

Экономическое преимущество пероральной медикаментозной терапии цитомегаловирусной инфекции

К. Трой Соммервилль*

Директор программы клинических исследований

Резюме: Описываются экономические преимущества пероральной медикаментозной терапии перед внутривенной при лечении цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

Общая стоимость перорального лечения обычно бывает ниже, чем внутривенного, хотя затраты самого больного зависят от объема его страховки. Другие преимущества пероральной терапии включают более высокую безопасность и удобство, что может улучшать соблюдение больными назначенного лечения и качество их жизни.

Пероральное применение ганцикловира вместо внутривенного для поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита у больных СПИДом снижало частоту развития нейтропении и сепсиса, объем используемых госпитальных и амбулаторных ресурсов, а также стоимость лечения. Пероральная терапия также улучшала качество жизни больных. Анализ соотношения “затраты-эффективность” для разных схем профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантата печени показал, что такая профилактика необходима всем больным, причем пероральная профилактика ганцикловиrom имеет лучшее соотношение “затраты-эффективность”, чем внутривенное применение ганцикловира, и более предпочтительна, чем пероральное применение ацикловира или внутривенное применение анти-ЦМВ иммуноглобулина. Пероральный препарат-предшественник ганцикловира валганцикловир в этом анализе не рассматривался.

Пероральная поддерживающая терапия ЦМВ-инфекции по сравнению с внутривенной обычно имеет лучшее соотношение “затраты-эффективность” и более высокую безопасность и удобство.

Выбор между пероральной и внутривенной терапией ЦМВ-инфекции зависит от их стоимости, безопасности, удобства проведения, от соблюдения больными назначенного лечения, а также от влияния лечения на качество жизни больных. Общая стоимость внутривенной терапии обычно бывает выше, чем пероральной, из-за необходимости внутривенных манипуляций и дополнительных затрат времени и усилий медперсонала. Однако для больных затраты при внутривенной терапии могут быть меньше, чем при пероральной, в зависимости от условий их страховки и дополнительных выплат. Большие суммы, выплачиваемые самими больными за лекарства, могут влиять на соблюдение ими назначенного лечения.

Внутривенная терапия сопряжена со значительным риском развития бактериальной и грибковой инфекции. В клиниках США ежегодно происходит 250 000 случаев заражения крови после установки центрального венозного катетера.¹ Согласно оценкам, каждый такой случай увеличивает стоимость лечения больного примерно на \$25 000.² Большинство иммуносупрессивных препаратов необходимо вводить через центральный венозный катетер, и его постановка проводится в условиях стационара. Особенно высокий риск развития инфекции имеют реципиенты трансплантатов солидных органов, которые получают иммуносупрессивные препараты для профилактики отторжения трансплантата. У таких больных повышен риск развития септицемии, лечение которой стоит очень дорого из-за необходимости длительной госпитализации (по данным системы государственного страхования США Медикейр - в среднем 6,35 дня при стоимости \$10000). При сохранении периферического катетера на месте более 96 часов повышается риск развития

* Адрес для переписки: Dr. K. Troy Sommerville, e-mail troy.sommerville@hsc.utah.edu

Материалы симпозиума “Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у реципиентов трансплантатов солидных органов: клинические и экономические последствия новых стратегий”, состоявшегося 10 декабря 2002 г. в рамках съезда Американского общества фармацевтов здравоохранения (ASHP) в Атланте (США). Симпозиум спонсирован образовательным грантом от компании Рош Фармасьютикалс.

флебита в участке установки катетера, а флебит является фактором риска развития инфекции. Однако продолжительность большинства схем внутривенной терапии ЦМВ-инфекции превышает 96 часов.

Внутривенное введение препаратов может неблагоприятно влиять на качество жизни больных, и оно менее удобно, чем пероральное лечение. Больные, проживающие в сельских районах, где внутривенную терапию в домашних условиях проводить невозможно, для получения лечения должны совершать поездки на большие расстояния в больницу, имеющую условия для такого лечения. Неудобство, связанное с проведением внутривенной терапии, может неблагоприятно влиять на согласие больных получать назначенное лечение и на результат лечения, особенно если такое лечение должно проводиться длительное время.

