

Анализ медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии при хронической болезни почек

Колбин А.С.^{1,2}, Курылев А.А.², Котенко О.Н.³, Волгина Г.В.⁴

1 — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова

2 — Санкт-Петербургский государственный университет

3 — Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы

4 — Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Введение

Глобальная распространённость хронической болезни почек (ХБП) составляет около 7% у лиц в возрасте ≥ 30 лет и до 23-36% у лиц в возрасте ≥ 64 лет [1]. Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) являются ведущей причиной смерти 40-50% пациентов с терминальной стадией ХБП, а ежегодная смертность диализных больных составляет 7-9,5%, что в тридцать раз превышает сердечно-сосудистую летальность в общей популяции [2]. Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований показали, что системные нарушения минерально-костного обмена при ХБП (ХБП-МКН) тесно связаны с кардиоваскулярной патологией (ренокардиальный синдром), поражением костной ткани и сосудистыми нарушениями (костно-сосудистая ось).

ХБП-МКН характеризуются нарушением гомеостаза фосфора (Р), кальция (Са) и минерал-регулирующих гормонов — паратиреоидного гормона (ПТГ), 1,25(ОН)₂D и фактора роста фибробластов (FGF-23). Ключевая роль в развитии ХБП-МКН принадлежит гиперфосфатемии, которая стимулирует секрецию остеобlastами фосфат-регулирующего гормона — фактора роста фибробластов (FGF-23), который ингибирует реабсорбцию Р, снижая в проксимальном канальцевом эпителии активность белков Na-Pi котранспортёров (Na-Pi 2a и Na-Pi 2c) и синтез 1,25(ОН)₂D, увеличивает уровни ПТГ. Строго говоря, воздействие высоких уровней Р на прогрессирование ВГПТ также является частью прямого действия, путём увеличения периода полураспада мРНК ПТГ в парашитовидных железах и стимуляции секреции ПТГ [3-5].

Гиперфосфатемия представляет собой один из наиболее важных факторов риска серьёзных клинических осложнений, общей и кардиоваскулярной летальности [6-10]. В 2004 г. Block G. и соавт. [6] представили результаты когортного исследования диализных пациентов (n=40538) и установили, что гиперфосфатемия является независимым и мощным предиктором летальности диализных пациентов. Так, относительный риск (relative risk — RR) смерти при уровнях сывороточного Р в диапазоне 5,5—6,0 мг/дл составил 1,25 (1,18—1,33), а общая зависимость между уровнями Р и неблагоприятными исходами представляла собой U-образную кривую.

Годом позже Kestenbaum B. и соавт. [11] представили данные большого обсервационного исследования, в котором также изучали взаимосвязь между уровнем Р сыворотки и смертностью, но среди пациентов с додиализной ХБП. Авторы подтвердили, что содержание Р остаётся в пределах нормы до тех пор, пока СКФ не падает >35 мл/мин. С этого момента средний уровень сывороточного Р начинает быстро увеличиваться. Было установлено, что увеличение уровня Р сыворотки $>3,5$ мг/дл сопровождалось значительным повышением риска смерти (он возрастал с каждым увеличением показателя Р на 0,5 ммоль/л). Таким образом, было показано, что даже незначительное повышение уровня Р в сыворотке у пациентов с умеренно пониженной функцией почек сопряжено с увеличением риска смерти.

Большой интерес вызвали результаты крупных эпидемиологических исследований, в которых была проанализирована и установлена взаимосвязь между уровнями сывороточного Р, кардиоваскулярными событиями и риском смерти в общей популяции, а также у пациентов с коронарной болезнью сердца

без ХБП и у здоровых людей в возрасте от 18 до 30 лет [12-14]. Продemonстрированная в когортных исследованиях взаимосвязь между относительным увеличением P в сыворотке крови (в пределах верхних границ референсных значений) среди лиц с КВЗ и нормальной функцией почек, побудила некоторых исследователей оценить роль P как «нового холестерина» [15]. Взаимоотношения между P и сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть объяснены несколькими предполагаемыми механизмами, в частности, ускоренной прогрессией сосудистой кальцификации, которая концептуально связана с положительным балансом P, свойственного ХБП, а также чрезмерными дозами Са-содержащих фосфат-связывающих препаратов (ФСП) и витамина D.

