

Сравнительный клинико-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома

И.С. Крысанов^{1,2}, Н.Н. Климко³, В.Ю. Ермакова^{2,4}, В.С. Крысанова^{2,4,5}

¹Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

²Научно-исследовательский институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики; Россия, 141008 Московская обл., Мытищи, Новомытищинский проспект, 21/6;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де Куба, 1/28;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ГБУ г. Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 121096 Москва, ул. Минская, 12, корп. 2

Контакты: Иван Сергеевич Крысанов kryanov-ivan@mail.ru

Цель исследования — сравнительный клинико-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики инвазивных микозов (ИМ) у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома в условиях системы здравоохранения России.

Материалы и методы. Была построена модель, учитывающая применение различных лекарственных препаратов: позаконазола, вориконазола, флуконазола. Оценку затрат на профилактику ИМ проводили с учетом прямых медицинских затрат на профилактику ИМ, терапию развившегося ИМ, пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине развившегося ИМ. Выполнены анализы «затраты—эффективность» и «влияние на бюджет».

Результаты. Проанализированные данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения позаконазола для профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома.

При анализе затрат на лекарственные препараты выявлены наименьшие общие затраты для профилактики ИМ с применением позаконазола — 185 745,49 руб., тогда как для флуконазола они составили 275 360,26 руб., для вориконазола — 299 792,76 руб. При этом в структуре общих затрат для позаконазола и вориконазола преобладали затраты на профилактику ИМ — 155 017,17 и 156 393,92 руб. соответственно, а для флуконазола — затраты на терапию развившихся ИМ (168 390,45 руб.), что объясняется значительно большей частотой развития ИМ при использовании флуконазола по сравнению с позаконазолом и вориконазолом. Также при применении позаконазола соотношение по показателям «затраты—эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента (191 490,20 и 34 980,32 руб. соответственно) было наилучшим. Поскольку использование позаконазола показало наименьшие затраты и лучшую эффективность, инкрементальный показатель «затраты—эффективность» (ICER) не рассчитывался.

Таким образом, применение позаконазола для профилактики ИМ у пациентов с острым миелоидным лейкозом позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 114 047,27 руб. по сравнению с вориконазолом и на 89 614,76 руб. по сравнению с флуконазолом. Анализ чувствительности для результатов анализа «затраты—эффективность» продемонстрировал устойчивость модели профилактики ИМ у пациентов с острым миелоидным лейкозом к изменению исходной цены на позаконазол в сторону увеличения до +61 %.

Наибольшей чувствительностью модель обладает к частоте развития ИМ при неудачной профилактике.

Результаты анализа «влияние на бюджет» профилактики ИМ у пациентов с острым миелоидным лейкозом в возрасте старше 13 лет в России свидетельствуют о том, что увеличение доли позаконазола с 25 до 50 % при снижении доли вориконазола с 25 до 15 % и доли флуконазола с 50 до 35 % в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 48,1 млн руб.

При анализе чувствительности выявлено наибольшее влияние на результаты показателя «влияние на бюджет» изменений числа пациентов и увеличения доли позаконазола в закупках. Менее чувствительны результаты были к увеличению доли вориконазола и флуконазола.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что применение позаконазола для профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома является клинически эффективным и экономически оправданным в рамках системы государственного льготного лекарственного обеспечения в России.

Ключевые слова: позаконазол, инвазивный микоз, анализ «затраты—эффективность», анализ «влияние на бюджет»

Для цитирования: Крысанов И. С., Клишко Н. Н., Ермакова В. Ю., Крысанова В. С. Сравнительный клинико-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома. Онкогематология 2019;14(1):49–59.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-49-59

Comparative clinical and economic analysis of posaconazole (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome

I.S. Krysanov^{1,2}, N.N. Klimko³, V.Yu. Ermakova^{2,4}, V.S. Krysanova^{2,4,5}

¹Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production;

11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

²Research Center for Clinical and Economic Evaluation and Pharmacoeconomics;

21/6 Novomytishchinskiy Prospekt, Mytishchi, Moscow Region 141008, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;

1/28 Sant'yago-de-Kuba St., Saint-Petersburg 194291 Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia;

Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵Scientific and Practical Center for Clinical Research and Health Technology Assessment of Moscow Health Department;

Build. 2, 12 Minskaya St., Moscow 121096 Russia

Objective: a comparative clinical and economic analysis of posaconazole (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in Russia.

Materials and methods. A model was constructed that takes into account the use of various medications: posaconazole, voriconazole and fluconazole. Cost estimation for IM prevention was carried out considering the direct medical costs of IM prevention, IM therapy, hospital stay, therapeutic and diagnostic procedures and monitoring in case of IM. "Cost–effectiveness" and "budget impact" analyses were performed.

Results. Based on literature data, high efficacy and safety of posaconazole for IM prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome was shown.

Cost analysis of drugs showed the lowest total costs for IM prevention with posaconazole – 185,745.49 rubles, followed by fluconazole – 275,360.26 rubles, and voriconazole – 299,792.76 rubles. At the same time, in the structure of total costs, for posaconazole and voriconazole, the cost of IM prevention prevailed – 155,017.17 rubles and 156,393.92 rubles, respectively, whereas for fluconazole – the costs of IM treatment – 168,390.45 rubles. This is due to the significantly higher incidence of IM cases in fluconazole group compared with posaconazole and voriconazole.

