

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-94-107



Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной форме и в виде суспензии для профилактики развития инвазивных грибковых инфекций

И.С. Крысанов^{1,2}, Е.В. Макарова³, В.Ю. Ермакова^{1,2,4}, В.С. Крысанова^{1,2,5}, Н.Н. Клишко⁶

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

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

³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; Россия, 105064 Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1;

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

⁵ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»; Россия, 143403 Красногорск, ул. Карбышева, 4а;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28

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

Цель исследования – сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной лекарственной форме для профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов в возрасте старше 13 лет с длительной нейтропенией и реципиентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Дизайн исследования: фармакоэкономическое исследование; анализ «затраты–эффективность»; анализ «влияние на бюджет»; анализ чувствительности к изменениям исходных параметров модели.

Результаты и заключение. Обзор литературы продемонстрировал, что применение сравниваемых лекарственных препаратов для профилактики инвазивных грибковых инфекций эффективно, при этом наибольшей эффективностью обладает позаконазол. На основании данных исследования фармакокинетики можно говорить об эквивалентности действия различных лекарственных форм позаконазола. Анализ затрат на лекарственные препараты у пациентов с острым миелоидным лейкозом показал, что наименьшие общие затраты были при профилактике инвазивных грибковых инфекций позаконазолом в форме таблеток (197 149,37 руб.) и позаконазолом в форме суспензии (215 911,53 руб.). У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток наименьшие затраты для профилактики инвазивных грибковых инфекций были при использовании позаконазола в форме таблеток (505 070,37 руб.) и позаконазола в форме суспензии (616 652,01 руб.). Анализ «влияние на бюджет» у пациентов с острым миелоидным лейкозом показал, что при возможном размере когорты 2288 человек увеличение доли применения позаконазола в форме таблеток с 5 до 15 % и суспензии с 20 до 35 % при снижении доли использования вориконазола с 25 до 15 % и флуконазола с 50 до 35 % в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 30 441 219,72 руб., а у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – на 11 219 243,54 руб. (из расчета на 100 пациентов).

Ключевые слова: позаконазол, инвазивные грибковые инфекции, анализ «затраты–эффективность», анализ «влияние на бюджет»

Для цитирования: Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. и др. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной форме и в виде суспензии для профилактики развития инвазивных грибковых инфекций. Онкогематология 2021;16(2):94–107. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-94-107.

Comparative pharmacoeconomic analysis of posaconazole therapy in tablet form and in suspension for invasive fungal infections prevention

I.S. Krysanov^{1,2}, E.V. Makarova³, V.Yu. Ermakova^{1,2,4}, V.S. Krysanova^{1,2,5}, N.N. Klimko⁶

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;

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; Build. 1, 12 Vorontsovo Pole, Moscow 105064, Russia;

⁴I.M. Sechenov 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 and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region; 4a Karbysheva St., Krasnogorsk 143403, Russia;

⁶I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1/28 Sant'yago-de-Kuba St., Saint-Petersburg 194291 Russia

Contacts: Ivan Sergeevich Krysanov krysanov-ivan@mail.ru

The objective of the study was to conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of the treatment with posaconazole in a tablet form for the prevention of invasive fungal infections in patients aged 13 years and older with prolonged neutropenia and hematopoietic stem cell transplant recipients.

Study design: pharmacoeconomic study, cost-effectiveness analysis; budget impact analysis; sensitivity analysis to changes in the initial parameters of the model.

Results and conclusion. A literature review has shown that the use of the compared drugs for the prevention of invasive fungal infections is effective, with posaconazole being the most effective. Based on pharmacokinetic studies data, we can state the equivalence of the action of various drug forms of posaconazole. A cost analysis of drugs showed that the lowest total costs were for the prevention of invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia with posaconazole tablets (197,149.37 rub.) and posaconazole suspension (215,911.53 rub.). The lowest cost for the prevention of invasive fungal infections in patients with hematopoietic stem cell transplant was shown by posaconazole in tablets (505,070.37 rub.) and posaconazole in suspension (616,652.01 rub.). Budget impact analysis in acute myeloid leukemia patients showed that with a possible cohort size of 2288 people an increase in the share of posaconazole in tablets from 5 to 15 %, in suspension from 20 to 35 % and with a decrease in the share of voriconazole from 25 to 15 %, and the share of fluconazole from 50 to 35 % in public procurement will reduce budget costs by 30,441,219.72 rub., and in patients with hematopoietic stem cell transplant – by 11,219,243.54 rub. (per 100 patients).

Key words: posaconazole, invasive fungal infections, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

For citation: Krysanov I.S., Makarova E.V., Ermakova V.Yu. et al. Comparative pharmacoeconomic analysis of posaconazole therapy in tablet form and in suspension for invasive fungal infections prevention. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(2):94–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-94-107.

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются серьезной причиной заболеваемости и летальности среди пациентов гематологического профиля, получающих миелосупрессивную, иммуносупрессивную терапию и химиопрепараты, а также у реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1].

Согласно регистру «Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)», подготовленному в 2020 г. МНИОИ им. П.А. Герцена, прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани за последние 10 лет в России составил 26,45 %. В 2019 г. число больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) составило 2288 человек [2].

В связи с увеличившимися объемами медицинской помощи данной группе пациентов за последние годы

возросла частота встречаемости ИГИ, которая составляет до 25 %. При этом более половины случаев выявляются уже при аутопсии [3].

Наиболее распространенными возбудителями микозов у онкогематологических больных остаются *Aspergillus* (55,5 %) и *Candida* (28,5 %) spp. [4].

