

А.С. Колбин<sup>1</sup>, М.А. Проскурин<sup>1</sup>, Ю.А. Балыкина<sup>1</sup>, Н.Н. Климко<sup>2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет<sup>2</sup> Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

# Фармакоэкономический анализ применения микафунгина при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей

**Контактная информация:**

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8А, тел.: (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 12.04.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Инвазивный кандидоз — частое осложнение сепсиса у новорожденных, особенно у детей с очень низкой массой тела при рождении. В настоящем исследовании впервые в мире произведена клинико-экономическая экспертиза применения микафунгина при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей. С помощью методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения, с учетом таких показателей, как эффективность терапии и вероятность смертельного исхода в группах сравнения. В исследовании группа новорожденных детей (с первых до 28 дней жизни) получала первичную профилактику азольными противогрибковыми лекарственными средствами (флуконазол). В результате показано, что микафунгин затратнее, но эффективнее и безопаснее по сравнению с амфотерицином В. В то же время дополнительные затраты, связанные с микафунгином, были ниже порога «готовности общества платить», в связи с чем нет ограничений для применения микафунгина у новорожденных. Коэффициент оправданности затрат при использовании микафунгина для лечения инвазивного кандидоза у новорожденных детей также оказался выше по сравнению с амфотерицином В (на 57%).

**Ключевые слова:** инвазивный кандидоз, новорожденные дети, микафунгин, фармакоэкономика.

**Актуальность**

У новорожденных детей, прежде всего, с низкой и очень низкой массой тела при рождении, инвазивный кандидоз (ИК) является одним из частых осложнений генерализованных бактериальных инфекций [1]. ИК чаще всего представлен кандидемией или кандидосепсисом. Распространенность — от 2 до 6%, но может достигать 12 и даже 32% [2]. Факторами риска развития ИК у ново-

рожденных считают гестационный возраст менее 29 нед, массу тела менее 1500 г, использование антибиотиков из групп карбапенемов и гликопептидов, а также колонизацию слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) *Candida spp.* [3]. Основные возбудители ИК: *C. albicans* — от 61 до 75% и *C. parapsilosis* — от 7 до 29%. Реже встречаются *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefir* и *C. quilliermondii* [1–5]. **Летальность**

A.S. Kolbin<sup>1</sup>, M.A. Proskurin<sup>1</sup>, Y.A. Balykina<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>2</sup><sup>1</sup> St. Petersburg State University<sup>2</sup> Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg

## Pharmacoeconomic analysis of micafungin using in the treatment of invasive candidiasis in newborns

Invasive candidiasis is a common cause of neonatal sepsis, especially in children with very low birthweight. This study, for the first time in the world of medical research, shows the results of the clinico-economical expertise of using micafungin to treat invasive candidiasis in newborns. Mathematical modeling methods were applied to calculate the total cost of treatment while considering such factors as the effectiveness of treatment and the possibility of fatal cases in comparison groups. In the research a group of newborns (the first 28 days of life) received primary prevention with azole antifungal drugs (fluconazole). Results showed that micafungin is more expensive but more effective and safer compared with amphotericin B. At the same time, the additional costs associated with micafungin, were below the society's willingness-to-pay threshold, therefore there are no restrictions for micafungin use in newborns. The costs justifiability coefficient for using micafungin in the treatment of invasive candidiasis in newborns was also higher compared with using amphotericin B (by 57%).

**Key words:** invasive candidiasis, newborns, micafungin, pharmacoeconomics.

**при инвазивном кандидозе у недоношенных новорожденных составляет 32–40%** [4, 6]. В последние годы появились новые противогрибковые средства, которые рекомендуют для лечения и профилактики ИК у новорожденных [7]. В то же время на фоне относительно понятных показателей эффективности и безопасности остается совершенно неизученной экономическая составляющая новых противогрибковых препаратов. В связи с этим целью настоящей экспертизы была оценка клинико-экономической целесообразности лечения ИК микафунгином у новорожденных детей по сравнению со стандартными и альтернативными методами лечения.

### Методы

При методологии клинико-экономического анализа использовали отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», установленные в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [8]. Применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) по формуле  $CER = ПЗ/ЭФ$  (прямые затраты при лечении ИК деленные на эффективность лечения ИК). При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим использовали инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs) по формуле