Профилактика и коррекция гиперфосфатемии является одной из основных целей управления ХБП-МКН и достигается оптимизацией баланса P путём снижения его потребления с пищей, увеличения элиминации диализом и уменьшения абсорбции. Уменьшение абсорбции P в кишечнике обеспечивается назначением ФСП, которые не только эффективно снижают уровень сывороточного P, FGF-23, но также ПТГ, оказывают благоприятное влияние на кости и исходы кальцификации, особенно на ранних стадиях ХБП. В проспективном когортном исследовании, включавшем более 10 тысяч пациентов на диализе, *Isakova T. и соавт.* установили увеличение 1-годовой выживаемости пациентов, начавших лечение ФСП в первые 3 мес. диализа (по сравнению с пациентами, не получавшими ФСП). Эти результаты позволили заключить, что применение ФСП ассоциировано с улучшением выживаемости пациентов, начавших терапию диализом [16].

В проспективном рандомизированном исследовании TTG (Treat-to-Goal) сравнивали эффективность влияния Севеламера гидрохлорида на уровень P и производство СахР, прогрессирование кальцификации коронарных артерий (ККА) и аорты, параметры костного метаболизма по сравнению с карбонатом Са. Была показана более высокая частота эпизодов гиперкальциемии у пациентов, получавших карбонат Са (16 и 5% соответственно; $p=0,04$), как и повышение индекса ККА (25 и 6%; $p=0,02$) и аорты (28 и 5%; $p=0,02$) по сравнению с Севеламером. Анализ после завершения исследования показал, что у пациентов, получавших препараты Са, отмечали значимое снижение минеральной плотности кости грудных позвонков, сопряжённое с увеличением индекса ККА. Таким образом, исследование продемонстрировало, что Са-содержащие ФСП увеличивают прогрессирование кальцификации сосудов как непосредственно, так и за счёт увеличения системной нагрузки Са и снижения его содержания в костных депо [17].

В проспективном рандомизированном исследовании DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited),

в которое были включены 2103 пациента, находившихся на гемодиализе в течение 2 лет, изучали выживаемость пациентов, получавших Севеламер или Са-содержащий ФСП. Анализ показал, что частота госпитализаций и смертность среди пациентов старше 65 лет была значимо выше в группе терапии Са-содержащими ФСП [18].

Результаты открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования, проведённого с целью сравнения влияния Севеламера и Са-содержащих ФСП на смертность от аритмий, любых сердечно-сосудистых причин и общую смертность, показали 10-кратное снижение риска смертности от любых сердечно-сосудистых причин (отношение шансов (odds ratio — OR) 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,04-0,19; $p<0,001$) в группе пациентов, получавших Севеламер, по сравнению с карбонатом Са. Общая смертность (но не смертность от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями) также снизилась в группе Севеламера (OR 0,20 [95% ДИ 0,13-0,31; $p<0,001$] и OR 0,63 [95% ДИ 0,31-1,25; $p=0,2$] соответственно. Полученные данные свидетельствовали о том, что улучшение выживаемости было связано с влиянием препаратов на сердечно-сосудистую систему [19].

При систематизированном обзоре 11 рандомизированных исследований ($n=4622$; 936 случаев смерти) у пациентов, получавших бескальциевые ФСП (Севеламер и лантан), было выявлено снижение общей смертности на 22% по сравнению с таковой у пациентов, принимавших препараты Са (относительный риск 0,78; 95% ДИ 0,61—0,98). В нерандомизированных исследованиях (2813 пациентов; 791 случай смерти) снижение общей смертности при лечении бескальциевыми ФСП составило 11% (RR 0,89, 95% ДИ 0,78—1,00), а в нерандомизированных и рандомизированных исследованиях в целом — 13% (RR 0,87, 95% ДИ 0,77—0,97). Одним из возможных объяснений снижения смертности может быть замедление кальцификации сосудов, что нашло подтверждение в более выраженном снижении индекса кальцификации сосудов при лечении бескальциевыми ФСП. Этот результат был статистически значимым при анализе данных, полученных при максимальной длительности наблюдения в каждом исследовании (средняя разница индекса Агатстона -95,26, 95% ДИ от -146,68 до -43,84) [8].

