

УДК

Клинико-экономический анализ лечения инвазивного кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии

А.С. Колбин¹, О.А. Королева¹, С.А. Стрекопытов¹, Н.Н. Климко²¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Инвазивный кандидоз (ИК) занимает третье – четвертое место среди причин сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования проведено клинико-экономическое исследование стратегии лечения ИК. В модель включали находящихся в ОРИТ пациентов без нейтропении, получивших первичную профилактику азольными антимикотиками и/или при высокой ($\geq 20\%$) частоте резистентности 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. Был также применен альтернативный сценарий и проведен 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, клинико-экономический анализ

Clinical and Pharmacoeconomic Analysis of the Treatment of Invasive Candidiasis in Intensive Care Units

A.S. Kolbin¹, O.A. Korolyova¹, S.A. Strekopytov¹, N.N. Klimko²¹ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia² Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education, St. Petersburg, Russia

Invasive candidiasis is a third or fourth cause of sepsis in intensive care units (ICUs). Clinical and pharmacoeconomic study of treatment for invasive candidiasis was first performed using mathematical modeling in Russian

economic environment. ICU patients without neutropenia who have received primary prophylaxis with azoles and/or patients from ICUs with the high rate ($>20\%$) of fluconazole resistance in *Candida* (based on data from national or local studies) were used in the model. Use of caspofungin or amphotericin B was analyzed as a model of initial therapy for invasive candidiasis. If the initial treatment with amphotericin B was failed then the use of caspofungin or amphotericin B lipid complex was analyzed. If the initial treatment with caspofungin was failed then the use of amphotericin B lipid complex was analyzed. Alternative

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин
199106 г. Санкт-Петербург,
Васильевский остров, 21 линия, дом 8А,
e-mail: alex.kolbin@mail.ru

scenario was also tested, and one-sided sensitivity analysis was performed.

Results of the study showed that amphotericin B with change to caspofungin (in cases of treatment failure or severe adverse events) was the most appropriate initial

therapy of invasive candidiasis at high rate of resistance to fluconazole in *Candida* spp.

Key words: invasive candidiasis, ICU, caspofungin, amphotericin B, pharmacoeconomic analysis.

Введение

В последние годы *инвазивный кандидоз* (ИК) стал значимой клинической проблемой [1]. Так, *Candida* spp. занимает третье – четвертое место среди возбудителей сепсиса в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) [2]. Основными факторами риска развития ИК считают абдоминальную хирургию, использование антибактериальных средств широкого спектра действия, глюкокортикоидов, цитостатиков, центральных венозных катетеров, парентерального питания [3, 4]. Инвазивный кандидоз существенно влияет на клинические исходы и экономические показатели. 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 клинико-микологическую эффективность [6]. В то же время, если показатели клинической эффективности и безопасности лекарственных средств можно переносить из страны в страну, то с данными по клинико-экономической целесообразности это невозможно в связи с различиями в ценообразовании на медикаменты и услуги по диагностике и лечению заболеваний [7, 8].

Цель настоящего исследования – оценить клинико-экономическую целесообразность лечения инвазивного кандидоза у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии различными антимикотиками.

Материал и методы исследования

Для осуществления клинико-экономического анализа использовали «Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования», применяемый в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [9]. При проведении клинико-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).

Если отмечали превышение эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, проводили инкрементальный анализ (*incremental cost-effectiveness ratios* – ICER). 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 [7–9].

Методика расчета ожидаемой стоимости лечения ИК представлена на рис.1.

Ожидаемую стоимость лечения (затраты) рассчитывали по формуле:

$$C1 \times P1 + C2 \times P2 + C3 \times P3, \text{ где}$$

C1 – стоимость стартовой терапии *средством выбора* (СВ); C3 – стоимость продолжения терапии СВ; C2 – стоимость продолжения терапии другим *средством альтернативы* (СА) при неэффективности



Рис. 1. Схема расчета ожидаемой стоимости лечения.

стартового лечения; P2 – вероятность продолжения лечения СВ; P3 – вероятность продолжения лечения СА.

