внутренних органов, легких. Отдельно выделяли кандидемия (выделение *Candida spp.* из крови в сочетании с признаками генерализованной воспалительной реакции) и острый диссеминированный кандидоз (ОДК) – кандидемия в сочетании с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей или выявление *Candida spp.* из двух более не связанных друг с другом стерильных субстратов [7].

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли исследования по лечению ИК у пациентов с нейтропенией. Также не включали исследования по профилактике ИК. Не фиксировали результаты исследований эффективности использования антимикотиков при ИК у детей всех возрастных групп.

Анализируемые данные. Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые лекарственные средства; показа-

ния к использованию; доза в расчете мг/кг/сутки; длительность приема; критерии эффективности использования; смертность; выживаемость; частота нежелательных побочных эффектов от применяемых антимикотиков. Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины. Применяли классификацию категорий надежности доказательств, используемую Форумным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в Российской системе стандартизации в здравоохранении. В результате основные клинические исследования антимикотиков при ИК у пациентов без нейтропении в условиях ОРИТ, соответствующие шкале «А», приведены в таблице 1.

При отборе клинических исследований также учитывали, что азолы не рекомендуют для стартовой терапии ИК, если эти средства использовали ранее для первичной профилактики ИК или при высокой частоте (более 20%) резистентности к азолам *Candida spp.* по данным локальных или национальных исследований [3]. Частоту применения азольных антимикотиков для первичной профилактики в различных ОРИТ в России определить достаточно сложно в связи с отсутствием репрезентативных исследований. В то же время нам известна частота резистентности *Candida spp.* к флуконазолу *in vitro* в России в ОРИТ [12]. Так, по данным крупнейшего на сегодняшний день ис-

Таблица 1

Основные клинические исследования применения антимикотиков при ИК у пациентов в ОРИТ, соответствующие шкале «А»

Автор, год	Аантимикотики	Количество пациентов (n)	Частота (%)		
			«эффект»	летальность	НЯ*
Kujath P., 1993 [13]	Амфотерцин + флуцитозин	20	70	25	–
	Флуконазол	20	60	30	–
Phillips P., 1997 [14]	Флуконазол	50	50	26	0
	Амфотерицин В	53	58	21	4
Mora-Duarte J., 2002 [15]	Амфотерицин В	125	61,7	30,4	75,2
	Каспофунгин	114	73,4	34,2	42,1
Rex J., 2003 [16]	Флуконазол + амфотерицин В Флуконазол	219	69,57	–	–
Ostrosky-Zeichner L., 2003[17]	Вориконазол Амфотерицин В Флуконазол	52	58	–	20
Kullberg B., 2005 [18]	Вориконазол	283	65	–	–
	Амфотерицин В	139	71	–	–
Reboli A., 2007 [19]	Анидулафунгин	127	75,6	22,8	24,4
	Флуконазол	118	60,2	31,4	26,4
Pappas P., 2007 [20]	Микафунгин 100	191	76,4	29	22
	Микафунгин 150	199	71,4	33,2	22,8
	Каспофунгин	188	72,3	26,4	23,8

* НЯ – нежелательные явления.

следования ARTEMIS Disc, в котором принимали участие 8 российских центров, при изучении 1003 изолятов *Candida spp.* из хирургических ОРИТ частота резистентности к флуконазолу *in vitro* составила 20,7%, а дозо-зависимой чувствительности — 3%. При изучении выделенных из крови 335 изолятов *Candida* частота резистентности к флуконазолу составила 16%, а дозо-зависимой чувствительности — 5,6% [12].

Исходя из полученных данных, которые представлены в таблице 1, и данных по частоте резистентных форм *Candida spp.*, была обобщена и предложена для включения в настоящий клинико-экономический анализ вероятная группа пациентов.

Описание модели

Модель начиналась с выбора противогрибкового препарата для лечения ИК. Средством стартовой терапии ИК был каспофунгин (70 мг первый день, а затем 50 мг/сутки в/в) или амфотерицин В (0,7 мг/кг/сутки в/в). Длительность лечения ИК — 10 дней и далее 14 дней после получения первого отрицательного результата посева крови или материала из очага инфекции на *Candida sp.*, а также купирования клинических проявлений ИК. Если стартовое лечение было неэффективно или у пациента развивались выраженные нежелательные явления, назначали альтернативную терапию или терапию резистентных форм ИК — липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/сутки в/в). При этом моделировали ситуацию, когда больной получал то или иное лекарственное средство (рис. 1). Процентное распределение между группами лечения ИК планировали из расчета 50%.