В последние годы особое внимание привлекают неклассические плейотропные эффекты Севеламера, которые могут оказывать влияние на снижение КВЗ и летальности. В ряде исследований показано, что Севеламер карбонат существенно снижает уровни FGF-23, мочевой кислоты, маркёров воспаления и оксидативного стресса, липопротеинов низкой плотности, HbA1c, и заметно увеличивает антиоксидантные маркёры и фетуин-А, независимо от уровня P [10].

Таким образом, несмотря на схожую эффективность Са-содержащих и не содержащих его ФСП в снижении уровня Р, эти препараты оказывают разное влияние на риск кальцификации, кардиоваскулярной и общей летальности. Назначение Са-содержащих ФСП связано с риском увеличения частоты гиперкальциемических эпизодов, особенно на фоне применения кальцитриола и активных метаболитов витамина D, а также кальцификации сосудов. Важно отметить, что даже применение стандартных доз Са в проспективных исследованиях и в отсутствие каких-либо эпизодов гиперкальциемии сопровождалось увеличением индекса кальцификации коронарных артерий. ФСП, не содержащие Са, уменьшают риск сосудистой кальцификации, снижают кардиоваскулярную и общую летальность.

Важным аспектом успешного применения любого препарата является его экономическая доступность для больного, в том числе и за счёт системы государственного (страхового) возмещения. Большей частью пациенты с ХБП являются инвалидами, т.е. относятся к категории социально незащищённых лиц. Заботу о лечении таких больных, как правило, берёт на себя государство, для которого важно понимать, какова цена вопроса и за что, собственно, оно будет платить.

Цель анализа

Цель анализа — определить целесообразность государственного (страхового) возмещения затрат на Севеламер (Ренагель, Джензайм (группа компаний Санофи), Нидерланды) в целях коррекции гиперфосфатемии у больных с терминальной стадией ХПН (ТХПН), находящихся на гемодиализе, на основе экономической оценки этой медицинской технологии.

Материалы и методы

При выполнении клинико-экономического анализа были использованы общепринятые подходы [20-23]. Для фармакоэкономической оценки использован анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с определением показателя «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio — CER) по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где DC — *прямые затраты (Direct Costs)*;

Ef — *эффективность (Effectiveness), выраженная в количестве лет общей выживаемости и количестве выполненных операций по трансплантации почки.*

Данные по затратам и эффективности были получены в результате Марковского моделирования. Также проводился экономический анализ с подсчётом инкрементального показателя «стоимость-

эффективность» (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) по следующей формуле:

$$ICER = (DC_{1 \text{ метода}} - DC_{2 \text{ метода}}) \div (Ef_{1 \text{ метода}} - Ef_{2 \text{ метода}})$$

Данный анализ отражает дополнительные затраты для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохранённой жизни. В случае если он меньше порога готовности общества платить, то стратегия признаётся приемлемой для государственного (страхового) возмещения. Этот порог, в свою очередь, рассчитывают как 3-кратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [24].

Под прямыми затратами (DC) понимали:

- стоимость лечения основного заболевания (ТХПН) — затраты на гемодиализ, периодические госпитализации;
- стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию гиперфосфатемии;
- стоимость терапии осложнений ТХПН.

Затраты на лечение и препараты были оценены на основании данных официального сайта информации о размещении заказов в Российской Федерации [25] и других источников [26].

Затраты на терапию нежелательных лекарственных реакций, вызванных приёмом Севеламера или солей кальция, отдельно не оценивали, поскольку такие реакции этих препаратов отнесены к лёгким по степени тяжести [27].

Под эффективностью понимали:

- количество лет общей выживаемости (ОВ);
- количество выполненных операций по трансплантации почки;
- количество добавленных лет качественной жизни (QALY) [28].