Больные с ВИЧ-инфекцией

У больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) одной из наиболее распространенных оппортунистических инфекций является ЦМВ-ретинит, который может приводить к слепоте.³ Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART) снизило заболеваемость ЦМВ-ретинитом среди ВИЧ-инфицированных больных и больных СПИДом.³ Однако ЦМВ-ретинит остается постоянной и дорогостоящей проблемой для таких больных.⁴

Существуют 3 стадии лечения ЦМВ-ретинита. Индукционная терапия включает введение больших доз препаратов в течение 2-3 недель. Затем проводится поддерживающая терапия меньшими дозами, а при рецидиве (исчезновении эффекта поддерживающей терапии и появлении симптомов) проводится ре-индукция ремиссии.

В начале 1990-х г.г. было проведено рандомизированное длительное исследование для сравнения стоимости пероральной и внутривенной поддерживающей терапии ганцикловиром у 117 больных СПИДом с ЦМВ-ретинитом.⁵ Для оценки средней стоимости лечения использовали данные системы страхования США Медикейд. Обе группы больных в этом исследовании предварительно получали 21-дневный курс индукционной терапии. Средний срок до первого рецидива ретинита при пероральной и внутривенной поддерживающей терапии составил соотв. 57 и 62 дня (различие недостоверно). Однако средняя стоимость одного курса пероральной терапии (\$4938) была значительно меньше, чем стоимость одного курса внутривенной терапии (\$8587). Курс перорального лечения составлял в среднем 78 дней, а курс внутривенной терапии – 83 дня. Экстраполяция этих данных на 1 год лечения ЦМВ-ретинита дала экономию затрат при проведении пероральной терапии по сравнению с внутривенной \$8446 на одного больного.

В другом исследовании была использована модель принятия решения для сравнения ожидаемой стоимости годового лечения при проведении трех разных схем терапии вновь-диагностированного ЦМВ-ретинита у больных СПИДом.⁶ Для расчетов использовали официальные правительственные данные за 1994 г. В результате для следующих схем лечения получены следующие величины затрат на одного больного: 1) в/в индукционная и поддерживающая терапия фоскарнетом - \$47918; 2) в/в индукционная и поддерживающая терапия ганцикловиром - \$38817; 3) в/в индукционная терапия ганцикловиром и п/о поддерживающая терапия ганцикловиром - \$ 32016. Таким образом, согласно данной модели можно ожидать, что переход с внутривенной на пероральную поддерживающую терапию ганцикловиром даст экономию затрат \$6781 на одного больного. Ретроспективный анализ результатов долгосрочного рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивалась эффективность перорального и внутривенного применения ганцикловира для поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита у больных СПИДом, показал, что пероральная терапия сопровождается

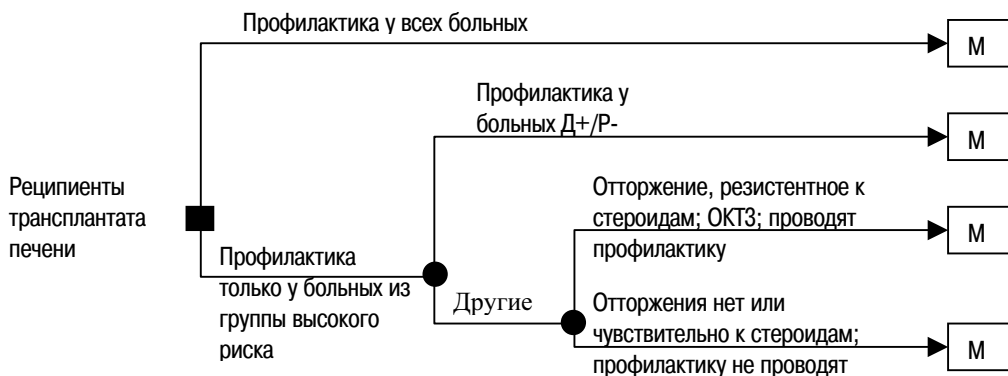


Рисунок 1. Графа принятия решения, включающий разные стратегии профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов печени. ■ - точка принятия первого решения, ● - точки принятия второго и третьего решений (см. текст); М – анализ в модели Маркова. Воспроизводится с разрешения автора из (8).

меньшим использованием ресурсов клиник и поликлиник.⁷ Пероральная терапия устраняла потребность в установке центрального венозного катетера и риск инфекции в месте установки катетера. Пероральная терапия также сопровождалась меньшим риском развития нейтропении и сепсиса и улучшала качество жизни больных.