С тяжелым течением ИГИ связана высокая летальность. По данным нескольких исследований, летальность в течение первых 12 нед от начала антимикотической терапии колеблется от 30 до 40 % [4–6]. Именно поэтому профилактика имеет высокий приоритет среди лиц группы высокого риска. К группе высокого риска возникновения грибковых инфекций относятся лица, получающие курсы агрессивной химиотерапии в целях лечения острого лейкоза (уровень доказательности А-I).

На данный момент нет единого четкого консенсуса в отношении схем профилактики грибковых инфекций

и преимущества того или иного препарата для их лечения [4]. Для профилактики ИГИ на практике применяются различные лекарственные средства: флуконазол, итраконазол, амфотерицин В, вориконазол, позаконазол, микафунгин, каспофунгин и др.

Первичная профилактика ИГИ показана лицам старше 13 лет с нейтропенией на фоне высокодозной химиотерапии ОМЛ или миелодиспластического синдрома (МДС) (уровень доказательности В) в случае, если ожидаемый период нейтропении составляет более 2 нед (уровень доказательности СП). В качестве препарата выбора у пациентов с ОМЛ и МДС рекомендован позаконазол (уровень доказательности I, категория А (наивысший уровень доказательности)) [4].

В целях профилактики ИГИ позаконазол назначают в дозе 600 мг/сут (по 200 мг 3 раза в сутки) [7]. Продолжительность приема препарата зависит от длительности нейтропении и может достигать 80 сут и более.

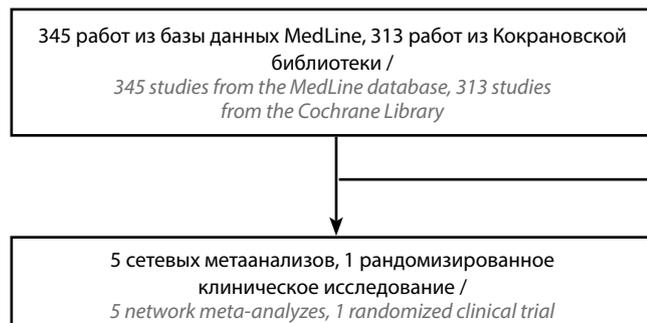
В России позаконазол зарегистрирован в виде таблеток (100 мг) и суспензии для приема внутрь (40 мг/мл, флаконы 105 мл), в данной форме он входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Таблетированная лекарственная форма была зарегистрирована в 2020 г., и для нее фармакоэкономический анализ в России еще не проводился.

Цель исследования – сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата позаконазол в таблетированной лекарственной форме для профилактики ИГИ у пациентов в возрасте старше 13 лет с длительной нейтропенией и реципиентов при ТГСК в условиях системы здравоохранения России.

Задачи исследования:

- провести обзор публикаций по частоте развития инвазивных микозов на фоне профилактики позаконазолом, вориконазолом и флуконазолом;
- сравнить эффективность различных лекарственных форм;
- провести анализ «затраты–эффективность» и анализ «влияние на бюджет».

Дизайн исследования: фармакоэкономическое исследование; анализ «затраты–эффективность»; анализ «влияние на бюджет».



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

Материалы и методы

Обзор публикаций о частоте развития инвазивных микозов. В доступных источниках (электронные базы данных Кокрановской библиотеки и MedLine) был проведен поиск работ об эффективности и безопасности использования позаконазола в виде суспензии и таблеток у пациентов с ОМЛ, МДС и реципиентов ТГСК. Дата выполнения поиска в источниках 25 января 2021 г.

Источники данных:

- электронная база биомедицинских данных MedLine (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed);
- Кокрановская библиотека – регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (www.thecochranelibrary.com);
- реестр клинических исследований (www.clinicaltrials.gov).

Ключевые слова первоначального поиска: (“posaconazole” [Supplementary Concept] OR “posaconazole” [All Fields] OR “posaconazole tablets” OR “posaconazole solution” [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]).

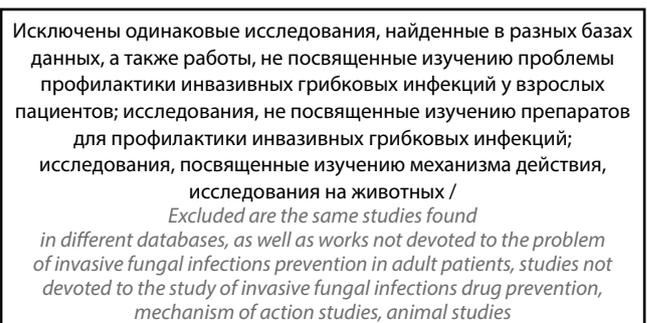
По поисковому запросу в базе данных MedLine было найдено 345 публикаций, в Кокрановской библиотеке – 313. Всего было найдено 658 ссылок (см. рисунок).

Для дальнейшего анализа были отобраны метаанализы и рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), также включались клинические исследования, в которых оценивалось использование позаконазола по такому параметру, как частота развития ИГИ.

Было отобрано 6 работ:

- РКИ Y. Shen и соавт., 2013 [8];
- сетевой метаанализ Y.J. Zhao и соавт., 2015 [9];
- сетевой метаанализ C.H. Lee и соавт., 2018 [10];
- сетевой метаанализ H.C. Su и соавт., 2019 [11];
- сетевой метаанализ J. Wang и соавт., 2020 [12].

Расчет затрат на ведение пациентов с ИГИ. Настоящий фармакоэкономический анализ выполнялся



с позиции «государственной системы здравоохранения России, федеральный уровень». В связи с этим в анализе оценивали только прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счет бюджетных средств и/или средств системы обязательного медицинского страхования. При этом не учитывали затраты из личных средств пациентов, других отраслей экономики, косвенные затраты.

В исследовании учитывали прямые медицинские затраты на профилактику ИГИ, терапию возникшего случая ИГИ, пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине ИГИ.