Использовали модель «анализа принятия решений» в соответствии с рекомендациями международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [29]. Анализ литературы по критерию: «рандомизированные многоцентровые клинические исследования Севеламера и солей кальция у пациентов с ТХПН и находящихся на диализе» осуществлён для построения адекватной модели. В качестве характеристик сравниваемых групп использовали параметры возраста, пола, длительности диализа, сведения о сопутствующей патологии. Для оценки эффективности применяли критерий ОВ, оцениваемый по методу Каплана-Мейера [30]. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 1000 пациентов. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента. В модели использовали:

- Севеламер в суточной дозе — 4,8 г/сут;
- кальция карбонат в суточной дозе — 4,9 г/сут.

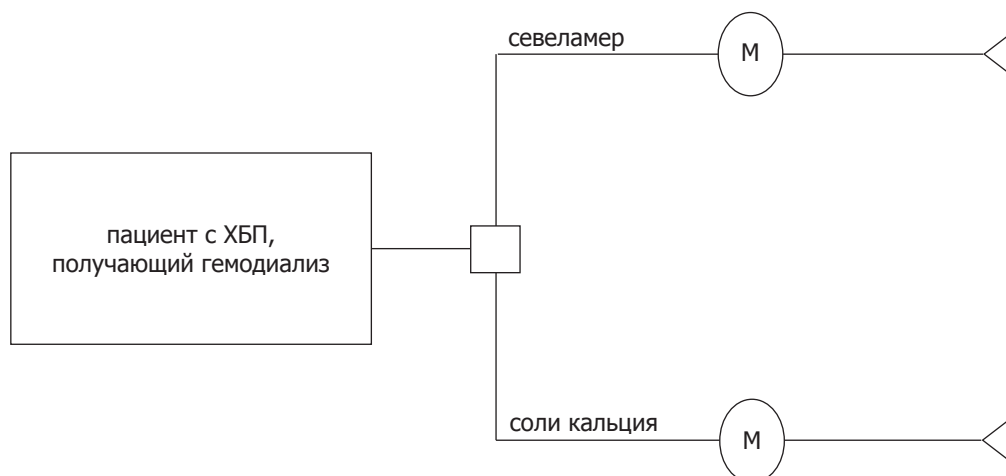


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки медицинских технологий.

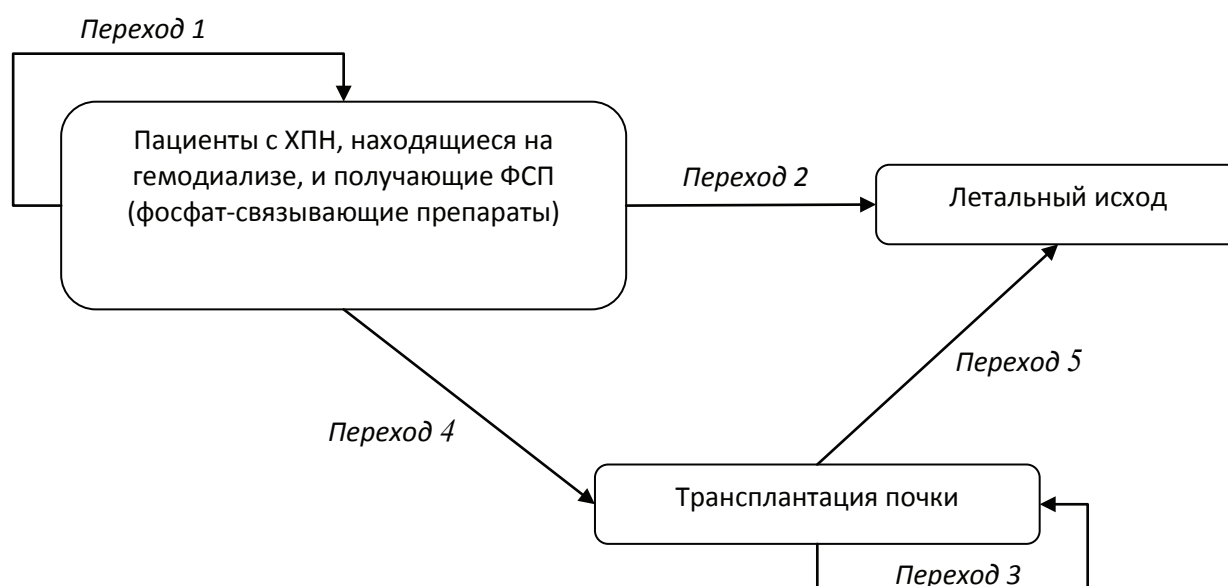


Рис. 2. Последовательность переходов в цикле Маркова.