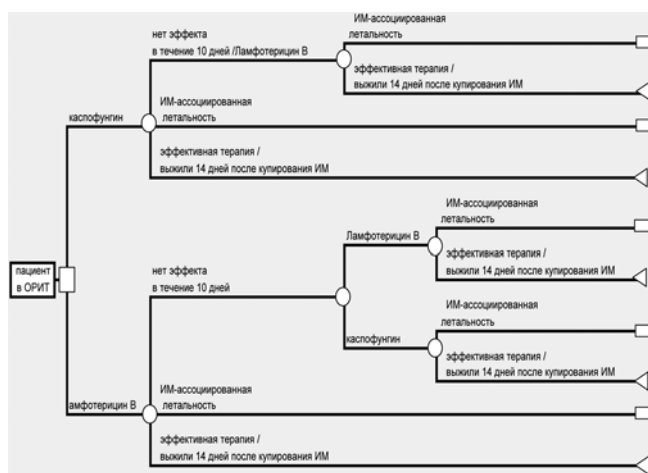


Рис. 1. Дерево решений для фармакоэкономической оценки целесообразности различных схем лечения ИК у пациентов в ОРИТ, получавших первичную профилактику азольными антимикотиками; и/или при высокой ($\geq 20\%$) частоте резистентности *in vitro* *Candida spp.* к флуконазолу по данным национальных или локальных исследований

Источники данных для математического моделирования

В оценочной модели определяли стоимость болезни (СБ), вероятность развития тех или иных событий — ЭФ лечения ИК; связанную с ИК летальность. Результаты модели включали общую стоимость лечения, стоимость ИК. В таблицах 2 и 3 суммированы все параметры модели и источники данных.

Анализ. Основной сценарий

Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения ИК. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она была доминирующей альтернативой. Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год. Коэффициенты эффективности затрат (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения по величине затрат. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то она являлась доминирующей и коэффициент эффективности затрат не вычисляли. Если более дорогое лечение являлось также более эффективным, то коэффициент эффективности вычисляли как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности. Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Альтернативный сценарий

Был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах.

Анализ чувствительности

Многочисленные односторонние исследования чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лекарства, летальность и затраты. Это сделали, изменяя параметры по одному от 75% до 125% их ценностей от полученного результата и вычисляя рентабельность.

Результаты. Основной сценарий

Как видно из представленных на рисунке 1 данных, при лечении ИК у пациентов в ОРИТ, получавших первичную профилактику азольными антимикотиками и/или при высокой ($\geq 20\%$) частоте резистентности *in vitro* *Candida spp.* к флуконазолу, по данным национальных или локальных исследований, изучали два варианта стартовой терапии ИК — каспофунгин и амфотерицин В. На рисунке 2 отражены предполагаемая стоимость лечения ИК. Анализировали следующие варианты терапии: лечение амфо-

терицином В, при неэффективности амфотерицина В — возможная замена на ламфотерицин В; лечение амфотерицином В, при неэффективности амфотерицина В — возможная замена

на каспофунгин; лечение каспофунгином, при неэффективности каспофунгина — возможная замена на ламфотерицин В, из расчета на одного пациента.

Таблица 2

Показатели и источники данных для клинко-экономической оценки лечения ИК у пациентов в ОРИТ, получавших первичную профилактику азольными антимикотиками, и/или при высокой ($\geq 20\%$) частоте резистентности *in vitro* *Candida spp.* к флуконазолу по данным национальных или локальных исследований