Характеристика затрат. Стоимость лечения ИК. Был составлен перечень ПЗ, в который вошли: проведенные при постановке диагноза ИК клинико-лабораторные процедуры; затраты на антимикотик при лечении ИК; затраты на введения 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 суточной дозы, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры и перевязочный материал. Затраты на приобретение амфотерицина В, вориконазола, каспофунгина, липидного комплекса амфотерицина В (Л-амфотерицина В), позаконазола, флуконазола были оценены, исходя из 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 [3; 11]. Предполагали, что при достижении клинического эффекта лечения ИК терапию продолжают 14 дней после получения первого отрицательного результата посева крови или материала из очага инфекции на *Candida* spp., а также после купирования клинических проявлений ИК [3; 11].

Структура модели. Использовали «модель анализа решений» для клинико-экономической оценки лечения ИК у пациентов, находящихся в условиях ОРИТ. При построении «модели анализа решений» использовали рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [12]. «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. В процессе получения данных для построения модели провели

систематический анализ литературы. Анализом 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 (за 1990–2008 гг.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (за 1995–2008 гг.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на январь 2009 г.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994–2008 гг.).

При поиске информации использовали следующие ключевые слова: random; control; blind; clinical-trial; placebo; invasive candidiasis; candidemia; treatment of candidiasis; non-neutropenic patients.

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 кандидемию (выделение *Candida* spp. из крови в сочетании с признаками генерализованной воспалительной реакции) и *острый диссеминированный кандидоз* (ОДК) – кандидемию в сочетании с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей или выявление *Candida* spp. из двух и более не связанных друг с другом стерильных субстратов [12].

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли исследования по лечению ИК у пациентов с нейтропенией. Не включали данные по профилактике ИК, а также 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; показания к использованию; доза антимикотика из расчета мг/кг в сутки; длительность приема; критерии эффективности использования; летальность; выживаемость; частота нежелательных явлений 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 (табл. 1).

Таблица 1. Шкала уровня убедительности доказательств клинических исследований

Шкала	Уровень убедительности доказательств	Соответствующие виды исследований
A	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению	<ul style="list-style-type: none"> Высококачественный систематический обзор, метаанализ Большие РКИ с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами
B	Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение	<ul style="list-style-type: none"> Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
C	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	<ul style="list-style-type: none"> Ретроспективные сравнительные исследования Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы Личный неформализованный опыт экспертов

Таблица 2. Основные соответствующие шкале «А» клинические исследования применения антимикотиков при ИК у пациентов в ОРИТ

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

Примечание. * НЯ – нежелательные явления

В результате определили соответствующие шкале «А» основные клинические исследования антимикотиков при ИК у пациентов без нейтропении в условиях ОРИТ, которые приведены в табл. 2.

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 штаммов *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 [21]. Так, по данным крупнейшего на сегодняшний день исследования ARTEMIS Disk, в котором принимали участие 8 российских центров, при изучении 1003 изолятов *Candida* spp. из хирургических ОРИТ частота резистентности