$$ICER = \frac{ПЗ\ 1\ метода - ПЗ\ 2\ метода}{ЭФ\ 1\ метода - ЭФ\ 2\ метода}$$

Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая ИК и/или 1 года сохраненной жизни [9–12]. При проведении вероятностного анализа чувствительности применяли показатель «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитывали как трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения [13]. Ожидаемая стоимость (затраты) лечения была рассчитана по формуле:  $C1 + C2 \times P1 + P2 \times (C3 \times P4 + C4 \times P5)$ , где  $C1$  — стоимость 10-дневной стартовой терапии,  $C2$  — стоимость 14-дневного продолжения терапии стартовым лекарственным средством (ЛС),  $C3$  — стоимость 14-дневного продолжения терапии альтернативным ЛС при неэффективности стартового лечения,  $C4$  — стоимость 14-дневного продолжения терапии другим альтернативным ЛС при неэффективности стартового лечения,  $P1$  — вероятность продолжения лечения стартовым ЛС,  $P2$  — вероятность продолжения лечения альтернативными ЛС при неэффективности стартовой терапии,  $P4$  — вероятность лечения альтернативным ЛС,  $P5$  — вероятность лечения другим альтернативным ЛС. Из вычислительных методов значимости различий применяли показатель NNT (number needed to treat). NNT — число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы предотвратить один случай нежелательного события. Величина, обратная показателю снижения абсолютного риска (CAR), рассчитывается как  $1/CAR$  [14]. Также рассматривали оправданность вложений в различные ЛС — соответствующий показатель рассчитывали как отношение стоимости эффективного лечения пациентов к стоимости неэффективного лечения (в расчете на 100 больных). Чем выше

параметр, тем более оправданными являлись расходы на препарат [15, 16].

### Характеристика затрат и показателей эффективности.

**Стоимость лечения.** Был составлен перечень ПЗ: стоимость пребывания новорожденного ребенка в стационаре; клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИК; затраты на ЛС при лечении ИК; затраты на введения ЛС; затраты на диагностику нежелательных побочных реакций (НПР) после назначения ЛС; затраты на лечение НПР после назначения ЛС. При составлении ПЗ на одно введение ЛС, помимо его цены из расчета мг/кг в сут, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры (при внутривенном введении — в/в) и перевязочный материал. Затраты на приобретение ЛС оценивали на основании базы данных цен на лекарственные средства и парафармацевтику «ФАРМиндекс» [17]. При диагностике ИК в ПЗ учитывали [18] консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога); ультразвуковые исследования почек, печени, селезенки; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей, мочи и пр.; микроскопию мокроты, мочи, отделяемого из дренажей и пр.

**Эффективность лечения.** Для определения ЭФ лечения ИК использовали показатель эффективности, полученный в условиях клинических исследований, в связи с чем провели анализ литературных данных по применению различных ЛС для лечения ИК у новорожденных. Основными показателями эффективности лечения ИК считались [19, 20]: общая частота успеха лечения ИК различными противогрибковыми ЛС с учетом стартового лечения и возможной замены на альтернативное лечение или терапии резистентных форм; летальность от ИК на фоне лечения определенным ЛС в течение 30 сут. Предполагали, что при достижении эффективного лечения ИК терапию продолжают 14 дней после купирования клинических проявлений и получения отрицательного результата посева крови и материала из очагов ИК [18–20].

**Анализ клинических исследований.** Систематический анализ клинических исследований об использовании системных противогрибковых ЛС при лечении ИК в неонатологии проведен при помощи баз данных «Medline» (с 1966 г. по май 2011 г.), General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 г. по май 2011 г.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 г. по май 2011 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на май 2011 г.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994–2011 гг.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *random; control; blind; clinical-trial; placebo; invasive candidiasis; candidemia; treatment of candidiasis; pediatric patients; child; infant; amphotericin B; fluconazole; caspofungin; micafungin; voriconazole.*

**Критерии включения в анализ.** В анализ вошли клинические исследования по лечению ИК системными противогрибковыми ЛС у новорожденных детей.

**Критерии исключения из анализа.** Не принимались во внимание клинические исследования по лечению ИК у взрослых пациентов и детей старше 28 дней жизни. Не анализировали применение местных ЛС. Не включали исследования по профилактике ИК и других инвазивных микозов.

**Анализируемые данные.** Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; возраст пациентов; используемые ЛС; показания к применению; доза в расчете мг/кг в сут; длительность приема; критерии эффективности использования; летальность; выживаемость; частота НПР применяемых ЛС. Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины [21] по классификации категорий надежности доказательств, используемых Форумным комитетом Российской академии медицинских наук и российской системой стандартизации в здравоохранении. В результате определили основные клинические исследования, соответствующие шкале «А» (высококачественный систематический обзор, мета-анализ или большие рандомизированные клинические исследования с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами) (табл. 1).

При построении «модели анализа решений» использовали медиану полученных данных. 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 и дополнительных источников [3, 7, 22–28]. При выборе ЛС для математической модели учитывали также указания о возможных возрастных ограничениях в педиатрии и неонатологии (табл. 2).

**Популяционные данные пациентов.** Популяционные данные пациентов соответствовали следующим критериям: новорожденные до 28 дней жизни; пациенты, получавшие первичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС (флуконазол).