Терапию продолжали сколь угодно долго до момента трансплантации почки или летального исхода. Далее пациенты входили в цикл Маркова (рис. 1-2). Было также сделано допущение, что после трансплантации почки любую терапию прекращали, при этом прямые затраты, связанные с иммуносупрессией и поддерживающей терапией после трансплантации, не учитывали. Длительность цикла — 4 месяца, горизонт моделирования — 15 лет. Данные исследований показывают, что трансплантация почки существенно повышает продолжительность и качество жизни пациентов [31]. Таким образом, в настоящем

исследовании при оценке QALY исходили из того, что время с момента пересадки почки и до конца горизонта моделирования признаётся как количество лет жизни с улучшением её качества.

Основываясь на данных анализов выживаемости по методу Каплан-Мейера была построена таблица частот переходов в цикле Маркова. Модель начинается с того, что все пациенты находятся на гемодиализе, затем через один цикл часть пациентов продолжает получать лечение, часть умирает, а в ряде случаев производится трансплантация почки. В новый цикл модель вступает из предыдущего состояния (табл. 1).

Таблица 1

Частоты переходов в цикле Маркова

Переход согласно модели Маркова	Цикл моделирования, % перехода														
	1 (4 мес.)	2 (8 мес.)	3 (12 мес.)	4 (16 мес.)	5 (20 мес.)	6 (24 мес.)	7 (28 мес.)	8 (32 мес.)	9 (36 мес.)	10 (40 мес.)	11 (44 мес.)	12 (48 мес.)	13 (52 мес.)	14 (56 мес.)	Все последующие
Соли кальция															
1	72,7	72,6	83,8	88,	80,5	81,9	81,1	68,9	55,6	12,8	76,0	76,0	57,4	57,4	57,4
2	26,7	26,9	15,6	11,5	18,9	17,6	18,4	30,5	43,8	86,6	23,4	23,4	42,0	42,0	42,0
3	99,80	99,80	99,80	99,88	99,88	99,88	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,0
4	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56
5	0,20	0,20	0,20	0,12	0,12	0,12	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Севеламер															
1	99,4	98,9	98,5	97,8	97,1	96,5	95,8	95,1	94,4	92,2	90,1	87,9	85,7	83,5	83,5
2	0,0	0,5	0,9	1,6	2,3	2,9	3,6	4,3	5,0	7,2	9,4	11,5	13,7	15,9	15,9
3	99,80	99,80	99,80	99,88	99,88	99,88	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,0
4	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56
5	0,20	0,20	0,20	0,12	0,12	0,12	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то её считали «доминирующей» альтернативой. Все затраты и результаты дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Альтернативный сценарий. Рассмотрен альтернативный сценарий, при котором эффективность стратегий с применением Севеламера и кальция была искусственно уравнена.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, для проверки устойчивости полученных результатов моделирования к изменениям частоты летальности и затрат (изменения параметров последовательно от 75 до 125%).

Оценочная модель определяет стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях — частоту эффективного лечения, а также частоту осложнений. Исходные экономические данные представлены в табл. 2.

В перечень прямых затрат также были включены затраты на стационарную помощь сердечно-сосудистых осложнений — острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной аритмии (табл. 2). Данные по частоте кардиоваскулярных осложнений рассчитывали на основании данных клинических исследований [35] по значениям индекса кальцификации коронарных артерий [36, 37].

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения — с Севеламером и с кальцием. Исчисленные прямые затраты включали в себя: стоимость лечения основного заболевания (ТХПН) — затраты на гемодиализ и госпитализации; стоимость ФСП и фармакотерапии сердечно-сосудистых осложнений ТХПН (рис. 3).