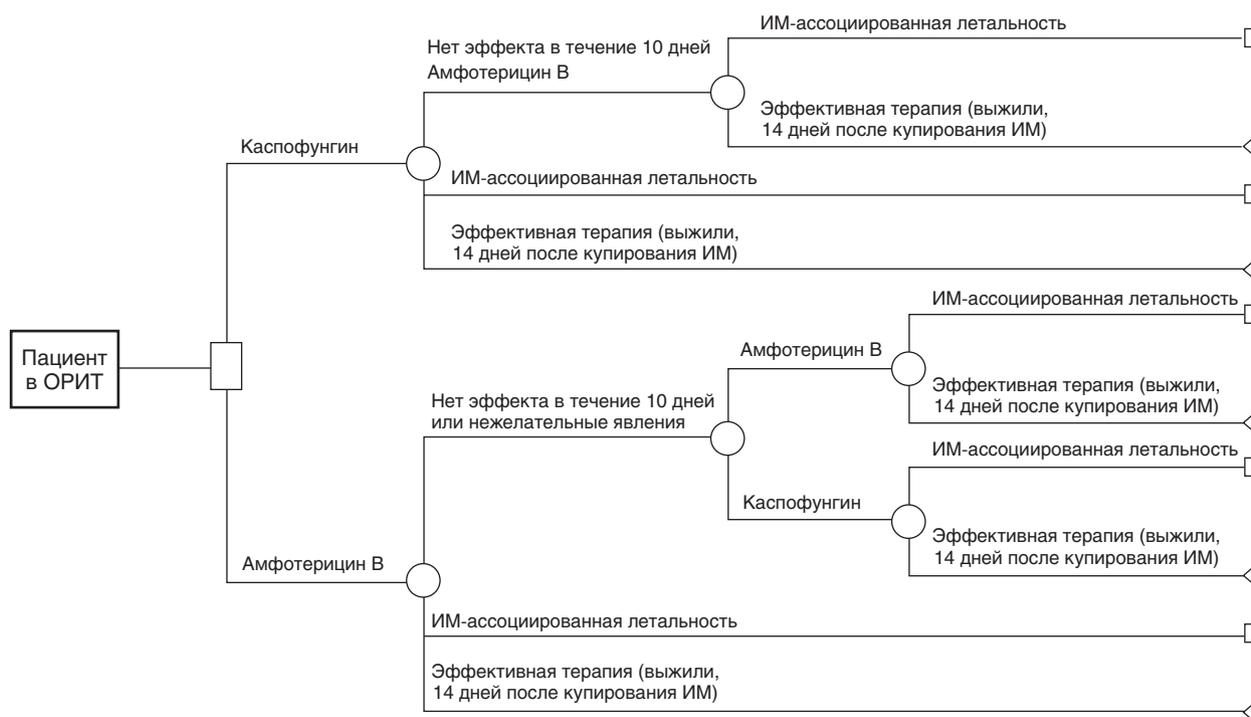


Рис. 2. Дерево решений для анализируемой модели.

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% [21].

Исходя из полученных данных, которые представлены в табл. 2, и данных по частоте резистентных форм *Candida* spp., была обобщена и предложена для включения в настоящий клинико-экономический анализ вероятная группа пациентов.

Характеристика пациентов. Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, диагноз основного заболевания, риск развития ИК), эффективность лечения ИК, вероятность связанного с ИК летального исхода (атрибутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) были взяты из соответствующих клинических исследований (см. табл. 2) и дополнительных источников: пациенты без нейтропении; гемодинамически стабильные; АРАСНЕ II >20; пациенты с интраабдоминальными инфекциями, обширной термической травмой, внутригоспитальной пневмонией; пациенты с центральным венозным катетером; пациенты, получавшие или нет искусственную вентиляцию легких; пациенты, получавшие первичную профилактику азольными антимикотиками и/или высокая ($\geq 20\%$) частота резистентности *in vitro* *Candida* spp. к флу-

коназолу, по данным национальных или локальных исследований.

Описание модели. Модель начиналась с выбора противогрибкового средства для лечения ИК (рис. 2). Средством стартовой терапии ИК был каспофунгин (70 мг в первый день, а затем по 50 мг в сутки в/в) или амфотерицин В (0,7 мг/кг в сутки в/в) [3, 6].

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 после купирования клинических проявлений ИК [3, 6, 10]. Если стартовое лечение было неэффективно или у пациента развивались выраженные нежелательные явления, назначали альтернативную терапию или терапию резистентных форм ИК – Л-амфотерицином В (5 мг/кг в сутки в/в) [3, 4, 6]. При этом моделировали ситуацию, когда больной получал то или иное лекарственное средство (рис. 2). Распределение между группами лечения ИК планировали из расчета 50%.

Источники данных для математического моделирования. В оценочной модели определяли СБ, вероятность развития тех или иных событий – ЭФ лечения ИК, связанную с ИК летальность. Результаты модели включали общую стоимость лечения, стоимость диагностики и лечения ИК.