**Описание моделей.** При построении «модели анализа решений» применяли рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [17]. Модель начинали с выбора лечения ИК (рис. 1). Учитывая то, что пациент получал первичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС (флуконазол не рассматривали), средством стартовой терапии ИК были амфотерицин В (0,8 мг/кг в сут в/в) или микафунгин (2 мг/кг в сут в/в). Длительность лечения ИК — 10 дней и далее еще 14 дней после купирования клинических симптомов и получения отрицательного результата микробиологического исследования (посева) крови и материала из очага ИК. При неэффективности стартового лечения ИК (на 10-е сут) или выраженных НПР у пациента назначали альтернативную терапию (другой препарат стартовой терапии) или лечение резистентных форм ИК — ЛКАВ (5 мг/кг в сут в/в). При этом моделировали ситуацию, в которой больной получал то или иное ЛС (см. рис. 1). Процентное распределение между группами сравнения планировали из расчета 50%.

**Источники данных для математического моделирования** (табл. 3 и 4). В оценочной модели определяли стоимость болезни, а также вероятность развития тех или

**Таблица 1.** Соответствующие шкале «А» клинические исследования эффективности и безопасности лекарственных средств при инвазивном кандидозе в неонатологии

Автор	Лекарственное средство	Возраст пациентов, лет	Количество пациентов, n	Частота успеха, %
Driessen M., 1996 [22]	Амфотерицин В Флуконазол	0–1	11	55
			12	67
Lopez Sastre J.B., 2003 [23]	Липосомальный амфотерицин В ЛКАВ	0–1	81	80
			29	82
Mondal R.K., 2004 [24]	Итраконазол Флуконазол	1–6	21	81
			22	82
Queiroz-Telles F., 2008 [25]	Микафунгин Липосомальный амфотерицин В	0–2	48	72,9
			50	76

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3; на рис. 1: ЛКАВ — липидный комплекс амфотерицина В.

**Таблица 2.** Противогрибковые лекарственные средства для лечения инвазивного кандидоза у детей и новорожденных [7, 28, 29]

Противогрибковое средство	Возрастные ограничения	Доза, мг/кг в сут
Амфотерицин В	Разрешен с первых дней жизни	0,8–1,0
ЛКАВ*	Разрешен с первых дней жизни	5
Микафунгин	Разрешен с первых дней жизни	При массе тела ≤ 40 кг — 2–4 При массе тела > 40 кг — 100–200
Флуконазол	Разрешен с первых дней жизни	6–12: в 1–2 нед жизни — каждые 72 ч; в 3–4 нед жизни — каждые 48 ч; с 5-й нед жизни — каждые 24 ч

*Примечание.* \* Здесь и в табл. 3 данные по ЛКАВ приводятся только по оригинальной (торговое название Абелсет), а не воспроизведенной форме (торговое название Амфолип), которую применяют на территории РФ. Это вносит ограничения в результаты настоящего анализа, поскольку прямой перенос данных по ЭФ и НПР между этими лекарствами смоделирован, т.к. исследования по биоэквивалентности не проводились.

Рис. 1. Модель анализа решений

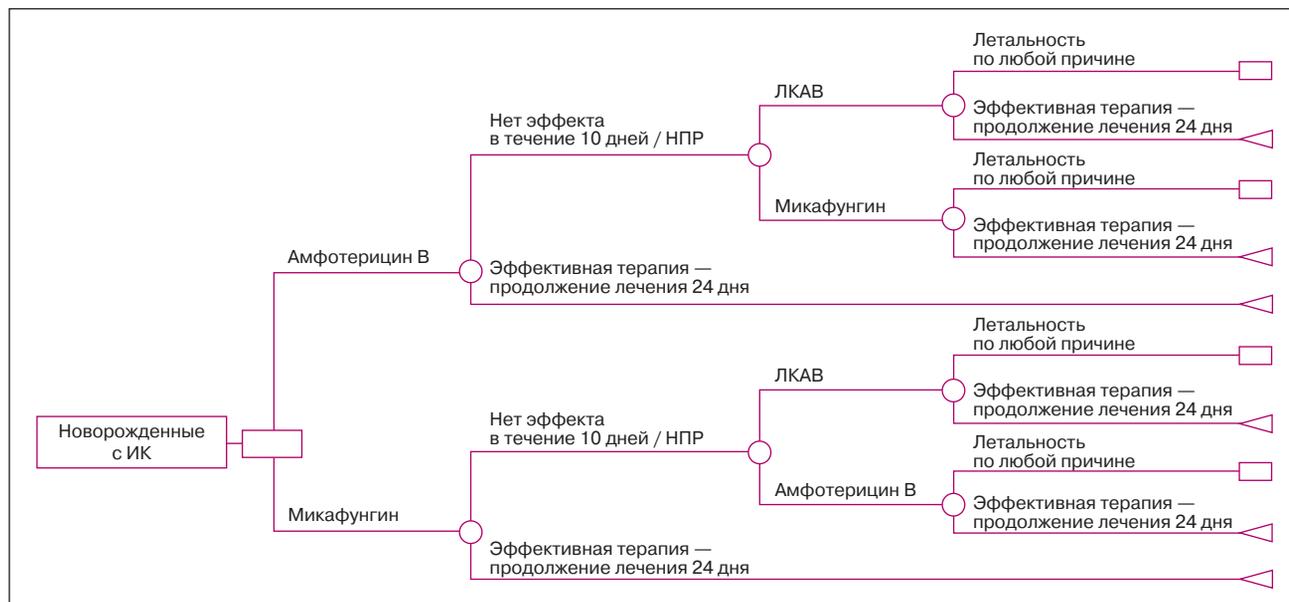


Таблица 3. Показатели и источники данных, используемые для клиничко-экономической оценки лечения ИК у новорожденных детей