The use of posaconazole also showed the best ratio of cost–effectiveness for one prevented case of infection and for one extended year of the patient's life (191,490.20 rubles and 34,980.32, respectively). Due to lowest costs and best efficiency of posaconazole, the incremental cost–effectiveness ratio (ICER) was not calculated.

Thus, the use of posaconazole for IM prevention in acute myeloid leukemia patients can reduce the overall cost per patient by 114,047.27 rubles compared with voriconazole and by 89,614.76 rubles compared with fluconazole.

The sensitivity analysis for cost–effectiveness results demonstrated the stability of IM prevention model in acute myeloid leukemia patients to changes in the initial posaconazole price upwards to +61 %.

The model has the highest sensitivity to IM incidence with unsuccessful prevention.

"Budget impact" analysis of IM prevention in acute myeloid leukemia patients older than 13 years in Russia showed that an increase in the posaconazole proportion from 25 to 50 % with a decrease of voriconazole proportion from 25 to 15 % and fluconazole proportion from 50 to 35 % in government procurement will reduce budget costs by 48.1 million rubles.

The sensitivity analysis for "budget impact" results showed the greatest sensitivity to changes in the patient number and to increase of posaconazole proportion in procurement. Results were less sensitive to an increase of voriconazole and fluconazole proportion.

Conclusion. The results of the study showed that the use of posaconazole for the prevention of invasive mycoses in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome is clinically effective and economically justified within the system of state preferential drug provision in the Russia.

Key words: posaconazole, invasive mycosis, "cost–effectiveness" analysis, "budget impact" analysis

For citation: Krysanov I.S., Klimko N.N., Ermakova V.Yu., Krysanova V.S. Comparative clinical and economic analysis of posaconazole (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(1):49–59.

Введение

За последние десятилетия значительно увеличилась распространенность инвазивных микозов (ИМ) у различных категорий иммунокомпрометированных

больных [1]. Эта возрастающая популяция включает гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие проведения химиотерапии [2]. Так, распространенность ИМ у онкогематологических

пациентов составляет 25 % [3], при этом при жизни выявлено только 46 % (16–60 %) ИМ.

Наиболее распространенные возбудители ИМ у онкогематологических пациентов – *Aspergillus* (55,5 %) и *Candida* (28,5 %) spp. [3].

По данным экспертов организации LIFE, заболеваемость инвазивным аспергиллезом в России составляет 2,27 случая на 100 тыс. госпитализированных пациентов [4]. Сходные данные по распространенности инвазивного аспергиллеза были получены в европейских странах (в Греции – 3,27 и в Венгрии – 1,54 случая на 100 тыс. населения), а также в Ираке (2,62 случая на 100 тыс. населения) [4] и США (3,02–3,8 случая на 100 тыс. населения) [5]. По данным нескольких исследований, летальность в течение первых 12 нед от начала антимикотической терапии колеблется от 30 до 40 % [6, 7].

Согласно рекомендациям Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America) [8] пациентам из группы высокого риска развития ИМ показано проведение первичной антифунгальной профилактики. К группе высокого риска возникновения кандидозной инфекции относят лиц, проходящих курсы агрессивной химиотерапии индукции ремиссии в целях лечения острого лейкоза (уровень доказательности AI). Для профилактики ИМ у этих пациентов можно использовать любой из перечисленных препаратов: флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, микафунгин или каспофунгин.

Первичная профилактика инвазивного аспергиллеза показана лицам старше 13 лет с нейтропенией на фоне высокодозной химиотерапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или миелодиспластического синдрома (МДС) (уровень доказательности BI) в случае, если ожидаемый период нейтропении составляет более 2 нед (уровень доказательности CII). В качестве препарата выбора у пациентов с ОМЛ/МДС рекомендован позаконазол (уровень доказательности наивысший – AI).

Для профилактики инвазивных грибковых инфекций позаконазол назначают в дозе 600 мг/сут (по 200 мг 3 раза в сутки) [9]. Продолжительность приема препарата зависит от длительности нейтропении.

Цель исследования – сравнительный клинико-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения ОМЛ или МДС в условиях системы здравоохранения России.

Материалы и методы

В доступных источниках (электронные базы данных Кокрановской библиотеки и MedLine) был проведен поиск работ по эффективности и безопасности использования позаконазола у пациентов с ОМЛ и МДС.

Источники данных:

- Кокрановская библиотека – регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Issue 2 of 12, February 2018)(www.thecochranelibrary.com);
- электронная база данных MedLine (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Ключевые слова первоначального поиска: (“posaconazole”[Supplementary Concept] OR “posaconazole”[All Fields]) AND (“prevention and control”[Subheading] OR (“prevention”[All Fields] AND “control”[All Fields]) OR “prevention and control”[All Fields] OR “prophylaxis”[All Fields]) AND (“invasive fungal infections”[MeSH Terms] OR (“invasive”[All Fields] AND “fungal”[All Fields] AND “infections”[All Fields]) OR “invasive fungal infections”[All Fields] OR (“invasive”[All Fields] AND “fungal”[All Fields] AND “infection”[All Fields]) OR “invasive fungal infection”[All Fields]).