Реципиенты трансплантатов печени

Для анализа “затраты-эффективность” пяти различных пероральных и внутривенных схем профилактики ЦМВ-инфекции в условной группе из 1000 больных, подвергавшихся ортотопической пересадке печени, была использована модель Маркова и симуляция (модель принятия решения) второго порядка по Монте-Карло.⁸ ЦМВ-носительство определяли как наличие вируса в крови, моче, мокроте или кале, а ЦМВ-инфекцию – как ЦМВ-носительство, сопровождающееся лихорадкой, лейкопенией и поражением тканей.

Был составлен граф принятия решения, включающий разные схемы лечения (рисунок 1). Первым шагом в этом графе является принятие решения о том, проводить ли профилактику ЦМВ-инфекции всем больным или только больным из группы высокого риска. Второй шаг касался больных из группы высокого риска и заключался в принятии решения о проведении профилактики ЦМВ-инфекции либо только у серонегативных реципиентов печени от сероположительного донора (Д+/Р-), либо также при других сочетаниях наличия и отсутствия антител к ЦМВ у донора и реципиента, которые имеют меньший риск развития ЦМВ-инфекции. Третий шаг касался больных с иными, чем Д+/Р-, сочетаниями наличия и отсутствия антител к ЦМВ у донора и реципиента, и заключался в принятии решения о проведении или не проведении профилактики ЦМВ-инфекции у больных с резистентным к стероидам отторжением трансплантата, получавших моноклональные антилимфоцитарные иммуносупрессивные антитела муромонаб-CD3 (ОКТ-3), или у больных с чувствительным к стероидам отторжением трансплантата, не нуждающихся в профилактике ЦМВ-инфекции.

С использованием опубликованных данных была рассчитана вероятность появления одного из состояний здоровья больного в модели Маркова (рисунок 2). Для расчетов использовали следующие оценки затрат: 1 год стандартного наблюдения (без лечения) - \$50000; диагностика ЦМВ-инфекции у больных с подозрением на такую инфекцию - \$3000; лечение ЦМВ-инфекции - \$10 000; лечение острого отторжения трансплантата - \$5000; применение ОКТ3 в случае резистентного к стероидам отторжения - \$2000. Все цены приводили к курсу \$ в 1995 г.

В данной модели также учитывали качество жизни больных. Предполагали, что сама ЦМВ-инфекция не влияет на качество жизни; в случае отторжения трансплантата качество жизни

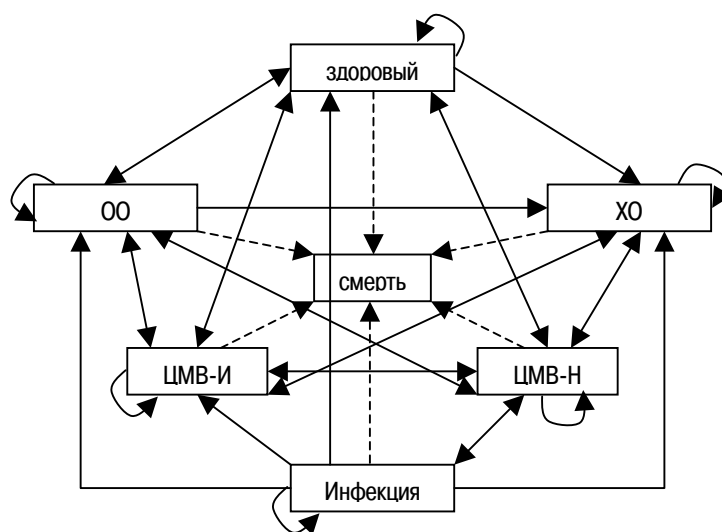


Рисунок 2. Различные состояния здоровья больных после пересадки печени (модель Маркова). Стрелки указывают возможные направления изменения здоровья, разрешаемые этой моделью. ОО – острое отторжение; ХО – хроническое отторжение; ЦМВ-И – ЦМВ-инфекция; ЦМВ-Н – ЦМВ-носительство. Инфекция – развитие второй оппортунистической инфекции. Воспроизводится из разрешения автора из (8).

ухудшается на 10%, при развитии ЦМВ-инфекции – на 25%, при хроническом отторжении трансплантата – на 50%, и при развитии второй оппортунистической инфекции одновременно с ЦМВ – на 50%. ЦМВ-инфекция часто сопровождается другими инфекциями.