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных
<b>Вероятность эффективности стартовой терапии ИК</b>		
Амфотерицин В (в/в)	0,55	22
Микафунгин (в/в)	0,73	25
<b>Вероятность эффективности альтернативной терапии или терапии резистентных форм ИК</b>		
ЛКАВ (в/в)	0,82	22, 31
<b>Стоимость (руб./ день)</b>		
Амфотерицин В в/в (день) <sup>1</sup>	29	17
Микафунгин в/в (день) <sup>2</sup>	1770	17
ЛКАВ в/в (день) <sup>3</sup>	2177	17
<b>Длительность лечения ИК (дни)</b>		
Амфотерицин В (в/в)	24	18–20
Микафунгин (в/в)	24	18–20
ЛКАВ (в/в)	24	18–20
<b>Стоимость центрального венозного катетера/катетера длительного стояния</b>		
	6000	17
<b>Вероятность нежелательных побочных реакций ( НПР)</b>		
Амфотерицин В (в/в)	0,73 инфузионные реакции	
	0,34 нефротоксичность	3, 7, 22–28
ЛКАВ* (в/в)	0,23 инфузионные реакции	3, 7, 22–28
Микафунгин (в/в)	0,038 не требует коррекции	3, 7, 22–28
<b>Вероятность отмены ЛС из-за выраженности НПР</b>		
Амфотерицин В (в/в)	0,1	3, 7, 22–28
ЛКАВ* (в/в)	0,05	3, 7, 22–28
Микафунгин в/в (день)	0	3, 7, 22–28
<b>Диагностика и лечение НПР (руб.)</b>		
Биохимический анализ крови — стоимость 1 процедуры (руб.) / частота за курс		
Амфотерицин В (день)	1000/13	17
Микафунгин в/в (день)	1000/5	17
ЛКАВ (день)	1000/13	17

Таблица 3. Продолжение

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных
<i>Только для ЛКАВ и амфотерицина В — стоимость 1 процедуры (руб.) / частота за курс</i>		
Анальгин 50% 2мл + Димедрол 1% 1 мл	15/13	17
До и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора	30/13	17
Коррекция уровня электролитов	30*	17
Дисконт	5%	8
<b>Порог «готовности общества платить» (руб.)</b>	1 000 000	13

Примечание. \* — на момент проведения настоящего исследования липосомальная форма амфотерицина В не была зарегистрирована на территории РФ, поэтому анализировали только липидный комплекс амфотерицина В;  
<sup>1</sup> Фунгизон, фл. 50 мг — 618 руб.; <sup>2</sup> Микамин, фл. 100 мг — 25 000 руб.; <sup>3</sup> Амфолип, фл. 5мг/мл 10 мл №1 — 6150 руб.

Таблица 4. Лечебно-диагностические процедуры при ИК

Показатель	Значение (диапазон) <sup>1</sup> , руб.	Средняя частота <sup>2</sup>
Койка-день в отделении реанимации и интенсивной терапии	2337	21
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

Примечание. <sup>1</sup> — средние значения показателей в РФ (по данным поисковых систем, в том числе прайс-листа Городской клинической больницы С.П. Боткина); <sup>2</sup> — частота ИК согласно клиническим рекомендациям [3, 7, 22–28].

иных событий в различных моделях: частоту ЭФ лечения ИК или связанную с ИК летальность. Для расчета суточной дозы считали массой тела при рождении для новорожденных с очень низкой массой тела при рождении — 1,0 кг, для новорожденных детей — 3,54 кг [30].

**Анализ**

**Основной сценарий.** Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения ИК. Если менее дорогостоящая стратегия была более эффективной, то ее считали «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была более эффективной, то определяли ICER. 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.

**Односторонний анализ чувствительности.** Многократные односторонние исследования чувствительности проводили для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС, летальность и затраты, с помощью изменения параметров по одному от 75 до 125% их ценностей от результата, полученного при вычислении рентабельности. Генератор случайных чисел использовали для получения значений параметров из каждого распределения, затем значения

пропускали через модель и таким образом получали оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения, которые применяли для получения коэффициентов эффективности затрат.

**Вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло** использовали для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности лечения и затрат, связанных с ИК. Для проведения анализа Монте-Карло неточность в ключевых параметрах модели была охарактеризована распределением вероятностей вокруг каждой из средних величин названных параметров. К таким параметрам в данном случае относили: вероятность эффективности стартовой терапии (в зависимости от метода лечения), а также затраты на ЛС при лечении ИК. Величины вероятности были получены в результате бета-распределения. Затраты на ЛС при лечении ИК получали в ходе гамма-распределения, при этом параметры оценивали субъективно. Считали, что средняя величина связанных с ИК затрат на ЛС равна величине параметра основного сценария, за величину дисперсии принимали 30%. Анализы чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как эффективность лечения ИК, летальность в связи с развитием ИК, а также затраты на ЛС при лечении ИК. В модель подставляли полученные путем псевдослучайного генерирования (с использова-

нием описанных выше математических распределений) переменные параметры. Данную процедуру повторяли 1000 раз, результаты представляли графически. Полученные данные по общей эффективности и затратам на ЛС использовали для построения сравнительных кривых «готовности платить». Данные кривые представляют изменение фармакоэкономической привлекательности сравниваемых ЛС при различном пороге «готовности общества платить», т.е. сумме, которую общество готово потратить на достижение определенного терапевтического эффекта.

## Результаты

**Основной сценарий.** На рис. 2 отражена предполагаемая стоимость лечения ИК по каждой стратегии из расчета на одного пациента (с учетом вероятной эффективности терапии).

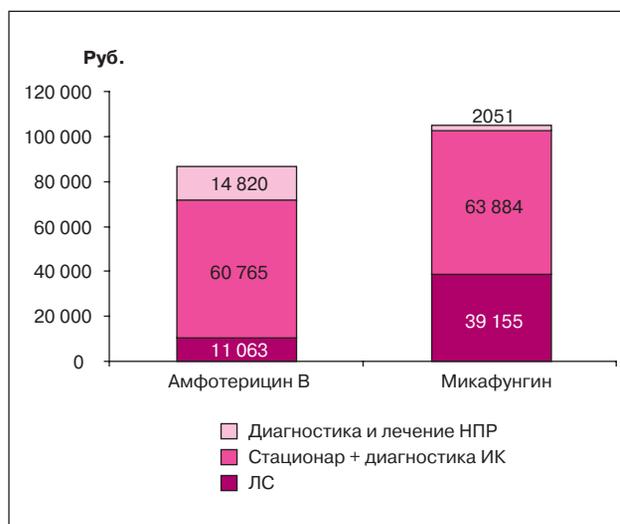
Как видно из представленных на рис. 2 данных, суммарные ПЗ в случае стартового лечения ИК микафунгином были оценены как наиболее высокие (105 089 руб.) по сравнению с амфотерицином В (86 647 руб.). Прирост затрат — 18 442 руб. Во всех вариантах стартового лечения ИК большую часть от общих ПЗ составили затраты на стационар и диагностику ИК (от 61 до 70%). Расходы на ЛС составляют 13% при стратегии с амфотерицином В и 37% — при стратегии с микафунгином. При этом следует отметить, что в структуре ПЗ при стартовом лечении ИК микафунгином значительно меньшую долю по сравнению с амфотерицином В занимали расходы на диагностику и лечение НПР — 2 и 17%, соответственно. На рис. 3 отображены результаты по эффективности лечения ИК в группах сравнения.

С точки зрения эффективности лечения ИК (см. рис. 3), стратегия применения микафунгина была предпочтительней. При использовании микафунгина показатели эффективности стартовой терапии и общей частоты успеха при лечении ИК были выше, а летальность — ниже, чем при терапии амфотерицином В. Для сравнения различных стратегий при лечении ИК были рассчитаны коэффициенты CER и ICER (рис. 4, табл. 5).

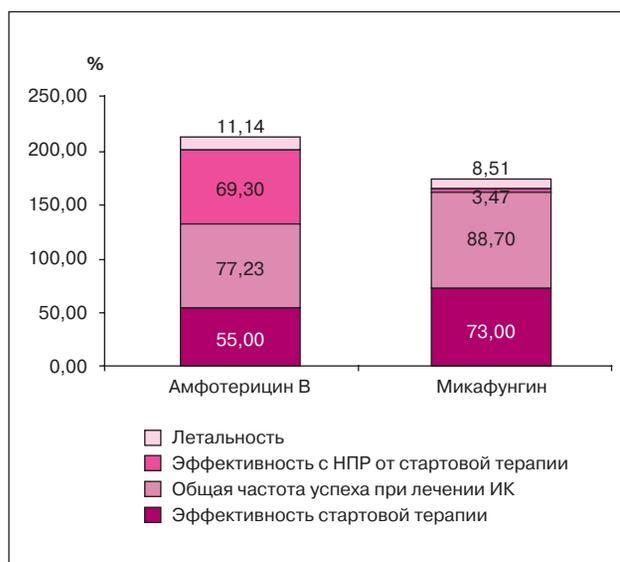
Коэффициент CER (см. рис. 4) при лечении ИК микафунгином был выше. Стратегия применения микафунгина была более эффективной и затратной. Также следует отметить, что вероятность возникновения НПР при применении стратегии микафунгина — 0,04, что значительно ниже, чем при использовании амфотерицина В. В табл. 5 представлен коэффициент ICER для стартовой терапии микафунгином. Коэффициент ICER показывает сумму затрат на 1 дополнительную эффективность — общую частоту успеха от лечения ИК.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, стратегия применения микафунгина была более эффективной и затратной. Микафунгин был дороже на 18 442 руб. При этом прирост эффективности составил 0,115 (или 12%) в пользу микафунгина. Затраты на одну дополнительную эффективность (чтобы из 100 человек дополнительно получить одного успешно пролеченного больного, нужно затратить такую сумму) были равны 160 365 руб. Дополнительно был проведен расчет целесообразности применения различных стратегий лечения ИК с помощью показателя NNT. Результаты представлены в табл. 6.