В построенной фармакоэкономической модели в случае неэффективной профилактики ИГИ всем пациентам назначалась противогрибковая терапия, некоторым больным также было проведено хирургическое лечение. Детали методики представлены в работе И.С. Крысанова и соавт. [13]. Информация о ценах на противогрибковые лекарственные препараты (вориконазол, липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин) была получена из анализа тендеров на поставки препаратов за 2020 г. и реестра предельных оптовых цен на лекарственные средства из перечня ЖНВЛП на момент проведения данного исследования [14].

Анализ «затраты—эффективность». С учетом задач исследования анализ проводили клинико-экономическим методом — «затраты—эффективность». Данный метод подразумевает соотнесение финансовых затрат с достигнутыми клиническими результатами и сравнение 2 и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. Результаты представляются в виде показателей клинической эффективности, или числа сохраненных лет жизни, или других значимых для конкретного заболевания объективных критериев [15]. В отношении профилактики ИГИ такими показателями могут быть доля пациентов с предотвращенной ИГИ и количество продленных 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 «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC (direct costs) — прямые затраты; Ef (effectiveness) — эффективность применения медицинской технологии.

Для проведения клинико-экономического анализа была построена модель профилактики ИГИ у пациентов гематологического профиля с выраженной нейтропенией на фоне ОМЛ, МДС или ТГСК, учитывающая применение различных лекарственных средств (позаконазол, вориконазол, флуконазол, микафунгин).

Выбор лекарственных средств осуществляли с учетом зарегистрированных показаний и наличия в существующих клинических рекомендациях.

Также проведен анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность модели к изменению исходных параметров.

Анализ «влияние на бюджет». Основной целью проведения анализа «влияние на бюджет» является оценка возможных экономических последствий включения лекарственного препарата в перечень ЖНВЛП, в том числе изменения в использовании уже включенных в перечень ЖНВЛП средств, в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [14, 16].

Результаты

Оценка эффективности и безопасности применения позаконазола для профилактики ИГИ. В китайском многоцентровом РКИ Y. Shen и соавт. проводилось прямое сравнение эффективности позаконазола и флуконазола. В исследование были включены пациенты с ОМЛ, МДС и персистирующей нейтропенией, вызванной химиотерапией. Профилактика с помощью позаконазола или флуконазола проводилась в течение максимум 12 нед. В результате в группе позаконазола частота доказанных ИГИ составила 9,4 % (11/117), тогда как в группе флуконазола — 22,2 % (26/117) ($p = 0,0114$). Частота неэффективной профилактики была значительно ниже в группе позаконазола (37/117, 31,6 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 23,3–40,9), чем в группе флуконазола (49/117, 41,88 %; 95 % ДИ 32,8–51,4) ($p = 0,168$) [8].

В сетевом метаанализе Y.J. Zhao и соавт. была проведена оценка клинической и экономической целесообразности применения различных препаратов для профилактики ИГИ у пациентов группы риска с онкогематологическими заболеваниями после ТГСК. Проанализировано 21 РКИ оценки эффективности флуконазола, итраконазола, позаконазола и вориконазола, в которое вошли 5505 участников. Результаты исследований оценивались с использованием относительного риска (ОР) с 95 % ДИ. Авторы проанализировали частоту развития ИГИ и летальных исходов и провели дополнительный фармакоэкономический анализ. По результатам исследования в отношении предотвращения развития ИГИ позаконазол оказался эффективнее флуконазола (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,73) и итраконазола (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,06–0,97), но не вориконазола (ОР 1,31; 95 % ДИ 0,43–4,01). Позаконазол значительно снижал общую смертность по сравнению с плацебо, флуконазолом и раствором итраконазола (ОР 0,49–0,54; 95 % ДИ 0,28–0,88). Вся группа препаратов, кроме итраконазола, была эффективна в профилактике ИГИ. Было показано, что применение позаконазола значительно снижает вероятность развития ИГИ и демонстрирует увеличение количества сохраненных лет жизни — 5,310 года против 5,228 года для вориконазола и 5,197 года для флуконазола. Авторами был сделан вывод о том, что позаконазол экономически эффективнее для профилактики ИГИ [9].

Систематический обзор 54 РКИ (по базам Emabase, PubMed, Cochrane Register, ClinicalTrials.gov) был проведен С.Н. Lee и соавт. с целью оценить эффективность профилактики ИГИ у гематологических больных с нейтропенией. Позаконазол был признан наиболее эффективным препаратом для первичной профилактики ИГИ. ОР развития микоза составил 0,19 (95 % ДИ 0,11–0,36), вероятность лучшего терапевтического выбора – в среднем 94 %.

Также позаконазол продемонстрировал эффективность в лечении инвазивного аспергиллеза (ОР 0,13; 95 % ДИ 0,03–0,65) и развившихся ИГИ (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,05–0,38). Не было разницы в общем числе смертей при использовании амфотерицина В, микафунгина, итраконазола, вориконазола, флуконазола, также не отличалась частота нежелательных явлений [10].

В тайваньской работе Н.С. Su и соавт. исследовалась эффективность противогрибковых препаратов для профилактики ИГИ у лиц после ТГСК. Были проанализированы базы данных PubMed, ClinicalTrials.gov, Cochrane и включены 16 исследований, в которых применялись амфотерицин В, флуконазол, итраконазол, микафунгин, позаконазол и вориконазол. По сравнению с плацебо все препараты продемонстрировали большую эффективность в профилактике ИГИ (ОР варьировал от 0,08 до 0,29). Вориконазол (площадь под кумулятивной кривой распределения (ППККР) 71,6 %), позаконазол (ППККР 68,9 %) и итраконазол (ППККР 64,7 %) были наиболее эффективными препаратами. Итраконазол (ППККР 83,1 %) имел наибольшую эффективность в предотвращении инвазивного кандидоза. Позаконазол и микафунгин были ведущими препаратами (ППККР 81,3 и 78,4 % соответственно) в предотвращении инвазивного аспергиллеза. Микафунгин и вориконазол снижали смертность в большей степени, чем другие препараты (ППККР 74,6 и 61,1 % соответственно) [11].