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных
<i>Вероятность эффективности лечения стартовой терапии ИК</i>		
Амфотерицин В в/в	0,58 – 0,62 – 0,71	табл.2
Каспофунгин в/в	0,73 – 0,72	табл.2
<i>Вероятность эффективности лечения терапии резистентных форм ИК</i>		
Ламфотерицин В в/в	0,61	табл.2
<i>Стоимость (руб)*</i>		
<i>Стоимость антимикотика (в день)</i>		
Амфотерицин В в/в (день)	8871	10
Каспофунгин в/в (день)	15 3302	10
Липидный комплекс амфотерицина В в/в (день)	43 0503	10
<i>Длительность лечения ИК (дни)</i>		
<i>Общая длительность (дни)</i>		
	24	
Амфотерицин В в/в (день)	24	3–6
Каспофунгин в/в (день)	24	3–6
Липидный комплекс амфотерицина В в/в (день)	24	3–6
<i>Стоимость центрального венозного катетера / длительного стояния</i>		
	6000	10
<i>Вероятность нежелательных явлений / отмена антимикотика из-за выраженности эффектов</i>		
Амфотерицин В в/в	0,75 / 0,1	3–6
Ламфотерицин В в/в	0,20 / 0	3–6
Каспофунгин в/в	0,10 / 0	3–6
<i>Диагностика и лечение нежелательных явлений (руб.)</i>		
Биохимический анализ крови — стоимость 1 процедуры (руб.) / частота за курс		
Амфотерицин В (день)	1000 / 13	3–6
Каспофунгин (день)	1000 / 3	3–6
Липидный комплекс амфотерицина В (день)	1000 / 13	3–6
<i>Только для ламфотерицина В и амфотерицина В (руб.)</i>		
Стоимость 1 процедуры (руб.) / частота за курс		
Анальгин 50% 2мл + димедрол 1% 1мл	15 / 24	10
До и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора.	30 / 24	10
Коррекция уровня электролитов	30 / 24	10
<i>Вероятность летальности</i>		
Летальность после стартовой терапии (на 10-й день)	0,07	3–6
Летальность (на 20-й день)	0,24	3–6
Дисконт	5%	9

* — данные на момент проведения исследования — апрель 2009 www.pharmindex.ru;

¹ — фунгизон, фл. 50 мг = 618,00 руб.;

² — кансидас, лиоф. динф. 50 мг фл. 10 мл = 15330,00 руб.;

³ — амфолип, фл. 5мг/мл 10 мл № 1 = 6150,00 руб.

Таблица 3

Лечебно-диагностические процедуры при ИК у больных ОРИТ

Показатель	Значение (диапазон) 1, руб.	Средняя частота 2
Койко-день на ОРИТ	2337	3–6
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	170	3
УЗИ	300	2
Рентген легких	330	2
Забор материала на бактериологическое исследование	50	9
Посев крови	400	3
Микроскопия и посев мокроты, мочи	400	3

1 – усредненные показатели Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе прайс-лист Городской клинической больницы ИК им. С.П. Боткина, г. Москва;

2 – частота согласно клиническим рекомендациям [3–6].

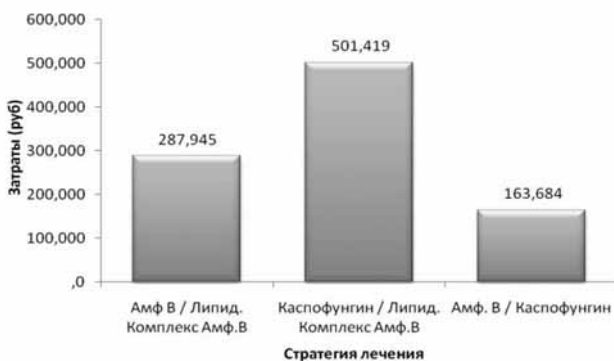


Рис. 2. Затраты, связанные с терапией ИК, в расчете на одного пациента

Как видно из представленных на рисунке 2 данных, наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИК с применением каспофунгина на первом этапе лечения с последующей возможной заменой на Ламфотерицин В (501 419 руб.), а наименее – стратегия лечения ИК с применением амфотерицина В / ламфотерицина В (287 945 руб.) и амфотерицина В / каспофунгина (163 684 руб.). На рисунке 3 отражена эффективность терапии при выборе одной из стратегий лечения.

Как видно из представленных на рисунке 3 данных, более эффективной была стратегия лечения ИК с применением каспофунгина на первом этапе и возможной заменой на Ламфотерицин В (85,2%),

а наименее эффективной – лечение амфотерицином В с возможной заменой на ламфотерицин В (80,9%). Результаты анализа эффективности затрат представлены на рисунке 4.