Для поискового запроса в базе данных MedLine было найдено 296 публикации, в Кокрановской библиотеке – 278. Всего было найдено 574 ссылки. Дата выполнения поиска в источниках – 15 марта 2018 г.

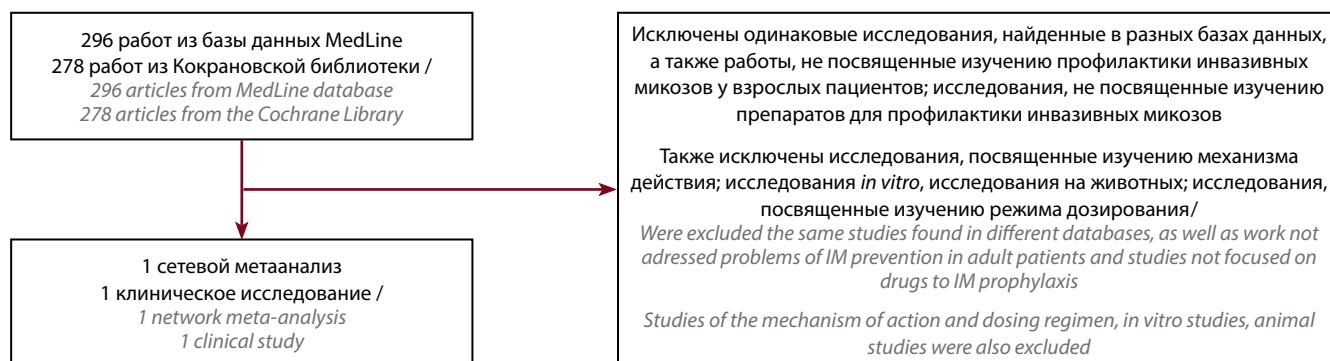
Дальнейший отбор работ происходил:

- по типам публикаций, отражающих степени доказательности отобранных работ: предпочтение отдавалось метаанализам, рандомизированным клиническим испытаниям, затем клиническим исследованиям без рандомизации;
- по содержанию: из анализа исключались исследования *in vitro*; исследования на животных; исследования, посвященные изучению режима дозирования; исследования, не посвященные изучению проблеме профилактики ИМ. Включались исследования, посвященные изучению применения позаконазола у пациентов с ОМЛ и МДС. Общая последовательность отбора публикаций научных исследований для последующего анализа отражена на рисунке.

Для дальнейшего анализа были отобраны сетевой метаанализ Y.J. Zhao и соавт. [10] и клиническое исследование M.R. Ananda-Rajah и соавт. [11], в которых анализировались эффективность и безопасность применения различных лекарственных препаратов (ЛП) для профилактики ИМ.

Выбор метода фармакоэкономического анализа.

Исходя из гипотезы исследования, анализ проводили клинико-экономическим методом – «затраты–эффективность». Данный метод подразумевает соотношение затрат с полученными результатами и сравнение 2 и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. При этом результаты представляются в виде «натуральных» показателей клинической эффективности или числа лет сохраненной жизни, иных значимых для конкретной патологии объективных критериев [12]. В случае профилактики ИМ таким показателем будут доля



Методика отбора исследований для поискового запроса
Methods of research selection for search query

пациентов с предотвращенным ИМ и количество про-
дленных лет жизни.

При проведении анализа для каждой медицинской
технологии рассчитывали показатель соотношения
«затраты—эффективность» по формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER (cost—effectiveness ratio) — соотношение «за-
траты—эффективность» (показывает затраты, при-
ходящиеся на единицу эффективности); DC (direct
costs) — прямые затраты; Ef (effectiveness) — эффек-
тивность применения медицинской технологии.

Оценку количества продленных лет жизни прово-
дили по сетевому метаанализу Y.J. Zhao и соавт. [10],
в котором была построена модель Маркова. Она явля-
ется одним из самых распространенных методов мо-
делирования в фармакоэкономике и представляет
собой математическую модель, которая строится из со-
стояний и вероятностей перехода из одного состояния
в другое в течение данного временного интервала и опре-
деляет особенности течения и исходов заболеваний,
используя клинические данные пациента [13].

Для проведения клинко-экономического анали-
за была построена модель профилактики ИМ у паци-
ентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения
ОМЛ или МДС, учитывающая применение различных ЛП:

- позаконазола;
- вориконазола;
- флуконазола.

Моделирование проводили из расчета на 1 пациен-
та. Временной горизонт моделирования составил 10 лет.

Выбор ЛП осуществляли с учетом зарегистриро-
ванных показаний и наличия в существующих клини-
ческих рекомендациях.

**Методика расчета затрат на ведение пациентов
с ИМ.** Настоящий клинко-экономический анализ
выполняли с позиции «государственной системы здра-
воохранения России. Федеральный уровень». В связи
с этим в анализе оценивали только прямые медицин-
ские затраты, оплачиваемые за счет бюджетных средств
и/или средств системы обязательного медицинского

страхования. При этом не учитывали затраты из лич-
ных средств пациентов, других отраслей экономики,
кроме здравоохранения, косвенные затраты.

В исследовании учитывали прямые медицинские
затраты:

- на профилактику ИМ;
- терапию развившегося ИМ;
- пребывание в стационаре, лечебно-диагностиче-
ские процедуры и мониторинг состояния по при-
чине развившегося ИМ.