Последние данные РКИ были собраны J. Wang и соавт. в систематическом обзоре, опубликованном в 2020 г. Целями работы были объединение доказательств эффективности профилактики и оценка побочных действий противогрибковых средств у гематологических

пациентов после ТГСК. Проанализированы базы данных MedLine, Embase и Cochrane. Использовалась модель случайных эффектов Mantel–Haenszel. Основными исходами были случаи развития ИГИ и смертность. Вторичными исходами были развитие грибковой инфекции, инвазивного кандидоза, инвазивного аспергиллеза, смерть, связанная с ИГИ, и отказ от приема из-за побочных эффектов препарата.

Были включены 69 РКИ, в которые вошли 14789 пациентов. По результатам анализа позаконазол оказался наиболее эффективным для профилактики ИГИ (ППККР 86,7 %; средний ранг 2,5). Лечение позаконазолом было связано со значительным снижением риска ИГИ (ОР 0,57; ДИ 95 % 0,42–0,79) и инвазивного аспергиллеза (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,15–0,85) по сравнению с плацебо. Вориконазол был связан со значительным снижением инвазивного кандидоза (ОР 0,15; 95 % ДИ 0,09–0,26) по сравнению с плацебо. Однако позаконазол был связан с более высокой частотой отмены из-за побочных эффектов препарата (ППККР 17,5 %; средний ранг 9,2) [12].

Обобщенные данные в отношении ОР развития ИГИ при применении позаконазола по сравнению с плацебо на основании проанализированных исследований представлены в табл. 1.

О.А. Cornely и соавт. провели клиническое исследование фармакокинетики таблетированной формы позаконазола. В исследование были включены 210 пациентов с длительной нейтропенией после химиотерапии или трансплантации костного мозга по поводу онкогематологических заболеваний. Позаконазол назначали по 300 мг 1 раз в сутки (600 мг в 1-е сутки) в течение 28 сут. Минимальная концентрация препарата в крови составила 1720 (210–9140) нг/мл; 90 % больных имели концентрацию более 700 нг/мл, 5 % – менее 500 нг/мл, 5 % – 500–700 нг/мл, у 3 % пациентов концентрация препарата превысила 3750 нг/мл. ИГИ развилась у 1 (1 %) пациента [17]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были тошнота (11 %) и диарея (8 %). Частота нежелательных явлений не зависела от концентрации препарата. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что позаконазол в форме

Таблица 1. Сравнение относительного риска развития инвазивных грибковых инфекций на фоне применения позаконазола по сравнению с плацебо

Table 1. Relative risk comparison of invasive fungal infections with posaconazole versus placebo

Автор, год публикации, источник Author, year of publication, reference	Относительный риск (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval)
Y.J. Zhao и соавт., 2015 [9] Y.J. Zhao et al., 2015 [9]	0,19 (0,11–0,36)
С.Н. Lee и соавт., 2018 [10] С.Н. Lee et al., 2018 [10]	0,14 (0,05–0,36)
Н.С. Su и соавт., 2019 [11] Н.С. Su et al., 2019 [11]	0,38 (0,01–12,49)
J. Wang и соавт., 2020 [12] J. Wang et al., 2020 [12]	0,57 (0,42–0,79)

таблеток безопасен и хорошо переносится. У подавляющего большинства пациентов (99 %) профилактика была эффективной. На основании результатов проведенного исследования можно утверждать, что использование позаконазола в таблетированной форме сопоставимо по эффективности с позаконазолом в форме суспензии и данные, полученные у пациентов, применявших суспензию, можно обоснованно экстраполировать на таблетированную форму.

Таким образом, обзор литературы продемонстрировал высокие эффективность и безопасность применения позаконазола для профилактики ИГИ в клинической практике, а также сравнимую эффективность различных лекарственных форм.

Анализ сопоставления частоты развития ИГИ с количеством продленных лет жизни. Частота развития ИГИ при использовании позаконазола изучалась в прямом сравнительном исследовании Y. Shen и соавт. [8]. При применении вориконазола, флуконазола и микафунгина она рассчитывалась с учетом данных метаанализа С.Н. Lee и соавт. [10].

Количество лет продленной жизни пациентов на фоне приема позаконазола, вориконазола, флуконазола было взято из метаанализа Y.J. Zhao и соавт. [9] и экстраполировано для микафунгина (табл. 2).

Затраты на профилактику ИГИ. Данные о частоте и длительности использования различных противогрибковых препаратов, частоте и видах оперативных вмешательств были получены из исследования рутинной клинической практики ведения пациентов с ИГИ в России. Дозы, кратность и путь введения лекарственных препаратов для лечения инвазивного микоза соответствуют таковым, указанным в рекомендациях Н.Н. Клишко [3].

Ежедневная стоимость введения флуконазола рассчитана как цена введения 400 мг препарата 1 раз в сутки; для вориконазола — 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем

4 мг/кг 2 раза в сутки; для позаконазола — 200 мг 3 раза в сутки [3]. Для расчета общих затрат на антимикотики среднюю продолжительность профилактики (в сутках) умножали на стоимость за сутки применения 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. Расчеты затрат на вориконазол, флуконазол и микафунгин проводили на основании предельных зарегистрированных цен (из перечня ЖНВЛП) с учетом налога на добавленную стоимость для лекарственных препаратов, который в России составляет 10 % (льготное налогообложение), и средней по России предельной оптовой надбавки, которая составила 11,845 %.