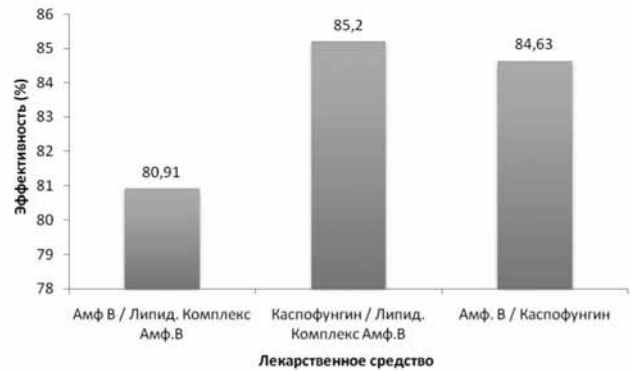


Рис. 3. Эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и ламфотерицином В

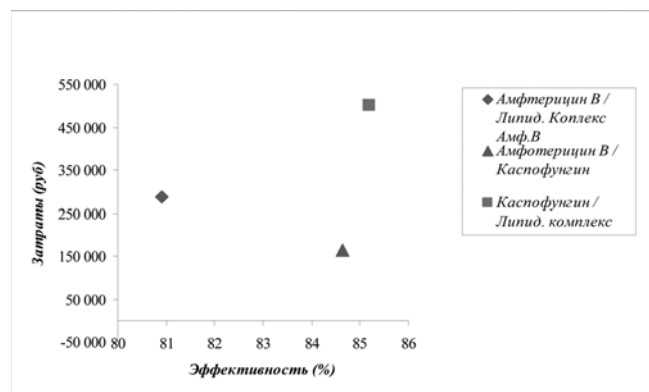


Рис. 4. Соотношение «затраты – эффективность» при лечении ИК каспофунгином, амфотерицином В и ламфотерицином В

Как видно из представленных на рисунке 4 данных, стратегия лечения амфотерицином В с возможной последующей заменой на каспофунгин была эффективнее и менее затратной, чем стратегия лечения амфотерицином В с возможной заменой на ламфотерицин В. Таким образом, стратегия лечения амфотерицином В с возможной последующей его заменой на каспофунгин четко доминировала. Стратегия начального лечения ИК каспофунгином с возможной заменой на ламфотерицин В была эффективнее и затратнее. Для детализации полученных результатов был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость – эффективность (ICER).

Как видно из представленных в таблице 4 данных, разница в эффективности между 1-й и 3-й стратегиями незначительна, но различия в стоимости значительны – 337 735 руб. В результате ICER оценивали как 59 251 755 руб. за одного дополни-

Таблица 4

Показатели эффективности и инкрементальный коэффициент (ICER) при терапии ИК

Лекарство	Стоимость (руб.)	Инкрементальная стоимость (руб.)	Вероятность эффективности	Вероятность прироста эффективности	ICER1	ICER2
1. Каспофунгин / ламфотерицин	501 419	—	0,852	—	—	—
2. Амфотерицин / ламфотерицин	287 945	213 474	0,8091	0,0429	4 976 084	—
3. Амфотерицин / каспофунгин	163 684	337 735	0,8463	0,0057	—	59 251 755

тельно вылеченного пациента, что свидетельствует о клинико-экономической неэффективности выбора 1-ой стратегии при сравнении с 3-й. Показатель ICER также оказался достаточно высок по сравнению с 1-й и 2-й стратегией и составил 4 976 084 руб. за одного дополнительно вылеченного пациента. Дополнительно был проведен расчет конкретных затрат на полный курс лечения того или иного типа для одного человека (без учета вероятности события).

Как видно из представленных в таблице 5 данных, наименее затратным является полный курс лечения амфотерицином, а наиболее затратными — курс лечения каспофунгином с заменой на ламфотерицин В и курс лечения амфотерицином с заменой на ламфотерицин.