Методика расчета затрат на профилактику ИМ.

Данные о частоте и длительности использования раз-
личных противогрибковых препаратов, частоте и ви-
дах оперативных вмешательств были получены из
исследования рутинной клинической практики веде-
ния пациентов с ИМ в России. Дозы, кратность и путь
введения ЛП для лечения ИМ соответствуют таковым,
указанным в рекомендациях [9].

Таблица 1. Расчет затрат на профилактику инвазивных микозов с при-
менением позаконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 1. Cost calculation for invasive mycosis prevention with
posaconazole in acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Значение Value
Цена за 1 флакон, руб. Price for 1 vial, rubles	51 672,39
Количество препарата, мг/сут Dose per day, mg	600
Длительность курса, сут Therapy duration, days	21
Количество препарата, мг на курс Course dose, mg	12 600
Количество действующего вещества в 1 флаконе, мг Amount of active ingredient in one vial, mg	4200
Количество полных флаконов на курс Number of vials per course	3
Курсовая стоимость, руб. The cost of treatment course, rubles	155 017,17

Ежедневная стоимость введения флуконазола рассчитана как цена введения 400 мг препарата 1 раз в сутки, вориконазола — 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем 4 мг/кг 2 раза в сутки, позаконазола — 200 мг 3 раза в сутки [9]. Для расчета общих затрат на антимикотики среднюю продолжительность профилактики (в днях) умножали на ежедневную стоимость того или иного препарата.

Стоимость терапии рассчитывали с учетом медианы стоимости 1 мг действующего вещества и средней дозы на 1 введение, согласно действующей инструкции по медицинскому применению. Также учитывали налог на добавленную стоимость для ЛП, который в России составляет 10 % (льготное налогообложение), и среднюю по России предельную оптовую надбавку (11,845 %). Расчет затрат на ЛП представлен в табл. 1–3. Цена на позаконазол была предоставлена производителем как возможная цена при его вхождении в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) (42 000 руб., 51 672,39 руб. с учетом 10 % налога на добавленную стоимость и 11,845 % средней оптовой надбавки по России).

Методика расчета затрат на терапию развившегося ИМ, пребывание в стационаре и диагностику ИМ. В построенной фармакоэкономической модели в случае неэффективной профилактики ИМ всем пациентам назначали противогрибковую терапию, некоторым больным также было проведено хирургическое лечение.

Для стартовой терапии 83 % пациентов был назначен вориконазол внутривенно в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-е сутки, затем — в дозе 4 мг/кг каждые 12 ч до 7 сут, далее — перорально по 200 мг 2 раза в сутки в течение еще 103,7 сут. У 7 % больных применяли итраконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки перорально, средняя длительность лечения — 31,0 сут. У 6 % пациентов применяли каспофунгин, нагрузочная доза составляла 70 мг/кг, далее препарат использовали в дозе 50 мг/сут внутривенно, средняя длительность лечения — 12,25 сут. У 5 % больных применяли амфотерицин В дезоксихолат внутривенно в дозе 1 мг/кг, средняя продолжительность лечения — 14,0 сут. В 3 % случаев в качестве препарата для стартового лечения ИМ был выбран липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг в сутки внутривенно, средняя длительность проводимой терапии — 5,0 сут. Позаконазол применяли для стартового лечения ИМ также в 3 % случаев, доза составляла 200 мг 3 раза в сутки перорально, этот препарат использовали в среднем в течение 16,7 сут. Следует отметить, что 1 пациент мог одновременно получать несколько антифунгальных препаратов. Согласно исследованию рутинной клинической практики ведения пациентов с ИМ в России 5,6 % больных для стартового лечения грибкового заболевания была назначена комбинированная терапия: 2,3 % пациентов получали вориконазол + итраконазол, по 1,1 % больных — вориконазол + каспо-

Таблица 2. Расчет затрат на профилактику инвазивных микозов с применением вориконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 2. Cost calculation for invasive mycosis prevention with voriconazole in acute myeloid leukemia patients.

Показатель Parameter	Частота использования, % Frequency of use, %	Значение Value
Цена порошка для приготовления суспензии 40 мг/мл, 45 г, руб. The price of powder for suspension 40 mg/mL, 45 g, rubles	20	22,89
Цена таблеток, 200 мг, 7 шт., руб. The price of pills, 200 mg, N7, rubles	80	9,43
Цена за 1 мг, руб. The price for 1 mg, rubles		12,12
Масса тела пациента, кг Patient weight, kg		75
Длительность курса, сут Therapy duration, days		21
Количество препарата, мг на курс Course dose, mg		12 900
Курсовая стоимость, руб. The cost of treatment course, rubles		156 393,92

Таблица 3. Расчет затрат на профилактику инвазивных микозов с применением флуконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 3. Cost calculation for invasive mycosis prevention with fluconazole in acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Частота использования, % Frequency of use, %	Значение Value
Цена порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, руб. The price of powder for suspension for oral administration, rubles	20	9,97
Цена капсул, руб. The price of capsule, rubles	80	0,38
Цена за 1 мг, руб. The price for 1 mg, rubles		2,30
Длительность курса, сут Therapy duration, days		21
Количество препарата, мг на курс Course dose, mg		8400
Курсовая стоимость, руб. The cost of treatment course, rubles		18 972,66

фунгин, вориконазол + позаконазол и вориконазол + каспофунгин + позаконазол [14].