Цена на позаконазол в таблетированной лекарственной форме была предоставлена производителем как возможная цена при вхождении данного средства в перечень ЖНВЛП (36 798,95 руб., 44 526,72 руб. с учетом 10 % налога на добавленную стоимость и 11,845 % средней оптовой надбавки по России).

Расчет затрат на лекарственные препараты представлен в табл. 3–6.

Результаты анализа «затраты–эффективность». Анализ затрат на лекарственные препараты показал, что наименьшие суммарные затраты для профилактики ИГИ при ОМЛ ассоциированы с применением позаконазола в форме таблеток — 197 149,37 руб. и позаконазола в форме суспензии — 215 911,53 руб. Затраты на профилактику ИГИ флуконазолом составили 231 185,46 руб., вориконазолом — 307 285,77 руб. (табл. 7). При этом в структуре общих затрат значительную часть составляли затраты на терапию развившихся ИГИ. Так, для позаконазола они составили 49 364,10 руб., для вориконазола — 112 697,19 руб., для флуконазола — 128 031,57 руб.

Таблица 2. Сравнение частоты развития инвазивных грибковых инфекций на фоне применения антимикотиков и количества лет продленной жизни (из доступных публикаций)

Table 2. Comparison of invasive fungal infections incidence during antimycotics therapy and years of extended life (from available publications)

Препарат Drug	Частота инфекций при профилактике, % Infection rate during prevention, %	Годы продленной жизни Years of extended life	Источник Reference
Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	9,40	5,31	[8–10]
Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	9,40	5,31	[8–10]
Вориконазол Voriconazole	21,46	5,228	[9, 10]
Флуконазол Fluconazole	24,38	5,197	[9, 10]
Микафунгин Micafungin	20,56	5,236*	[9, 10]

*Экстраполяция.

*Extrapolation.

Таблица 3. Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций с применением позаконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 3. Costs for invasive fungal infections prevention using posaconazole in patients with acute myeloid leukemia and after hematopoietic stem cell transplantation

Показатель Parameter	Таблетки Tablets	Суспензия Suspension
Цена за 1 упаковку, руб. Price for 1 package, rub.	41 752,00	44 526,72
Доза, мг/сут Dose, mg/day	600/300 (в 1-е сутки 600, далее 300) (on the 1 st day 600, then 300)	600
У пациентов с острым миелоидным лейкозом In patients with acute myeloid leukemia		
Длительность курса, сут Course duration, days	21	21
Курсовая доза, мг Course dose, mg	6600	12 600
Количество действующего вещества в 1 упаковке, мг Amount of active substance in 1 package, mg	2400	4200
Количество полных упаковок на курс Total packages per course	2,75	3
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.	114 818,00	133 580,16
У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток In patients after hematopoietic stem cells transplantation		
Длительность курса, сут Course duration, days	80	80
Курсовая доза, мг Course dose, mg	24 300	48 000
Количество действующего вещества в 1 упаковке, мг Amount of active substance in 1 package, mg	2400	4200
Количество полных упаковок на курс Total packages per course	10,13	12
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.	422 739,00	534 320,64

Таблица 4. Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций с применением вориконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 4. Costs for invasive fungal infections prevention using voriconazole in patients with acute myeloid leukemia and after hematopoietic stem cell transplantation

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, rub.	20	14,25
Цена таблеток, 200 мг, руб. The price of tablets, 200 mg, rub.	80	8,00
Средняя цена за 1 мг, руб. The price for 1 mg, rub.		9,25
Масса тела пациента, кг Patient weight, kg		75
У пациентов с острым миелоидным лейкозом In patients with acute myeloid leukemia		
Длительность курса, сут Course duration, days		21

Окончание табл. 4

End of table 4

Показатель Parameter	Частота использования, % Frequency of use, %	Значение Value
Курсовая доза, мг Course dose, mg		12 900
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.		119 325,00
У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток <i>In patients after hematopoietic stem cells transplantation</i>		
Длительность курса, сут Course duration, days		80
Курсовая доза, мг Course dose, mg		45 080
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.		446 775,00

Таблица 5. Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций с применением флуконазола у пациентов с острым миелоидным лейкозом**Table 5.** Costs for invasive fungal infections prevention using fluconazole in patients with acute myeloid leukemia

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, rub.	20	8,91
Цена раствора для инфузий, руб. The price of the solution for infusion, rub.	0	1,75
Цена капсул, руб. Capsule price, rub.	80	0,40
Средняя цена за 1 мг, руб. Average price for 1 mg, rub.		2,1
Длительность курса, сут Course duration, days		21
Курсовая доза, мг Course dose, mg		8400
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.		17 649,41

Таблица 6. Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций с применением микафунгина у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**Table 6.** Costs for invasive fungal infections prevention using micafungin in patients after hematopoietic stem cell transplantation

Показатель Parameter	Значение Value
Средняя цена за 1 мг, руб. Average price for 1 mg, rub.	137,26
Доза, мг/сут Dose, mg/day	100
Длительность курса, сут Course duration, days	80
Курсовая доза, мг Course dose, mg	8000
Курсовая стоимость, руб. Course cost, rub.	1 098 080,00

Также применение позаконазола показало наилучшее соотношение по показателю «затраты–эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента: для таблеток – 217 604,16 и 37 127,94 руб., для суспензии – 238 312,95 и 40 661,31 руб. соответственно (см. табл. 7).

Применение позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 34036,09 руб. по сравнению с флуконазолом и на 110 136,40 руб. по сравнению с вориконазолом.