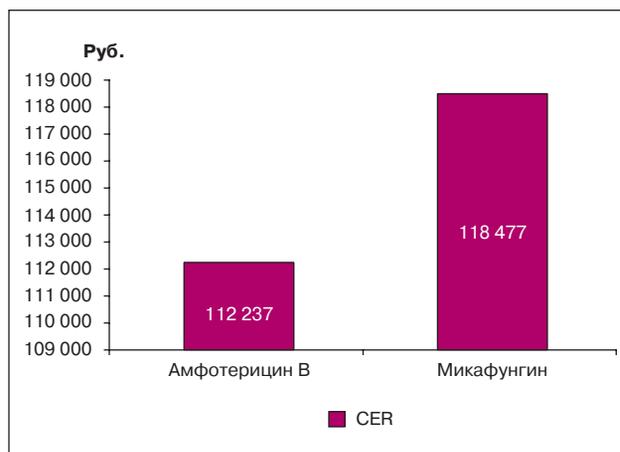
**Рис. 2.** Структура затрат при лечении ИК в расчете на одного новорожденного младше 28 дней (в рублях РФ)



**Рис. 3.** Эффективность различных стратегий лечения ИК у новорожденных, %



**Рис. 4.** Коэффициенты CER при лечении ИК у новорожденных



Примечание. Здесь и в табл. 6, 7: CER — анализ эффективности затрат.

**Таблица 5.** Коэффициент ICER при лечении ИК у новорожденных

	Прямые затраты (руб.)	Прирост затрат	Вероятность эффективного лечения	Прирост эффективности	ICER
Амфотерицин В	86 647	–	0,772	–	–
Микафунгин	105 089	18 442	0,887	0,115	160 365

Примечание. Здесь и в табл. 8, 9: ICER — инкрементальный анализ.

**Таблица 6.** Расчет целесообразности применения микафунгина или амфотерицина В для лечения ИК с помощью показателя NNT

Параметр	Амфотерицин В	Микафунгин
Прямые затраты на лечение (руб./пациент)	86 647	105 089
Общая эффективность лечения (%)	77,20	88,70
CER по общей эффективности (руб.)	112 237	118 478 (+6241 по сравнению с амфотерицином В)
NNT по общей эффективности	8,70	1
Коэффициент оправданности затрат (%)	3,39	7,85 (+57% по сравнению с амфотерицином В)

Примечание. NNT — число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы предотвратить один случай нежелательного события.

**Таблица 7.** Односторонний анализ чувствительности при изменении показателя эффективности стартовой терапии ИК у новорожденных

Параметр	Отклонение эффективности	-5%	5%	ICER микафунгин		
	Основной сценарий	Отклонение в меньшую сторону	Отклонение в большую сторону	ICER в меньшую сторону (руб./доп. 1 эффективность)	ICER в большую сторону (руб./доп. 1 эффективность)	Отклонение ICER
Амфотерицин В	0,55	0,52	0,58	163 117	157 790	-5327
Микафунгин	0,73	0,69	0,77	160 430	160 293	-137

**Таблица 8.** Односторонний анализ чувствительности при изменении параметра стоимости

Параметр	Отклонение стоимости:	-25%	25%	ICER микафунгин		
	Основной сценарий	Отклонение в меньшую сторону	Отклонение в большую сторону	ICER в меньшую сторону (руб./доп. 1 эффективность)	ICER в большую сторону (руб./доп. 1 эффективность)	Отклонение ICER
Амфотерицин В	29	22	36	161 313	159 417	-1896
Микафунгин	1770	1328	2213	92 296	228 426	136 130

Показатель «стоимость–эффективность» был выше у микафунгина (см. табл. 6), что подтверждает большие затраты для получения 1% эффективности в сравнении с амфотерицином В. При этом эффективность микафунгина была также выше. Исходя из показателя NNT, на 100 пациентов возможно получить 11,5 дополнительно вылеченных пациентов по сравнению с амфотерицином В. Коэффициент оправданности затрат для микафунгина (в расчете на 100 больных) составил 7,85, а для амфотерицина В — 3,39 (на 57% меньше), что свидетельствует о большей оправданности вложений в микафунгин, чем в амфотерицин В.

**Альтернативный сценарий.** Был рассмотрен случай, когда эффективность стартового лечения была равноценна

во всех группах сравнения — 55% (по амфотерицину В). При одинаковой эффективности стартового лечения стратегия с применением микафунгина была более эффективной и затратной по сравнению с амфотерицином В.