В случае неэффективности стартовой терапии проводили смену противогрибковых ЛП, которая потребовалась 30 % больных. Из них 50 % пациентов в качестве терапии 2-й линии был назначен вориконазол в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в 1-е сутки, затем — в дозе 4 мг/кг внутривенно каждые 12 ч до 7 сут, далее — перорально по 200 мг 2 раза в сутки в течение еще 101,3 сут. У 11,5 % пациентов применяли позаконазол перорально в суточной дозе 800 мг, средняя длительность лечения — 100,0 сут. У 7,7 % пациентов применяли итраконазол по 200 мг 2 раза в сутки перорально, средняя длительность лечения — 95,0 сут. Монотерапию каспофунгином получали 3,8 % больных с резистентными формами ИМ, нагрузочная доза составляла 70 мг однократно, далее препарат использовали в суточной дозе 50 мг, средняя длительность лечения — 14,0 сут. У 3,8 % пациентов применяли липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг внутривенно, средняя длительность лечения — 22,0 сут. Комбинацию липидного комплекса амфотерицина В в дозе 5 мг/кг в сутки внутривенно капельно и вориконазола по 200 мг 2 раза в сутки перорально получали 3,8 % больных, средняя длительность применения каждого из препаратов составила 13,0 и 20,0 сут соответственно. Липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг внутривенно в комбинации с позаконазолом в дозе 800 мг/сут перорально получали также 3,8 % пациентов, средняя продолжительность приема каждого из препаратов — 5,0 и 10,0 сут соответственно. Вориконазол по 400 мг/сут совместно с каспофунгином (стартовая доза 70 мг/кг однократно, далее по 50 мг/кг внутривенно) назначали 7,7 % пациентов, средняя длительность использования этих ЛП — 4,5 и 7,0 сут соответственно. У 3,8 % больных применяли итраконазол в дозе 400 мг/сут перорально в течение 30,0 сут и вориконазол в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в 1-е сутки, затем — в дозе 4 мг/кг внутривенно каждые 12 ч до 7 сут, далее — перорально по 200 мг 2 раза в день до 193,0 сут. У 3,8 % больных применяли позаконазол в дозе 800 мг/сут перорально в течение 31,0 сут и каспофунгин в дозе 70 мг/кг в 1-е сутки, далее — по 50 мг/кг внутривенно в течение еще 19,0 сут. Оперативное вмешательство потребовалось 7 % пациентов, принимавших участие в исследовании. Из них 33 % больных проведена гайморотомия, 33 % — лобэктомия (удаление доли легкого), 17 % — резекция кишки, 17 % — иссечение мягких тканей конечности [14].

Информация о ценах на противогрибковые препараты вориконазол, липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин была получена из анализа тендеров на поставки ЛП, по данным агентства IMS за 2017 г. и реестра предельных оптовых цен на ЛП из перечня ЖНВЛП на момент проведения данного исследования [15].

Для расчета затрат на диагностику ИМ и пребывание пациента в стационаре был составлен перечень прямых затрат на лечение ИМ у пациентов с нейтро-

пенией в рутинной клинической практике в России, в котором учитывали затраты:

- на пребывание в стационаре с учетом профиля;
- диагностику ИМ;
- антимикотические препараты;
- расходные материалы и процедуры, необходимые для мониторинга состояния пациента;
- ЛП для коррекции побочных эффектов терапии и проведения премедикации (в случае необходимости);
- оперативное лечение (в случае необходимости);
- противогрибковые ЛП для вторичной профилактики ИМ.

К расходным материалам относились одноразовые шприцы, системы для капельниц.

Затраты на диагностику ИМ включали:

- затраты на консультации специалистов (пульмонолога, офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога, кардиолога, оториноларинголога, невролога, фтизиатра);
- затраты на рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерную томографию легких, пазух носа;
- стоимость определения антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови тестом *Platelia Aspergillus*;
- затраты на определение антигена *Aspergillus* в спинномозговой жидкости и материале, полученном при бронхоальвеолярном лаваже;
- стоимость микроскопии и посева мокроты и отделяемого из носа;
- стоимость посева крови на среду Сабуро;
- стоимость гистологического исследования послеоперационного материала;
- затраты на определение функции внешнего дыхания;
- стоимость ультразвукового исследования органов брюшной полости, бронхоскопии, магнитно-резонансной томографии.

Также проведен анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность модели к изменению исходных параметров — цены на ЛП как в большую, так и в меньшую сторону.

Анализ «влияние на бюджет». Основной целью проведения анализа «влияние на бюджет» является оценка возможных экономических последствий включения ЛП в перечень ЖНВЛП, в том числе изменения в использовании уже включенных в перечень ЖНВЛП, в рамках реализации Программы государственных гарантий [16].

Определены характеристики и численность целевой популяции пациентов, для которых предполагается применение позаконазола — 1936 пациентов в возрасте старше 13 лет с ОМЛ, по данным МНИОИ им. П.А. Герцена [17].

Результаты

Результаты обзора исследований по эффективности и безопасности применения позаконазола.