У пациентов после ТГСК анализ затрат показал наименьшие общие затраты для профилактики ИГИ при применении позаконазола в форме таблеток – 505 070,37 руб. и позаконазола в форме суспензии – 616 652,01 руб. Затраты на профилактику ИГИ вориконазолом составили 634 735,77 руб., микафунгином –

1 278 157,98 руб. (табл. 8). При этом в структуре общих затрат для каждого лекарственного препарата преобладали затраты именно на профилактику ИГИ (с учетом большой длительности курса). Так, для позаконазола в форме таблеток они составили 422 739,00 руб., для позаконазола в форме суспензии – 534 320,64 руб., для вориконазола – 446 775,00 руб., для микафунгина – 109 080,00 руб. Также у пациентов после ТГСК применение позаконазола в форме таблеток показало наилучшее соотношение по показателям «затраты–эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента: 557 472,8294 и 94 048,08 руб. соответственно.

Таким образом, применение позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов после ТГСК позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 129 665,40 руб.

Таблица 7. Анализ «затраты–эффективность» профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Table 7. Cost–effectiveness analysis for invasive fungal infections prevention in patients with acute myeloid leukemia

Показатель Parameter	Позаконazol (таблетки) Posaconazole (tablets)	Позаконazol (суспензия) Posaconazole (suspension)	Вориконazol Voriconazole	Флуконазол Fluconazole
Анализ затрат <i>Cost analysis</i>				
Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs for invasive fungal infections prevention, rub.	114 818,00	133 580,16	119 325,00	17 649,41
Затраты на терапию инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs for invasive fungal infections therapy, rub.	49 364,10	49 364,10	112 697,19	128 031,57
Затраты на пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs of hospital stay, diagnostic and treatment procedures and monitoring due to invasive mycoses, rub.	32 967,27	32 967,27	75 263,58	85 504,48
Анализ эффективности <i>Efficiency analysis</i>				
Частота развития инфекций при профилактике, % The infections frequency with prophylaxis, %	9,4	9,4	21,46	24,38
Отсутствие прорывных инфекций при профилактике, % The absence of breakthrough infections with prophylaxis, %	90,60	90,60	78,54	75,62
Годы продленной жизни Years of extended life	5,310	5,310	5,228	5,197
Общие затраты, руб. Total costs, rub.	197 149,37	215 911,53	307 285,77	231 185,46
Коэффициент «затраты–эффективность», руб. на 1 предотвращенный случай инфекций The cost–effectiveness ratio, rubles/one prevented infections case, rub.	217 604,16	238 312,95	391 247,48	305 719,99
Коэффициент «затраты–эффективность», руб/год Cost–effectiveness ratio, rubles/year	37 127,94	40 661,31	58 776,93	44 484,41

Таблица 8. Анализ «затраты–эффективность» профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 8. Cost–effectiveness analysis for invasive fungal infections prevention in patients after hematopoietic stem cell transplantation

Показатель Parameter	Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole
<i>Анализ затрат Cost analysis</i>				
Затраты на профилактику инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs for invasive fungal infections prevention, rub.	422 739,00	534 320,64	446 775,00	1 098 080,00
Затраты на терапию инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs for invasive fungal infections therapy, rub.	49 364,10	49 364,10	112 697,19	128 031,57
Затраты на пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния по причине инвазивных грибковых инфекций, руб. Costs of hospital stay, diagnostic and treatment procedures and monitoring due to invasive fungal infections, rub.	32 967,72	32 967,72	75 263,58	85 504,48
<i>Анализ эффективности Efficiency analysis</i>				
Частота развития инфекций при профилактике, % The infections frequency with prophylaxis, %	9,4	9,4	21,46	20,56
Отсутствие прорывных инфекций при профилактике, % The absence of breakthrough infections with prophylaxis, %	90,60	90,60	78,54	79,44
Годы продленной жизни Years of extended life	5,310	5,310	5,228	5,236
Общие затраты, руб. Total costs, rub.	505 070,37	616 652,01	634 735,77	1 278 157,98
Коэффициент «затраты–эффективность», руб. на 1 предотвращенный случай инфекций The cost–effectiveness ratio, rubles/one prevented infections case, rub.	557 472,82	680 631,36	808 168,80	1 608 960,20
Коэффициент «затраты–эффективность», руб/год Cost–effectiveness ratio, rubles/year	94 116,83	116 130,32	121 410,82	244 109,62

Примечание. Экстраполяция данных с учетом равной частоты инфекций для микафунгина и флуконазола.
Note. Data extrapolation taking into account equal infection rates for micafungin and fluconazole.

по сравнению с вориконазолом и на 773 087,61 руб. по сравнению с микафунгином.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению исходной цены на позаконазол в сторону увеличения до +70 % у пациентов с ОМЛ и до +53 % у пациентов после ТГСК. Наибольшей чувствительностью модель обладает к частоте развития ИГИ при неудачной профилактике.

Результаты анализа «влияние на бюджет». Анализ «влияние на бюджет» профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ показал, что при возможном размере когорты 2288 человек увеличение доли применения позаконазола в форме таблеток с 5 до 15 % и суспензии с 20 до 35 % при снижении доли использования вориконазола с 25 до 15 % и флуконазола с 50 до 35 % в госу-

дарственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 30 441 219,72 руб. (табл. 9).

У пациентов после ТГСК при возможном размере когорты 100 человек увеличение доли применения позаконазола в закупках позволит снизить затраты бюджета на 11 219 243,54 руб. (табл. 10).