В структуре прямых затрат доминировала стоимость лечения ХБП, это характерно для обеих стратегий. При этом стоимость лекарственной терапии Севеламером выше по сравнению с солями кальция на 64% (150 710,31 руб./пац./год и 91 824,02 руб./пац./год, соответственно). Вместе с тем, стоимость терапии осложнений ХБП при применении Севеламера намного ниже по сравнению с солями кальция — на 86% (60 286,76 руб./пац./год и 172 190,76 руб./пац./год, соответственно). Поэтому суммарные прямые затраты на одного пациента выше в группе солей кальция на 8% — 1 128 094,80 руб./пац./год по сравнению с Севеламером — 1 046 961,07 руб./пац./год.

Меньшая стоимость терапии осложнений ХБП при применении Севеламера связана с более редкой частотой событий в этой группе по сравнению с кальцием (рис. 4). Затраты на лечение осложнений ХБП в группе кальция превышают таковые в группе Севеламера на 9%.

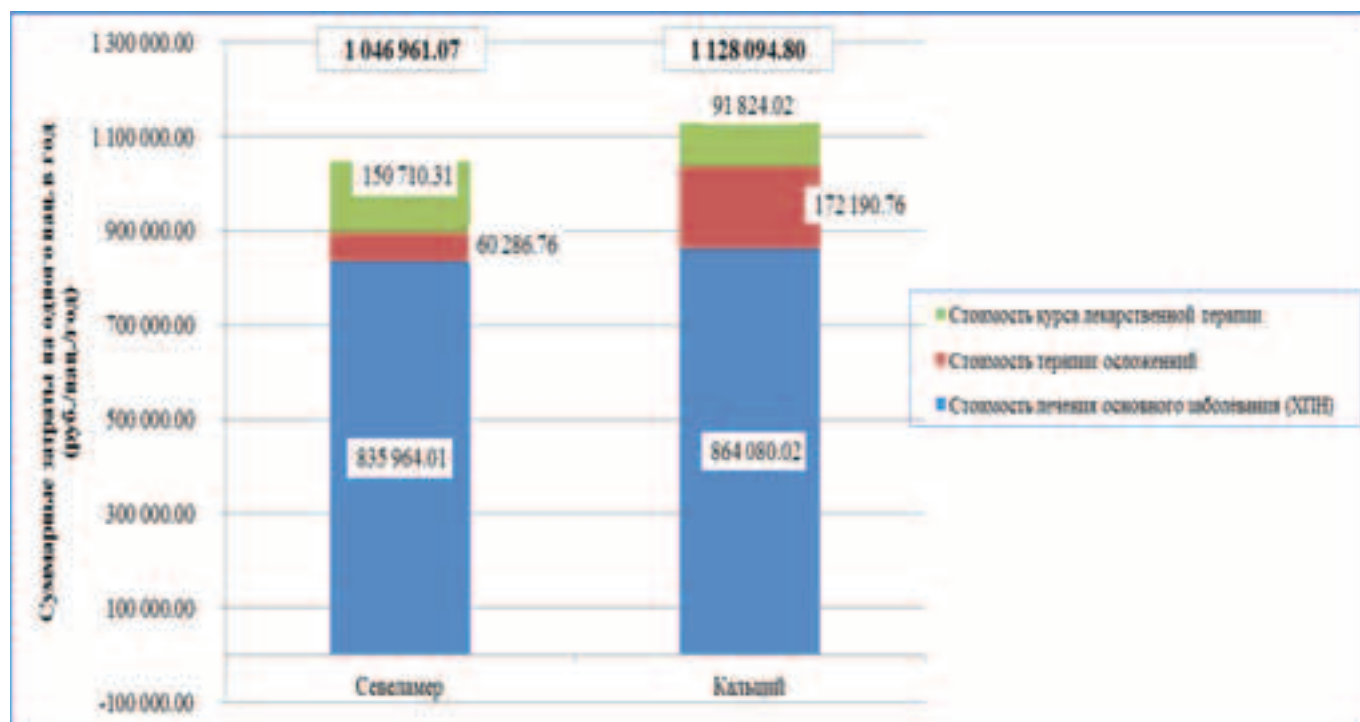


Рис. 3. Структура суммарных прямых затрат на лечение одного пациента в год

Таблица 2

Исходные данные для фармакоэкономического анализа