Проанализированные данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения позаконазола для профилактики ИМ.

В сетевом метаанализе Y.J. Zhao и соавт. оценивалась эффективность позаконазола, вориконазола и флуконазола у онкогематологических пациентов, получающих химиотерапию [10]. Всего были включены 5505 пациентов из 21 рандомизированного клинического испытания.

Было показано, что применение позаконазола значительно снижает вероятность развития ИМ и приводит к увеличению количества сохраненных лет жизни (5,310 года) по сравнению с вориконазолом (5,228 года) и флуконазолом (5,197 года) [10].

В клиническом исследовании M.R. Ananda-Rajah и соавт. было проведено прямое сравнение позаконазола с вориконазолом и флуконазолом у пациентов с ОМЛ [11]. В исследование были включены 216 пациентов за период с 1998 по 2010 г. Большинство пациентов (213 (99 %) из 216) получали химиотерапию по поводу рецидива ОМЛ.

Частота развития ИМ при использовании позаконазола составила 3 %, вориконазола — 14 % и флуконазола — 25 % (табл. 4) [11]. Все подтвержденные и вероятные микозы были вызваны грибами рода *Aspergillus*.

В результате обзора данных по эффективности и безопасности были сделаны выводы о том, что наибольшей эффективностью обладает применение позаконазола.

Данный вывод подтверждает гипотезу настоящего исследования.

Результат анализа «затраты—эффективность». Результаты анализа эффективности, расчета прямых затрат и коэффициентов «затраты—эффективность» представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, наименьшие общие затраты на ЛП выявлены при использовании позаконазола для профилактики ИМ — 185 745,49 руб., тогда как для флуконазола они составили 275 360,26 руб., для вориконазола — 299 792,76 руб. При этом в структуре общих затрат для позаконазола и вориконазола преобладали затраты на профилактику ИМ — 155 017,17 и 156 393,92 руб. соответственно, а для флуконазола —

затраты на терапию развившихся ИМ (168 390,45 руб.), что объясняется значительно большей частотой развития ИМ при использовании флуконазола по сравнению с позаконазолом и вориконазолом.

Также при использовании позаконазола соотношение по показателям «затраты—эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента (191 490,20 и 34 980,32 руб. соответственно) было наилучшим. Поскольку использование позаконазола показало наименьшие затраты и лучшую эффективность, инкрементальный показатель «затраты—эффективность» (ICER) не рассчитывался.

Таким образом, применение позаконазола для профилактики ИМ у пациентов с ОМЛ позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 114 047,27 руб. по сравнению с вориконазолом и на 89 614,76 руб. по сравнению с флуконазолом.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели профилактики ИМ у пациентов с ОМЛ к изменению исходной цены на позаконазол в сторону увеличения до +61 %. Наибольшей чувствительностью модель обладает к частоте развития ИМ при неудачной профилактике.

Результаты анализа «влияние на бюджет». Результаты анализа «влияние на бюджет» профилактики ИМ у пациентов с ОМЛ в возрасте старше 13 лет в России (табл. 6) свидетельствуют о том, что увеличение доли позаконазола с 25 до 50 % при снижении доли вориконазола с 25 до 15 % и доли флуконазола с 50 до 35 % в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 48,1 млн руб.

При анализе чувствительности выявлено наибольшее влияние на результаты анализа «влияние на бюджет» изменений числа пациентов и увеличения доли позаконазола в закупках. Менее чувствительны результаты были к увеличению доли вориконазола и флуконазола.

Обсуждение

Экономическая оценка лечения ИМ проводилась во многих странах. В США, по данным исследования A. Kim и соавт., в которое вошли 1603 пациента, госпитализированных в период 2000–2006 гг. с диагностированным инвазивным аспергиллезом, медиана

Таблица 4. Результаты анализа эффективности применения позаконазола для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза

Table 4. Efficacy of invasive mycosis prevention with posaconazole in severe neutropenic acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Позаконазол Posaconazole	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole	Источник Reference
Частота инфекций при профилактике, % The infections frequency with prophylaxis, %	3	14	25	M.R. Ananda-Rajah et al., 2012 [11]
Годы продленной жизни Years of extended life	5,310	5,228	5,197	Y.J. Zhao et al., 2016 [10]

Таблица 5. Результаты анализа «затраты—эффективность» профилактики инвазивных микозов у пациентов с острым миелоидным лейкозом
Table 5. The “cost—effectiveness” analysis of invasive mycosis prevention in acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Позаконазол Posaconazole	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole
Анализ затрат Cost analysis			
Затраты на профилактику инвазивных микозов, руб. Costs of invasive mycosis prevention, rubles	155 017,17	156 393,92	19 290,89
Затраты на терапию инвазивных микозов, руб. Costs of invasive mycosis therapy, rubles	20 206,85	94 298,65	168 390,45
Затраты на пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине инвазивных микозов, руб. Costs of hospital stay, therapeutic and diagnostic procedures and monitoring in case of invasive mycosis, rubles	10 521,47	49 100,19	87 678,92
Анализ эффективности Efficacy analysis			
Частота развития инфекций при профилактике, % The infections frequency with prophylaxis, %	3	14	25
Отсутствие прорывных инфекций при профилактике, % The absence of breakthrough infections with prophylaxis, %	97	86	75
Годы продленной жизни Years of extended life	5,310	5,228	5,197
Общие затраты, руб. Total costs, rubles	185 745,49	299 792,76	275 360,26
Коэффициент «затраты—эффективность», руб. на 1 предотвращенный случай инфекций The cost—effectiveness ratio, rubles/one prevented infections case	191 490,20	348 596,24	367 147,01
Коэффициент «затраты—эффективность», руб/год Cost—effectiveness ratio, rubles/year	34 980,32	57 343,68	52 984,46
Экономия от применения позаконазола, руб. Savings from the posaconazole use, rubles	—	114 047,27	89 614,76