#### Односторонний анализ чувствительности

Проведено многократное одностороннее исследование чувствительности, в котором изменялись такие параметры, как эффективность ЛС и затраты. Результаты анализа чувствительности представлены в табл. 7, 8.

Односторонний анализ чувствительности таких показателей, как стартовая эффективность лечения ИК и стоимость ЛС, показал, что эффективность затрат была более чувствительна к изменению стоимости ЛС (см. табл. 7, 8).

Односторонний анализ также показал, что полученные в ходе основного сценария результаты и выводы сохраняются при отклонении указанных параметров.

### Вероятностный анализ чувствительности

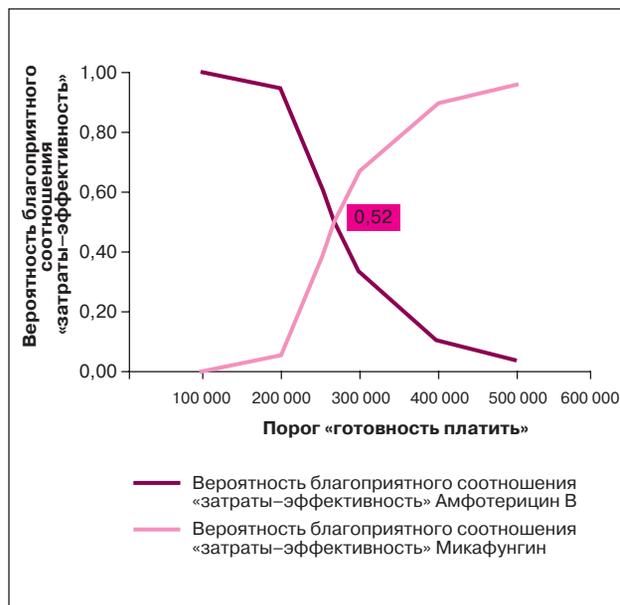
Анализ чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как вероятность эффективности стартовой терапии при лечении ИК, а также затраты на ЛС при лечении ИК. На рис. 5 отображены кривые приемлемости эффективности затрат, которые демонстрируют вероятность того, что микафунгин фармакоэкономически целесообразен по сравнению с амфотерицином В при изменении значений порогового уровня фармакоэкономической целесообразности («готовности общества платить»).

Из представленных на рис. 5 данных можно сделать вывод, что с возрастанием уровня порога «готовности общества платить», вероятность целесообразности применения стратегии с амфотерицином В снижается, в то время как у стратегии применения микафунгина, наоборот, возрастает. Несмотря на большую стоимость, применение микафунгина целесообразнее использования амфотерицина В, начиная с определенного уровня порога «готовности общества платить» (270 000 руб.), поскольку стратегия с микафунгином более эффективна. Вероятностный анализ подтверждает выводы, полученные по результатам основного и альтернативного сценария.

### Обсуждение полученных данных

В настоящем исследовании впервые в мире была произведена клиничко-экономическая экспертиза применения микафунгина (Микамина) при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей. При помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая оплату лечения ИК, с учетом таких показателей, как эффективность терапии ИК и вероятность связанной с ИК смерти (атрибутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) в каждой группе лечения. Для выявления наиболее значимых показателей был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах. Чтобы оценить степень неточности результатов, был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности. Использовали также вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности лечения и связанных с ИК затрат. После проведенного систематического анализа литературы, была предложена группа пациентов, а в дальнейшем и модель исследования. Следует отметить, что модели соответствуют современным Российским национальным рекомендациям по лечению микозов и результатам многоцентровых исследований чувствительности *Candida spp. in vitro*. В результате настоящего фармакоэкономического анализа выявлено, что суммарные ПЗ при применении стратегии микафунгином и Амфотерицином В были оценены как 105 089 и 86 647 руб., соответственно. Анализ структуры ПЗ в расчете на одного новорожденного в возрасте с первых дней жизни до 28 дней жизни показал, что наибольшая часть затрат приходилась на стацио-

Рис. 5. Сравнительные кривые «готовности общества платить» для стратегий стартовой терапии амфотерицином В и микафунгином



нар и диагностику ИК — от 61 до 70%. С точки зрения эффективности лечения ИК, стратегия применения микафунгина была наиболее предпочтительной. Показатели стартовой эффективности лечения ИК и общей частоты успеха при лечении ИК у стратегии микафунгина самые высокие, а атрибутивная летальность значительно ниже, чем у амфотерицина В. Вероятность возникновения НПР при стратегии применения микафунгина ниже, чем при стратегии применения амфотерицина В. При анализе эффективности затрат стратегия применения микафунгина была более эффективной и затратной, при этом по сравнению с амфотерицином В затраты на одну дополнительную эффективность были равны 160 365 руб.