Таблица 3. Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения ИК у пациентов в ОРИТ

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных
Вероятность эффективности лечения стартовой терапии ИК		
Амфотерицин В в/в	0,58–0,62–0,71	табл.2
Каспофунгин в/в	0,73–0,72	табл.2
Вероятность эффективности лечения терапии резистентных форм ИК		
Л-амфотерицин В в/в	0,61	табл.2
Стоимость антимикотика (в сутки), руб.*		
амфотерицин в в/в ¹	887	[10]
каспофунгин в/в ²	15 330	[10]
л-амфотерицин в в/в ³	43 050	[10]
Общая длительность, дни	24	
Амфотерицин В в/в	24	[3; 11]
Каспофунгин в/в	24	[3; 11]
Л-амфотерицин В в/в	24	[3; 11]
Стоимость центрального венозного катетера / длительного стояния, руб.	6000	[10]
Вероятность нежелательных явлений / отмена антимикотика из-за выраженности эффектов		
Амфотерицин В в/в	0,75/0,1	[22]
Л-амфотерицин В в/в	0,20/0	[22]
Каспофунгин в/в	0,10/0	[22]
Стоимость диагностики и лечения нежелательных явлений, руб.		
Биохимический анализ крови – стоимость 1 процедуры / частота за курс		
Амфотерицин В	1000/13	[10]
Каспофунгин	1000/3	[10]
Л-амфотерицин В	1000/13	[10]
Только при лечении Л-амфотерицином В и амфотерицином В стоимость 1 процедуры (руб) / частота за курс		
Анальгин 50% 2 мл + димедрол 1% 1 мл	15/24	[10]
До и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора	30/24	[10]
Коррекция уровня электролитов	30/24	[10]
Вероятность летальности от ИК		
Летальность после стартовой терапии (на 10-й день)	0,07	[1–4]
Летальность (на 20-й день)	0,24	[1–4]
Дисконт	5%	[9]

Примечание. * Данные на момент проведения исследования – апрель 2009 (www.pharmindex.ru)

¹ Фунгизон, фл. 50 мг = 618,00 руб.;

² Кансидас, фл. 50 мг (10 мл) = 15330,00 руб.

³ Амфолип, фл. 5 мг/мл 10 мл = 6150,00 руб.

В табл. 3–4 суммированы все параметры модели и источники данных.

Анализ

Основной сценарий. Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения ИК. Если

менее дорогостоящая стратегия была более эффективна, то она была «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была также более эффективна, то был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER)

Таблица 4. Стоимость лечебно-диагностических процедур при ИК у больных ОРИТ

Показатель	Значение (диапазон)*, руб.	Источник
Койко-день в ОРИТ	2337	[3, 4, 11, 22]
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	170	[3, 4, 11]
УЗИ	300	[3, 4, 11]
Рентген легких	330	[3, 4, 11]
Забор материала на бактериологическое исследование	50	[3, 4, 11]
Посев крови	400	[3, 4, 11]
Микроскопия и посев мокроты, мочи	400	[3, 4, 11]

Примечание. ¹ Усредненные показатели Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе, Прайс-лист, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (г. Москва, март 2009).

по формуле: отношение возрастающей стоимости, разделенной на возрастающую эффективность. 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 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. Многократные односторонние исследования чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лекарства, летальность и затраты. Это было сделано путем изменения параметров по одному от 75% до 125% их ценностей от полученного результата и вычисления рентабельности. Для получения значений параметров из каждого распределения использовали генератор случайных чисел. Эти значения пропускали через модель и таким образом были получены оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения, которые использовали для получения коэффициентов эффективности затрат.

Результаты исследования

Основной сценарий. Как видно из представленных на рис. 2 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 стартового лечения ИК – при применении каспофунгина и амфотерицина В.

На рис. 3 отражена определенная стоимость лечения ИК из расчета на одного пациента. Анализировали следующие варианты терапии: лечение амфотерицином В, при неэффективности амфотерицина В – возможная замена на Л-амфотерицин В; лечение амфотерицином В, при неэффективности амфотерицина В – возможная замена на каспофунгин; лечение каспофунгином, при неэффективности каспофунгина – возможная замена на Л-амфотерицин В.