Таблица 6. Результаты анализа «влияние на бюджет» профилактики инвазивных микозов у пациентов с острым миелоидным лейкозом
Table 6. The “budget impact” analysis of invasive mycosis prevention in acute myeloid leukemia patients

Показатель Parameter	Позаконазол Posaconazole	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole	Всего Total
Распределение Distribution				
Доля 1, % Proportion 1, %	25	25	50	100
Доля 2, % Proportion 2, %	50	15	35	100
Затраты Costs				
Бюджет 1, руб. Budget 1, rubles	89 900 819,30	145 099 697,07	266 548 729,78	501 549 246,16
Бюджет 2, руб. Budget 2, rubles	179 801 638,61	87 059 818,24	186 584 110,85	453 445 567,70
Разница между бюджетами 1 и 2, руб. Difference between budget 1 and 2, rubles	48 103 678,46			

стоимости болезни составила 52,803 долл. США (25,929–100,730 долл. США), при этом на приобретение антимикотических препаратов для внутривенного введения приходилось 7,2 % общего объема расходов. Летальность, обусловленная МИ, составила 36,7 % [18]. В Германии также отмечалось увеличение расходов на ведение 1 пациента с ОМЛ или МДС при развитии у него ИМ. Так, дополнительные затраты составили 21063 евро, при этом 36 % данной суммы потребовалось на приобретение противогрибковых ЛП, на диагностику и пребывание в стационаре затрачено 32 % денежных средств [19]. Z. Ráčil и соавт. провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с января 2000 г. по декабрь 2006 г. в гематологическое отделение крупной больницы Чешской республики. Предметом анализа стали 52 истории болезни пациентов с развившимся ИМ, при этом в 17,3 % случаев диагностирован «доказанный» аспергиллез, в 82,7 % — «вероятный». Внедрение в клиническую практику новых дорогостоящих противогрибковых средств, современных высокотехнологических методов диагностики в сочетании с увеличением числа больных с ИМ привело к заметному возрастанию общего объема расходов, потраченных на лечение микозов в год, — с 11,5 тыс. чешских крон в 2000 г. до 6,2 млн чешских крон в 2006 г. [20].

Высокая стоимость ведения пациента с установленным диагнозом ИМ была продемонстрирована и в других зарубежных фармакоэкономических исследованиях [21–23].

Экономическая эффективность применения позаконазола в условиях реальной практики профилак-

тики инвазивного аспергиллеза в России была показана и в исследовании Ю.Б. Белоусова и соавт. [24]. Так, режим профилактики инвазивного аспергиллеза с применением позаконазола был одновременно менее дорогостоящий и более эффективный (доминирующий) по сравнению с таковым при использовании флуконазола/итраконазола. Было показано, что средняя стоимость лечения микозов (рассчитывали как среднее арифметическое стоимости лечения вориконазолом, каспофунгином и липидным комплексом амфотерицина В) в группе пациентов, получавших позаконазол, оказалась ниже на 5,6 % по сравнению с группой больных, принимавших флуконазол/итраконазол. При детальном изучении структуры затрат было показано, что при проведении профилактики затраты в группе позаконазола более высокие по сравнению с группой флуконазола/итраконазола (разница в 12,9 раза) вследствие более высокой цены на позаконазол. В то же время суммарные затраты в группе позаконазола были более низкие по сравнению с группой флуконазола/итраконазола (разница в 2,2 раза) вследствие снижения риска возникновения ИМ при профилактике позаконазолом.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что применение позаконазола (Ноксафила) для профилактики ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне ОМЛ и МДС является клинически эффективным и экономически оправданным в рамках системы государственного льготного лекарственного обеспечения в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева Н.В., Клишко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2010;2(4):5–18. [Vassilieva N.V., Klimko N.N., Zinserling V.A. Modern recommendations for diagnosis and treatment of invasive mycoses. Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education 2010;2(4):5–18. (In Russ.)].
2. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46(3):32–60. DOI: 10.1086/525258. PMID: 18177225.
3. Dignani M.C. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. F1000Prime Rep. 2014;6:81. DOI: 10.12703/P6-81. PMID: 25343038.
4. Клишко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE PROGRAM. Проблемы медицинской микологии 2014;6(1):3–8. [Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Khostelidi S.N. et al. The prevalence of serious and chronic fungal diseases in Russian Federation on LIFE program model. Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology 2014;16(1):3–8. (In Russ.)].
5. Krueger K.P., Nelson A.C. Economic considerations in the treatment of invasive aspergillosis: a review of voriconazole pharmacoeconomic studies. Clinicoecon Outcomes Res 2009;1:35–43. PMID: 21935305.
6. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis 2007;44(10):1289–97. DOI: 10.1086/514341. PMID: 17443465.
7. Nivoix Y., Velten M., Letscher-Bru V. et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2008;47(9):1176–84. DOI: 10.1086/592255. PMID: 18808352.
8. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56–93. DOI: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.
9. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. 2-е изд., доп. и перераб. Под ред. Н.Н. Клишко. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [Diagnosis and treatment of mycoses