Исходный анализ показал, что двумя предпочтительными схемами лечения являются внутривенное применение ганцикловира (6 мг/кг/сут в течение 30 дней, затем 5 мг/кг/сут по 5 дней в неделю в течение 100 дней) и пероральное применение ганцикловира (1 г 3 раза в день в течение 100 дней), так доля времени, в течение которого у больных наблюдались симптомы ЦМВ-инфекции, при применении этих схем была меньше (соотв. 0,66% и 3,32%), чем при в/в применении анти-ЦМВ иммуноглобулина (150 мг/кг однократно не позже, чем через 72 часа после трансплантации, затем по 150 мг/кг в недели 2, 4, 6 и 8 и 100 мг/кг в недели 12 и 16 – 6,03%), пероральном применении ацикловира в течение 6 месяцев (800 мг 4 раза в день– 5,76%) и пероральном применении ацикловира в течение 3 месяцев (800 мг 4 раза в день– 5,89%). Для каждой из двух предпочтительных схем терапии было рассчитано соотношение “затраты-эффективность” при проведении профилактики всем больным или только больным из группы высокого риска (т.е. серонегативным реципиентам органов от сероположительного донора (Д+/Р-) или больным, получающим ОКТЗ в связи с отторжением, резистентным к стероидам) (Таблица 1). Для обеих этих схем проведение профилактики ЦМВ-инфекции всем больным имело лучшее соотношение “затраты-эффективность”, чем проведение профилактики только больным из группы высокого риска (лучшее соотношение - более низкое). Эта модель также показала, что пероральное применение ганцикловира по сравнению с внутривенным имеет лучшее соотношение “затраты-эффективность”.

Ограничения этой модели включают отсутствие учета не прямых затрат и затрат, связанных с лечением побочных эффектов проведения профилактики ЦМВ-инфекции. Не учитывается также влияние осложнений пересадки печени, в том числе рецидива основного заболевания, потребовавшего проведения трансплантации (напр., гепатита С). Эта модель также не учитывает проведения предупредительной терапии ЦМВ-инфекции и возможности резистентности вируса.

Таблица 1. Соотношение “затраты-эффективность” внутривенного и перорального применения ганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции у условных реципиентов трансплантатов печени*⁸

Больные и лечение	Средняя стоимость (\$)	средняя эффективность (кол-во месяцев без инфекции с поправкой на качество жизни)	Отношение “затраты-эффективность” (\$ за 1 месяц без инфекции с поправкой на качество жизни)	Нарастающий итог отношения “затраты-эффективность” (\$ за 1 год без инфекции с поправкой на качество жизни) ¹
Внутривенно ганцикловир только у больных из группы высокого риска ²	49 613	8,5290	5791	
Внутривенно ганцикловир у всех больных	58 933	11,1079	5334	43 367
Перорально ганцикловир только у больных из группы высокого риска ²	47 559	8,5157	5569	
Перорально ганцикловир у всех больных	53 165	11,0987	4867	26 044

* В условной группе из 1000 больных, подвергавшихся ортотопической пересадке печени и наблюдавшихся в течение 1 года после трансплантации; цены приведены к курсу \$ в 1995 г.

¹ по сравнению с проведением профилактики только у больных из группы высокого риска

² группу высокого риска составляют серонегативные реципиенты органов от сероположительного донора (Д+/Р-) и больные, получавшие муромонаб-CD3 в связи с отторжением трансплантата, резистентным к стероидам

Заключение

Пероральная медикаментозная терапия ЦМВ-инфекции имеет преимущество перед внутривенной благодаря ее меньшей стоимости и более высокой безопасности и удобству для больного, что может улучшать соблюдение больными назначенного лечения и качество жизни

больных. Пероральное применение ганцикловира для лечения ЦМВ-ретинита у больных с ВИЧ-инфекцией или СПИДом сопровождается значительной экономией затрат, имеет более высокую безопасность и сильнее улучшает качество жизни, чем внутривенная терапия. Анализ соотношения “затраты-эффективность” позволяет предположить, что профилактику ЦМВ-инфекции необходимо проводить всем реципиентам трансплантатов печени, причем у этих больных пероральная профилактика ганцикловиром имеет лучшее соотношение “затраты-эффективность”, чем внутривенное применение ганцикловира, и более предпочтительна, чем пероральное применение ацикловира или внутривенное применение анти-ЦМВ иммуноглобулина.