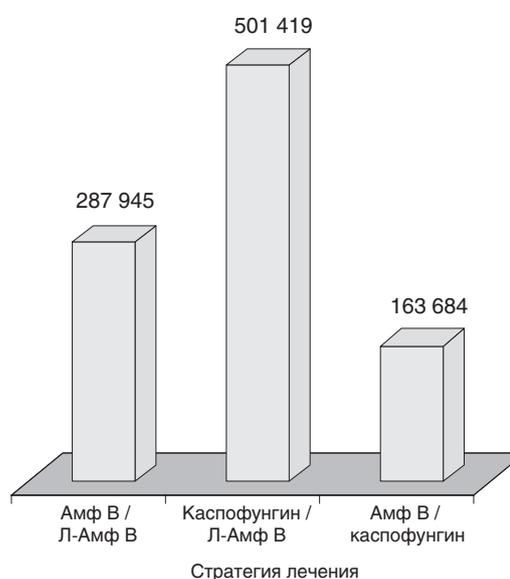


Рис 3. Затраты, связанные с терапией ИК, в расчете на одного пациента (в руб.).

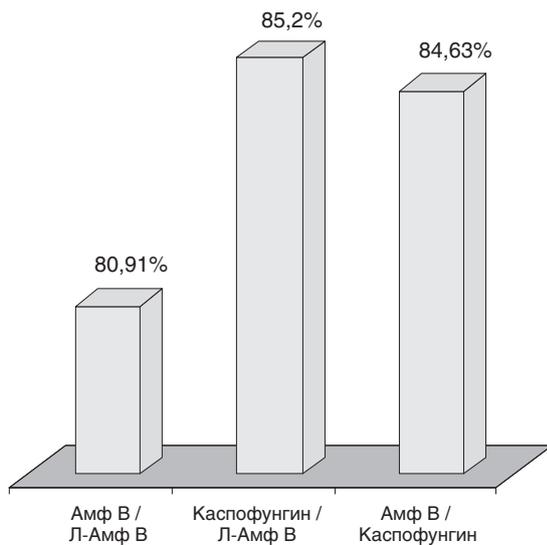


Рис 4. Эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и Л-амфотерицином В.

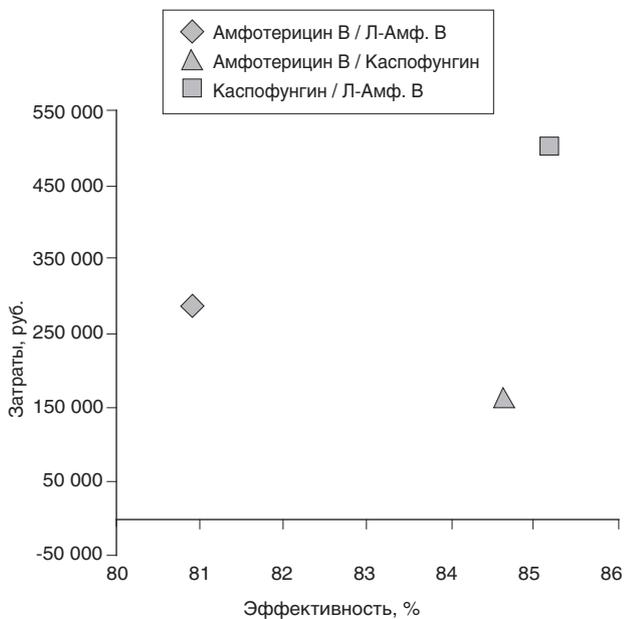


Рис 5. Соотношение «затраты-эффективность» при лечении ИК каспофунгином, амфотерицином В и Л-амфотерицином В.

Как видно из представленных на рис. 3 данных, наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИК со стартовым применением каспофунгина с последующей возможной заменой на Л-амфотерицин В (501 419 руб); наименее – стратегия лечения с применением амфотерицина В на первом этапе и возможной заменой на каспофунгин (163 684 руб).

На рис. 4 отражена эффективность терапии при выборе одной из стратегий лечения.

Как видно из представленных на рис. 4 данных, более эффективной была стратегия лечения ИК со стартовым применением каспофунгина и возможной заменой на Л-амфотерицин В (85,2%); наименее эффективной – лечение амфотерицином В с возможной заменой на Л-амфотерицин В (80,9%).

Результаты анализа эффективности затрат представлены на рис. 5.