- in intensive care units: Russian recommendations. Ed.: Klimko N.N. 2nd edition revised. Moscow: Farmtek, 2015, 96 p. (In Russ.).
10. Zhao Y.J., Khoo A.L., Tan G. et al. Network meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole in invasive fungal infection prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(1):376–86. DOI: 10.1128/AAC.01985-15. PMID: 26525782.
 11. Ananda-Rajah M.R., Grigg A., Downey M.T. et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica* 2012;97(3):459–63. DOI: 10.3324/haematol.2011.051995. PMID: 22058198.
 12. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. 3-е изд., доп., с приложениями. М.: Ньюдиамед, 2008. С. 226–229. [Vorobiev P.A., Avksenteva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical and economic analysis. 3rd ed., augmented, With attachments. Moscow: N'yudiamed, 2008. Pp. 226–229 (In Russ.).]
 13. Крысанов И.С. Введение в фармакоэкономическое моделирование. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2008;1(1):7–9. [Krysanov I.S. Introduction to pharmacoeconomic modeling. *Pharmacoeconomics. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2008;1(1):7–9. (In Russ.).]
 14. Фармакоэкономический анализ стоимости инвазивного аспергиллеза у пациентов с нейтропенией на фоне химиотерапии онкогематологических заболеваний. Научно-исследовательский институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики. Рук. В.Ю. Ермакова. Исполн.: И.С. Крысанов, Н.Н. Клишко. М., 2015. 39 с. [Pharmacoeconomic analysis of the cost of invasive aspergillosis in patients with neutropenia during chemotherapy of oncohematological diseases. Research Report (final). Research Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics. Head: V.Yu. Ermakova. Researchers: I.S. Krysanov, N.N. Klimko. Moscow, 2015, 39 p. (In Russ.).]
 15. Государственный реестр предельных отпускных цен на ЖНВЛП 2018. Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [The State register of limiting prices for vital medications 2018. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.).]
 16. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждено приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. М., 2016. 28 с. [Omel'yanovskiy V.V., Avksenteva M.V., Sura M.V. et al. Guidelines for assessing the budget impact in the framework of the program of state guarantees of free medical care to citizens. Center of expertise and quality control of medical care (CECCMC) of the Ministry of Health of Russia. Approved by the order of "CECCMC" of the Ministry of Health of Russia dated December 23, 2016 No. 145-od. Moscow, 2016, 28 p. (In Russ.).]
 17. Злокачественные новообразования России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).]
 18. Kim A., Nicolau D.P., Kuti J.L. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses* 2011;54(5):301–12. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01903.x. PMID: 20557463.
 19. Rieger C.T., Cornely O.A., Hoppe-Tichy T. et al. Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) in German hospitals. *Mycoses* 2012;55(6):514–20. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2012.02193.x. PMID: 22471310.
 20. Ráčil Z., Mayer J., Kocmanová I. et al. Invasive aspergillosis in hematological patients: advantages and disadvantages of various diagnostic methods, treatment options and financial costs of therapy. *Vnitr Lek* 2008;54(2):157–68. PMID: 23687707.
 21. Cagatay A.A., Cosan F., Karadeniz A. et al. The clinical and pharmacoeconomic analysis of invasive aspergillosis in adult patients with haematological diseases. *Mycoses* 2008;51(4):328–35. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2007.01483.x. PMID: 18331449.
 22. Dodds Ashley E., Drew R., Johnson M. et al. Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options. *Pharmacotherapy* 2012;32(10):890–901. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01124. PMID: 23033228.
 23. des Champs-Bro B., Leroy-Cotteau A., Mazingue F. et al. Invasive fungal infections: epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in onco-haematology. *J Clin Pharm Ther* 2011;36(2):152–60. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01166.x. PMID: 21366643.
 24. Белоусов Ю.Б., Колбин А.С., Королева О.А. и др. Клинико-экономическая целесообразность профилактики инвазивных микозов позаканазолом в сравнении с флуконазолом и итраконазолом у пациентов с выраженной нейтропенией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2009;1(2):170–82. [Belousov Yu.B., Kolbin A.S., Koroleva O.A. et al. Clinical and economic expediency of posaconazole comparing with fluconazole and itraconazole in primary prophylaxis of systemic mycoses in severe neutropenic patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2009;11(2):170–82. (In Russ.).]

Вклад авторов

И.С. Крысанов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
Н.Н. Клишко, В.Ю. Ермакова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.С. Крысанова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.S. Krysanov: study design development, article writing;
N.N. Klimko, V.Yu. Ermakova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
V.S. Krysanova: reviewing of publications of the article's topic, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

И.С. Крысанов/I.S. Krysanov: <http://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

Н.Н. Клишко/N.N. Klimko: <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

В.Ю. Ермакова/V.Yu. Ermakova: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

В.С. Крысанова/V.S. Krysanova: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.