Обсуждение

В данной работе мы собрали прямые и непрямые доказательства эффективности и экономической обоснованности применения позаконазола для профилактики грибковых инфекций у пациентов гематологического профиля, что может представлять интерес как для врачей-клиницистов, так и для организаторов здравоохранения. Высокий риск развития ИГИ на фоне

Таблица 9. Анализ «влияние на бюджет» профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов с острым миелоидным лейкозом (Россия; n = 2288)

Table 9. Budget impact analysis for invasive fungal infections prevention in patients with acute myeloid leukemia (Russia; n = 2288)

Показатель Parameter	Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole	Всего Total
Доля 1, % Proportion 1, %	5	20	25	50	100
Доля 2, % Proportion 2, %	15	35	15	35	100
Затраты Costs					
Бюджет 1, руб. Budget 1, rub.	22 553 888,30	98 801 117,63	175 767 462,44	264 476 165,27	561 598 634
Бюджет 2, руб. Budget 2, rub.	67 661 664,91	172 901 955,86	105 460 477,46	185 133 315,69	531 157 414
Экономия, руб. Savings, rub.					30 441 219,72

Таблица 10. Анализ «влияние на бюджет» профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Россия; n = 100)

Table 10. Budget impact analysis for invasive fungal infections prevention in patients after hematopoietic stem cell transplantation (Russia; n = 100)

Показатель Parameter	Позаконазол (таблетки) Posaconazole (tablets)	Позаконазол (суспензия) Posaconazole (suspension)	Вориконазол Voriconazole	Флуконазол Fluconazole	Всего Total
Доля 1, % Proportion 1, %	5	20	25	50	100
Доля 2, % Proportion 2, %	15	35	15	35	100
Затраты Costs					
Бюджет 1, руб. Budget 1, rub.	2 525 351,87	12 333 040,27	15 868 394,35	63 907 899,14	94 634 686
Бюджет 2, руб. Budget 2, rub.	7 576 055,60	21 582 820,47	9 521 036,61	44 735 529,40	83 415 442
Экономия, руб. Savings, rub.					11 219 243,54

миелосупрессии и высокая стоимость лечения этих инфекций подчеркивают остроту проблемы. На основании анализа затрат можно утверждать, что выбор современных лекарственных средств (позаконазол и вориконазол) для профилактики ИГИ хоть и повышает затраты на саму профилактику, но значительно снижает стоимость лечения развившегося микоза и общую стоимость ведения пациента с учетом диагностики и пребывания больного в стационаре.

Высокая стоимость лечения ИГИ продемонстрирована также в зарубежных фармакоэкономических исследованиях [18]. По данным исследования А. Kim

и соавт., проведенного в Америке за период 2000–2006 гг., в которое вошли 1603 пациента с подтвержденным диагнозом инвазивного аспергиллеза, медиана стоимости лечения заболевания составила 52,803 (25,929–100,730) доллара США, при этом 7,2 % от общего объема расходов приходилось на приобретение антимикотических препаратов для внутривенного введения. Летальность составила 36,7 % [19].

Увеличение расходов на ведение пациентов с ОМЛ или МДС при развитии у них ИГИ также изучали немецкие врачи. Так, дополнительные затраты составили

2106 евро на 1 пациента, при этом на приобретение противогрибковых лекарственных препаратов потребовалось 36 % от данной суммы, на диагностику и пребывание в стационаре — 32 % [20].

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 выступали 52 истории болезни пациентов с развившимися ИГИ. «Доказанный» аспергиллез диагностировали у 17,3 % пациентов, «вероятный» — у 82,7 %. Внедрение в клиническую практику новых дорогостоящих противогрибковых средств, современных высокотехнологических методов диагностики в сочетании с увеличением числа больных с ИГИ привело к заметному увеличению общего объема расходов, потраченных на лечение микоза в год, — с 11,5 тыс. крон в 2000 г. до 6,2 млн крон в 2006 г. [21].

Российское клиничко-экономическое исследование использования позаконазола в сравнении с флуконазолом и итраконазолом для первичной профилактики ИГИ впервые было проведено Ю.Б. Белоусовым с соавт. в 2009 г. [22]. Выявлено, что средняя стоимость лечения микозов в группе пациентов, получавших позаконазол, была ниже на 5,6 % по сравнению со стоимостью в группе пациентов, принимавших другие препараты. Суммарные затраты на лечение ИГИ в группе пациентов, получавших позаконазол, были в 2,2 раза меньше по сравнению с затратами на другие препараты. Анализ свидетельствовал о том, что профилактика позаконазолом была одновременно менее затратной и более эффективной по сравнению с профилактикой флуконазолом и итраконазолом. Односторонний анализ чувствительности показал, что на фоне профилактики позаконазолом частота развития ИГИ имеет большее влияние на инкрементальный коэффициент эффективности затрат, чем изменение связанных с ИГИ затрат или цены на противогрибковые средства [22].

Также ранее авторами были опубликованы результаты фармакоэкономического анализа применения позаконазола в виде суспензии для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения ОМЛ или МДС [13]. Анализ затрат показал, что наименьшие общие затраты для профилактики инвазивных микозов связаны с применением позаконазола — 185 745,49 руб.; общие затраты при использовании флуконазола составили 275 360,26 руб., вориконазола — 299 792,76 руб. При этом в структуре общих затрат для позаконазола и вориконазола преобладали затраты на профилактику инвазивных микозов — 155 017,17 и 156 93,92 руб. соответственно, а для флуконазола затраты на терапию развившихся инвазивных микозов они составили 168 390,45 руб., что объясняется значительно большей частотой развития инвазивных микозов для флуконазола по сравнению с позаконазолом и вориконазолом. Применение позаконазола показало наилучшее

соотношение по показателям «затраты—эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента (191 490,20 и 34980,32 руб. соответственно).