Как видно из представленных на рис. 5 данных, стратегия стартового лечения амфотерицином В с возможной последующей заменой на каспофунгин была эффективнее и менее затратной, чем стратегия лечения амфотерицином В с возможной заменой на Л-амфотерицин В. Таким образом, стратегия лечения амфотерицином В с возможной последующей его заменой на каспофунгин четко доминировала.

Стратегия начального лечения каспофунгином с возможной заменой на Л-амфотерицин 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 табл. 5 данных, разница в эффективности между 1-й и 3-й стратегиями незначительна, но различия в стоимости значительны – 337 735 руб. В результате, ICER-2 оценивали как 59 251 755 руб. за одного дополнительно вылеченного пациента, что свидетельствует о клинико-экономической неэффективности выбора 1-й стратегии при сравнении с 3-ей.

Показатель ICER также оказался достаточно высок и при сравнении 1-й и 2-й стратегий и составил 4 976 084 руб. за одного дополнительно вылеченного пациента.

Таким образом, наиболее эффективной и приемлемой стратегией лечения ИК является применение амфотерицина В с последующей возможной заменой на каспофунгин.

Дополнительно был проведен расчет конкретных затрат на полный курс лечения того или иного типа для одного человека, без учета вероятности события (табл. 6).

Как видно из представленных в табл. 6 данных, наиболее затратным был курс лечения ИК каспофунгином с заменой на Л-амфотерицин В (834 077 руб); наименее затратным – применение одного амфотерицина В (102 466 руб).

Альтернативный сценарий. Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и Л-амфотерицином В была равноценной во всех группах – 0,64. В данном случае, когда эффек-

Таблица 5. Показатели эффективности и инкрементальной стоимости при терапии ИК

Лекарство	Стоимость, руб.	Инкрементальная стоимость, руб.	Эффективность	Прирост эффективности	ICER ¹⁻¹	ICER ²⁻²
Касп/ Л-амф. В	501 419		0,852			
Амф. В/Л-амф. В	287 945	213 474	0,8091	0,0429	4 976 084	
Амф. В/Касп	163 684	337 735	0,8463	0,0057		59 251 755

Таблица 6. Расчет затрат на полный курс лечения ИК (без учета вероятности события)

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

Таблица 7. Показатели стоимости терапии ИК

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

тивность лекарств одинакова, был проведен анализ минимизации затрат (СМА) (табл. 7).

Как видно из представленных в табл. 7 данных, наименее затратными были стратегии, в которых стартовая терапия проводилась амфотерицином В, а самые дорогостоящие стратегии со стартовым лечением каспофунгином.

При анализе структуры затрат при лечении ИК установлено, что наиболее затратным было применение противогрибковых средств – от 69,2 до 86,3%.

Анализ чувствительности. Односторонний анализ чувствительности. В табл. 8 и 9 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей как эффективность лечения ИК и стоимость лечения ИК.

Как видно из представленных в табл. 8–9 данных, показатель эффективности затрат при лечении ИК был наиболее чувствителен к изменению эффективности лекарственных средств. Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на лекарст-

ва, оказывает меньшее влияние на результаты модели.

Обсуждение полученных результатов

При помощи методов математического моделирования впервые в российских экономических условиях было проведено клинико-экономическое исследование лечения ИК у пациентов в ОРИТ. Была рассчитана 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.

После проведенного систематического анализа литературы была предложена группа пациентов, а в дальнейшем – модель исследования [14–20]. В модель включали находящихся в ОРИТ пациентов без нейтропении, получавших первичную профилактику азольными антимикотиками, и/или при

Таблица 8. Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения каспофунгина/Л-амфотерицина В в сравнении с амфотерицином В/Л-амфотерицином В

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

Примечание. * Значения вычисляли как отклонения +/-25% от значений модели

Таблица 9. Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения каспофунгина/ Л-амфотерицина В в сравнении с амфотерицином В/каспофунгином

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER-2 для отклонения в меньшую сторону	ICER-2 для отклонения в большую сторону	Величина отклонения ICER-2
Эффективность амфотерицина В	0,62	0,47	0,78	6 449 134	Доминирует	–
Эффективность Л-амфотерицина В	0,61	0,46	0,76	Доминирует	9 329 696	–
Эффективность каспофунгина	0,73	0,55	0,91	Доминирует	13 033 564	–
Стоимость каспофунгина	15 330	11 498	19 162	48 608 744	69 894 767	21 286 023
Стоимость амфотерицина В	887	665	1109	59 976 145	58 527 365	1 448 780
Стоимость Л амфотерицина В	43 050	32 288	53 813	53 981 847	64 521 664	10 539 817

Примечание. * Значения вычисляли как отклонения +/- 25% от значений модели

высокой ($\geq 20\%$) частоте резистентности *in vitro* *Candida* spp. к флуконазолу – по данным национальных или локальных исследований.