В настоящем анализе дополнительно был проведен расчет целесообразности применения различных стратегий лечения ИК через показатель NNT. При сравнении стратегии лечения микафунгином в сравнении с амфотерицином В применение первого дает дополнительно вылеченных 12 пациентов на 100 человек. Коэффициент оправданности затрат для микафунгина (в расчете на 100 больных) составил 7,85, а для амфотерицина В — 3,39 (на 57% меньше), что свидетельствовало о большей оправданности вложений в микафунгин, чем в амфотерицин В. Односторонний анализ чувствительности для первой модели показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению стоимости ЛС. Вероятностный анализ чувствительности, составленный на основании 1000-кратного моделирования, для каждого из рассматриваемых ЛС подтвердил результаты, полученные в основном и альтернативном сценариях. Современный порог «готовности общества платить», принятый в России (несколько выше 1 млн руб.), позволяет применять микафунгин для лечения ИК у новорожденных детей.

### Выводы

При лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей с первых дней до 28 дней жизни, получавших пер-

вичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС (флуконазол), выявлено:

- что показатели стартовой эффективности лечения ИК и общей частоты успеха при лечении ИК у стратегии микафунгина (Микамин) самые высокие, а атрибутивная летальность значительно ниже, чем у амфотерицина В;
- микафунгин эффективнее и затратнее по сравнению с амфотерицином В: затраты на одну дополнитель-

ную эффективность равны 160365 рублей, что ниже порога «готовности общества платить»;

- коэффициент оправданности затрат при использовании микафунгина для лечения инвазивного кандидоза у данной категории пациентов выше по сравнению с амфотерицином В на 57%;
- вероятность возникновения НПР при стратегии применения микафунгина ниже, чем при стратегии применения амфотерицина В.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни. — М.: Печатный город, 2004. — 63 с.
2. Kaufman D., Fairchild K. D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2004; 17 (3): 638–680.
3. Groll A. H., Walsh T. J. Fungal infections in the pediatric patient. In: E. J. Anaissie et al. ed. *Clinical mycology*. — New York: Churchill Livingstone, 2003. — P. 417–442.
4. Stoll B. J., Hansen N., Fanaroff L. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics*. — 2002; 110: 285–291.
5. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами. Автореф. ... дис. докт. мед. наук. — СПб.: МАПО, 1998. — 44 с.
6. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 640 с.
7. Gilbert D. N., Moellering R. C., Epiopoulos G. M., Sande M. A. *The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition)*. — USA, 2011.
8. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001–2002. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 163 от 27 мая 2002 года.
9. Авксентьев М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / под ред. П.А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
10. Белоусов Ю.Б. и др. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
11. Walley T., Hauxoh A., Boland A. *Pharmacoeconomics* // Elsevier Health Sciences, 2004.
12. Gold M. R., Siegel J. E., Russell L. B., Weinstein M. C. *Cost-effectiveness in health and medicine*. — New York: Oxford University Press, 1996.
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // *Фармакоэкономика*. — 2011; 4 (1): 7–12.
14. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
15. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология: практика приемлемых решений / под ред. В.Б. Герасимова, А.Л. Хохлова, О.И. Карлова. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
16. Колбин А.С., Павлыш А.В., Лившиц М.С. и соавт. Клинико-экономическая экспертиза доцетаксела при второй линии химиотерапии метастатического рака молочной железы // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2010; 19 (5): 84–88.
17. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс», 2011. URL: <http://www.pharmindex.ru>
18. Клишко Н.Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские национальные рекомендации. — Москва, 2010. — 92 с.
19. Pappas P., Rex J., Sobel J. et al. Guidelines for treatment of candidiasis // *Clin. Infect. Dis.* — 2004; 38: 161–189.
20. 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): 503–535.
21. Evidence-based medicing working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine // *JAMA*. — 1992; 258: 2420–2425.
22. Driessen M., Ellis B. J., Cooper P. A. et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial // *Ped. Inf. Dis. J.* — 1996; 15: 1107–1112.
23. Lopez Sastre J. B., Coto Cotallo G. D. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases // *Am. J. Perinatol.* — 2003; 20 (3): 153–163.
24. Mondal R. K., Singhi S. C., Chakrabarti A. et al. Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study // *Pediatr. Crit. Care. Med.* — 2004; 5 (6): 561–565.
25. Queiroz-Telles F., Berezin E., Leverger G. et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2008; 27 (9): 820–826.
26. Колбин А.С., Клишко Н.Н. Применение системных противогрибковых средств у детей: Методические рекомендации. — Москва, 2007. 11-07-CAN-2006-011-В.
27. Колбин А.С., Шабалов Н.П. Безопасность антимикотиков в педиатрии // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. — 2005; 2 (3): 56–62.
28. Committee on infectious diseases american academy of pediatrics. Red Book: 2006 Report. — Elk grove village. IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
29. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: WHO model formulary for children 2010. Based on the second model list of essential medicines for children 2009. ISBN 9789241599320.
30. Юрьев В.В., Симоходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Изд. 2-е, перераб. и доп. — Издательский дом: «Питер», 2003. — 260 с.
31. Walsh T. J., Seibel N. L., Arndt C. et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999; 18 (8): 702–708.