Таблица 5

Расчет затрат на полный курс лечения ИК (без учета вероятности события)

Препарат	Количество дней	Стоимость лечения (курс 24 дня) на одного человека, руб.
Каспофунгин	24,0	436 226,3
Каспофунгин	10,0	834 077,9
Ламфотерицин В	14,0	—
Амфотерицин В	24,0	102 466,7
Амфотерицин В	10,0	690 858,1
Ламфотерицин В	14,0	—
Амфотерицин В	10,0	302 974,5
Каспофунгин	14,0	—

Альтернативный сценарий

Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и ламфотерицином В была равноценной во всех группах — 0,64. В данном случае, когда эффективность лекарств одинакова, был проведен анализ минимизации затрат (СМА).

Как видно из представленных в таблице 6 данных, наименее затратными были стратегии, в ко-

торых стартовая терапия проводилась амфотерицином В. Самые дорогостоящие — стратегии со стартовым лечением каспофунгином. При анализе структуры затрат при лечении ИК наиболее затратным было применение противогрибковых средств. Так, при применении каспофунгина в качестве стартовой терапии ИК доля на антимикотики доходила до 86%.

Таблица 6

Показатели стоимости терапии ИК

Стратегия лечения	Стоимость (руб.)	Доля затрат на лекарство (%)
Каспофунгин / ламфотерицин В	533 486,8	86,3
Амфотерицин В / ламфотерицина В	269 904,9	69,2
Амфотерицин В / каспофунгин	157 669,2	49,6

Анализ чувствительности. Односторонний анализ чувствительности для первой модели

В таблицах 7 и 8 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как эффективность лечения ИК и стоимость лечения ИК. В таблице 8 учитывали изменение ICER.

Как видно из представленных в таблице 7–8 данных, показатель эффективности затрат при лечении ИК был наиболее чувствителен к изменению эффективности лекарственных средств. Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства, оказывает меньшее влияние на результаты модели.

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинико-экономическое исследование использования каспофунгина для лечения ИК у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. При помощи методов математического моделирования была рассчита-

на суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ИК, с учетом таких показателей, как эффективность лечения ИК и вероятность связанной с ИК смерти (атрибутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) в каждой группе лечения [2]. Для выявления наиболее значимых показателей был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах. Чтобы оценить степень неопределенности результатов, был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности. Настоящие выводы основаны на «определенных предположениях» (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате при анализе структуры затрат при лечении ИК наиболее затратным было применение противогрибковых средств. Так, при применении каспофунгина в качестве стартовой терапии ИК доля на антимикотики составила от 79% до 87%. Более низкие показатели получены при применении амфотерицина В и флуконазола 46% и 66% соответственно. Установлено, что стра-

тегия лечения ИК амфотерицином В с возможной последующей заменой на каспофунгин была эффективнее и менее затратной, чем стратегия лечения амфотерицином В с возможной заменой на ламфотерицин В. Настоящие данные согласуются с данными K. Bruynesteun et al. (2007), у которых были получены аналогичные результаты в Великобритании [21]. Анализ альтернативного сценария, при котором эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и ламфотерицином В была равноценной во всех группах, показал, что наименее затратными были стратегии, в которых стартовая терапия проводилась амфотерицином. Самые дорогостоящие – стратегии со стартовым лечением каспофунгином. Односторонний анализ чувствительности для второй модели показал, что показатель эффективности затрат при лечении ИК был наиболее чувствителен к изменению эффективности лекарственных средств. Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства, оказывает меньшее влияние на результаты модели.

Таблица 7

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения каспофунгина / ламфотерицина В в сравнении с амфотерицином В / ламфотерицином В

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER1 для отклонения в меньшую сторону	ICER1 для отклонения в большую сторону	Величина отклонения ICER1
Вероятная эффективность амфотерицина В	0,62	0,47	0,78	1 163 665	доминируется	–
Вероятная эффективность ламфотерицина В	0,61	0,46	0,76	3 577 277	8 171 253	4 593 976
Вероятная эффективность каспофунгина	0,73	0,55	0,91	доминируется	1 230 071	–
Стоимость каспофунгина (руб.)	15 330	11 498	19 162	3 175 502	6 776 665	3 601 163
Стоимость амфотерицина В (руб.)	887	665	1109	5 072 331	4 879 836	192 495
Стоимость ламфотерицина В (руб.)	43 050	32 288	53 813	5 361 192	4 590 975	770 217

* – значения вычисляли как отклонения +/-25% от значений модели.