Схожие результаты были получены и для таблетированной формы позаконазола в международных работах [23, 24]. Проведенный испанскими исследователями R. Sámaга и соавт. анализ «затраты—эффективность» использования позаконазола в таблетированной форме у пациентов с миелоидным лейкозом и МДС для профилактики ИГИ показал, что применение позаконазола в форме таблеток было ассоциировано с меньшим риском ИГИ (0,46 против 0,111), большей продолжительностью жизни (2,92 года против 2,69 года) и меньшей общей стоимостью (5906,06 евро против 7847,2 евро на пациента) по сравнению с флуконазолом и итраконазолом. Анализ чувствительности показал, что применение позаконазола в форме таблеток с вероятностью 79,9 % будет более эффективным, чем использование флуконазола и итраконазола [23], что согласуется с нашими результатами.

Результаты проведенной нами работы показали, что применение позаконазола в таблетированной лекарственной форме для профилактики ИГИ у пациентов от 13 лет и старше с длительной нейтропенией и у реципиентов ТГСК является клинически эффективным и экономически оправданным в рамках системы государственного льготного лекарственного обеспечения в России.

Заключение

- Обзор литературы продемонстрировал, что применение сравниваемых лекарственных препаратов для профилактики ИГИ эффективно, при этом наибольшей эффективностью обладает позаконазол.
- На основании данных исследования фармакокинетики можно говорить об эквивалентности действия различных лекарственных форм позаконазола.
- Анализ затрат на лекарственные препараты у пациентов с ОМЛ показал, что наименьшие общие затраты были при профилактике ИГИ позаконазолом в форме таблеток — 197 149,37 руб. и позаконазолом в форме суспензии — 215 911,53 руб.; затраты на профилактику ИГИ флуконазолом составили 231 185,46 руб., вориконазолом — 307 285,77 руб. Анализ затрат на лекарственные препараты у пациентов после ТГСК показал наименьшие общие затраты для профилактики ИГИ позаконазолом в форме таблеток — 505 070,37 руб. и позаконазолом в форме суспензии — 616 652,01 руб.; затраты на профилактику ИГИ вориконазолом составили 634 735,77 руб., микафунгином — 1 278 157,98 руб.
- Анализ «затраты—эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента показал наилучшее соотношение для позаконазола в таблетированной лекарственной форме.

- Применение позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 110 136,40 руб. по сравнению с вориконазолом и на 34 036,09 руб. по сравнению с флуконазолом, у пациентов после ТГСК – на 129 665,40 руб. по сравнению с вориконазолом и на 773 087,61 руб. по сравнению с микафунгином.
- Анализ «влияние на бюджет» у пациентов с ОМЛ показал, что при возможном размере когорты

2 288 человек увеличение доли применения позаконазола в форме таблеток с 5 до 15 % и суспензии с 20 до 35 % при снижении доли использования вориконазола с 25 до 15 % и флуконазола с 50 до 35 % в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 30 441 219,72 руб., а у пациентов после ТГСК – на 11 219 243,54 руб. (из расчета на 100 пациентов).

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 medicinskoj akademii posle diplomnogo obrazovaniya = Bulletin of the Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies 2010;2(4):5–18. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shahzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.)].
3. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Под ред. Н.Н. Клишко. 2-е изд. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units: Russian recommendations. Ed.: N.N. Klimko. 2nd edn. Moscow: Farmtek, 2015. 96 p. (In Russ.)].
4. 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.
5. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID/ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018;24:e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
6. 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. DOI: 10.2147/ceor.s4244.
7. Nguyen S., Truong J.Q., Bruning J.B. Targeting unconventional pathways in pursuit of novel antifungals. Front Mol Biosci 2021;7:621366. DOI: 10.3389/fmolb.2020.621366.
8. Shen Y., Huang X.J., Wang J.X. et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(9):738–45. DOI: 10.5414/CP201880.
9. 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 2015;60(1):376–86. DOI: 10.1128/AAC.01985-15.
10. Lee C.H., Lin C., Ho C.L., Lin J.C. Primary fungal prophylaxis in hematological malignancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Antimicrob Agents Chemother 2018;62(8):e00355–18. DOI: 10.1128/AAC.00355-18.
11. Su H.C., Hua Y.M., Feng I.J., Wu H.C. Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. Infect Drug Resist 2019;12:1311–24. DOI: 10.2147/IDR.S203579.
12. Wang J., Zhou M., Xu J. et al. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Netw Open 2020;3(10):e2017652. DOI: 10.1001/amanet-workopen.2020.17652.
13. 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. [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. Oncohematology = Oncohematology 2019;14(1):49–59. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-49-59.
14. Государственный реестр предельных отпускных цен на ЖНВЛП 2020. Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [The State register of limiting prices for vital medications 2020. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.)].
15. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004. 404 с. [Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical and economic analysis. Eds.: P.A. Vorob'ev, Moscow: N'yudiamed, 2004. 404 p. (In Russ.)].
16. Омеляновский 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. 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.
18. Benedict K., Jackson B.R., Chiller T., Beer K.D. Estimation of direct healthcare costs of fungal diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2019;68(11):1791–7. DOI: 10.1093/cid/ciy776.
 19. 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):e301–12. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01903.x.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.)].
 23. Cámara R., Gozalbo I., Jurado M. et al. Cost–effectiveness of posaconazole tablets for invasive fungal infections prevention in acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome patients in Spain. *Adv Ther* 2017;34(9):2104–19. DOI: 10.1007/s12325-017-0600-1.
 24. Grau S., Cámara R., Jurado M. et al. Cost–effectiveness of posaconazole tablets *versus* fluconazole as prophylaxis for invasive fungal diseases in patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Health Econ* 2018;19(4):627–36. DOI: 10.1007/s10198-017-0907-5.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Крысанов / I.S. Krysanov: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>
 Е.В. Макарова / E.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>
 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>
 Н.Н. Климко / N.N. Klimko: <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

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.