Следует отметить, что именно эта модель крайне актуальна для Российской Федерации. Частоту применения азольных антимикотиков для первичной профилактики в различных ОРИТ определить достаточно сложно в связи с отсутствием репрезентативных исследований. Однако частота резистентности *Candida* spp. к флуконазолу *in vitro* в ОРИТ весьма велика. Например, по данным крупнейшего на сегодняшний день исследования ARTEMIS Disk, 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 дозозависимой чувствительности – 3%. При изучении выделенных из крови 335 изолятов *Candida* частота резистентности к флуконазолу составила 16%, а дозозависимой чувствительности – 5,6% [21].

В качестве стартовой модели терапии ИК изучали применение каспофунгина или амфотерици-

на В. При неэффективности стартового лечения ИК амфотерицином В анализировали применение каспофунгина или Л-амфотерицина В. При неэффективности стартового лечения ИК каспофунгином анализировали применение Л-амфотерицина В.

Для выявления наиболее значимых показателей был применен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах. Чтобы оценить степень неточности результатов, был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности Настоящие выводы основаны на «определенных предположениях» (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате стратегия лечения ИК амфотерицином В с возможной последующей заменой на каспофунгин была эффективнее и менее затратной, чем стратегия лечения амфотерицином В с возможной заменой на Л-амфотерицин В. Стратегия лечения амфотерицином В с возможной последующей заменой на каспофунгин четко доминировала. Настоящие данные согласуются с данными

К. Bruynesteyn и соавт., у которых были получены аналогичные результаты в Великобритании [23].

При анализе структуры затрат при лечении ИК наиболее затратным было применение противогрибковых средств. Так, при применении каспофунгина в качестве стартовой терапии ИК доля на антимикотик составила до 87%. Более низкие показатели получены при применении амфотерицина В и флуконазола – 46 и 66% соответственно.

Анализ альтернативного сценария, при котором эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и Л-амфотерицином В была равноценной во всех группах, показал, что наименее затратными были стратегии, в которых стартовая терапия проводилась амфотерицином.

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.

Таким образом, 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.

Литература

1. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1455-60.
2. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
3. Pappas P., Kauffman C., Andes D., et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5):503-35.
4. Guery B., Arendrup M., Auzinger G., et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med* 2008.
5. Zaoutis T.E., Argon J., Chu J., et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1232-9.
6. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-ninth edition). USA; 2009.
7. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В. Сура / Под ред. П.А. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2004. - 404 с
8. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. - М.: Общество клинических исследователей, 2000. - 579 с.
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 года N 163.
10. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» (www.pharmindex.ru).
11. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. - М.: Ви Джи Групп, 2008. - 336 с.
12. Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6:9-17.
13. Kujath P., Lerch K., Kochendorfer P., et al. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B/flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection* 1993; 21:376-382.
14. Phillips P., Shafran S., Garber G., et al. : Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 1997; 16 : 337 -45.
15. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2002-9.
16. Rex J., Pappas P., Karchmer A., et al. 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. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1221-8.
17. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A., Kullberg B., et al. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-5.
18. Kullberg B., Sobel J., Ruhnke M., et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366(9495):1435-42.
19. Reboli A., Rotstein C., Pappas P., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472-82.
20. Pappas P., Rotstein C., Betts R., et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-93.

21. Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И. и др. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(4):345-54.
22. Playford E., Eggimann P., Calandra T. Antifungals in the ICU. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21:610-9.
23. Bruynesteyn K., Gant V., McKenzie C., et al. A cost-effectiveness analysis of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for treatment of suspected fungal infections in the UK. *Eur J Haematol.* 2007; 78:532-9.