Таблица 8

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения каспофунгина, ламфотерицина В в сравнении с амфотерицином В / каспофунгином

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER2 для отклонения в меньшую сторону	ICER2 для отклонения в большую сторону	Величина отклонения ICER2
Вероятная эффективность амфотерицина В	0,62	0,47	0,78	6 449 134	доминируется	–
Вероятная эффективность ламфотерицина В	0,61	0,46	0,76	доминируется	9 329 696	–
Вероятная эффективность каспофунгина	0,73	0,55	0,91	доминируется	13 033 564	–
Стоимость каспофунгина (руб.)	15 330	11 498	19 162	48 608 744	69 894 767	21 286 023
Стоимость амфотерицина В (руб.)	887	665	1109	59 976 145	58 527 365	1 448 780
Стоимость ламфотерицина В (руб.)	43 050	32 288	53 813	53 981 847	64 521 664	10 539 817

* – значения вычисляли как отклонения +/-25% от значений модели.

Выводы

В современных российских условиях с учетом высокого уровня резистентности *in vitro* *Candida* spp. к флуконазолу наиболее целесообразной является стратегия стартового применения амфотерицина В с последующим использованием каспифунгина в случае неэффективности стартовой терапии амфотерицином В или выраженных нежелательных явлений последнего.

Литература

1. Fridkin, S.K. The changing face of fungal infections in health care settings / S.K. Fridkin // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — 41. — P. 1455–1460.
2. Wisplinghoff, H. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study / H. Wisplinghoff [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — 39. P. 309–317.
3. Pappas, P. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / P. Pappas [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — 48(5). — P. 503–535.
4. Guery, B. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment / B. Guery [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2008.
5. Zaoutis, T.E. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis / T.E. Zaoutis [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — 41. — P. 1232–1239.
6. Gilbert, D.N. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-ninth edition) / D.N. Gilbert [et al.]. — USA; 2009.
7. Gold, M.R. Cost-effectiveness in Health and Medicine / M.R. Gold [et al.]. — New York: Oxford University Press, 1996.
8. Walley, T. Pharmacoeconomics / T. Walley [et al.] // Elsevier Health Sciences. — 2004.
9. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 мая 2002 г. № 163.
10. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» (www.pharmindex.ru).
11. Weinstein, M. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies / M. Weinstein [et al.] // *Value Health.* — 2003. — 6. — P. 9–17.
12. Веселов, А.В. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disc в России / А.В. Веселов [и др.] // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* — 2008. — Т. 10, № 4. — С. 345–354.
13. Kujath, P. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B / flucytosine in surgical patients with systemic mycoses / P. Kujath [et al.] // *Infection.* — 1993. — 21(6). — 376–382.
14. Phillips, P. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group / P. Phillips [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1997. — 16. — P. 337–345.
15. Mora-Duarte, J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis / J. Mora-Duarte [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 347. — P. 2020–2029.
16. Rex, J. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects / J. Rex [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — 36. — P. 1221–1228.
17. Ostrosky-Zeichner, L. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis / L. Ostrosky-Zeichner [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2003. — 22. — P. 651–655.
18. Kullberg, B. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial / B. Kullberg [et al.] // *Lancet.* — 2005. — 366(9495). — P. 1435–1442.
19. Reboli, A. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis / A. Reboli [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 2472–2482.
20. Pappas, P. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis / P. Pappas // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — 45. — P. 883–893.
21. Bruynesteyn, K. A cost-effectiveness analysis of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for treatment of suspected fungal infections in the UK / K. Bruynesteyn [et al.] // *Eur. J. Haematol.* — 2007. — 78(6). — P. 532–539.

Авторский коллектив:

Колбин Александр Сергеевич — руководитель лаборатории клинической фармакологии Медицинского лечебно-диагностического учебно-научного центра, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, e-mail: alex.kolbin@mail.ru;

Королева Ольга Александровна — ассистент кафедры математического моделирования социально-экономических систем факультета прикладной математики — процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет, e-mail: alex.kolbin@mail.ru;

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии, профессор, доктор медицинских наук, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, e-mail: n_klimko@mail.ru.