Параметр	Севеламер	Соли кальция
Суточная доза, гр.	4,8	4,9
Упаковка, стоимость, руб.	800 мг №180, 12 615,29	500 мг №10, 256,0
Стационарная помощь		
Средняя частота госпитализаций, количество/пациент/год [27]	2,1	2,9
Средняя длительность госпитализаций (дней) [27]	16,6	21,8
Стоимость 1 койко-дня [32]	1 380,6 руб.	
Амбулаторная помощь		
Частота амбулаторных визитов [33]	1 раз в 30 дней	
Стоимость амбулаторного визита, руб. [32]	218,1	
Гемодиализ		
Частота гемодиализа [33]	Через день	
Стоимость одной процедуры, руб. [32, 33]	4 138,48	
Частота и стоимость сердечно-сосудистых событий		
Нестабильная стенокардия, частота в год	0,0533	0,08
Стоимость, руб./случай [29]	177 572,12	
Острый инфаркт миокарда, частота в год	0,0213	0,032
Стоимость, руб./случай [34]	230 613,18	
Острое нарушение мозгового кровообращения, частота в год	0,0213	0,032
Стоимость, руб./случай [34]	275 218,65	
Сердечная аритмия	0,0107	0,016
Стоимость, руб./случай [34]	9 526,0	

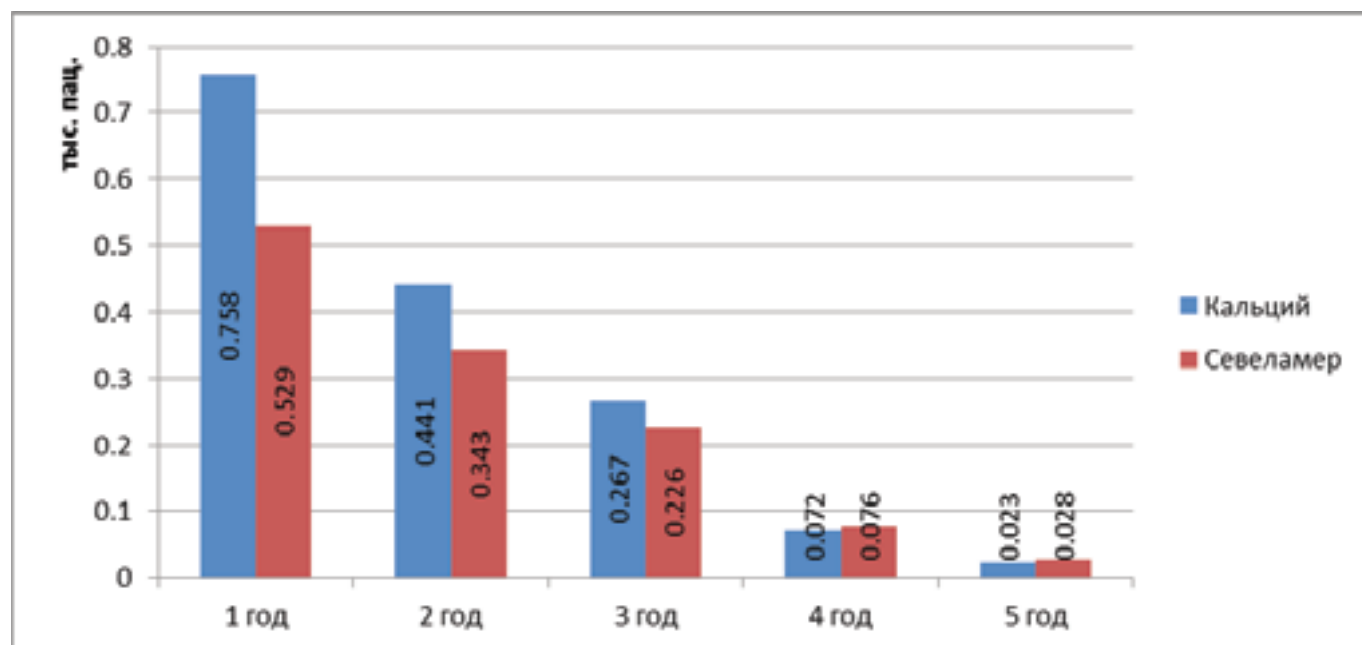


Рис.4. Частота возникновения осложнений ХБП на фоне проводимой коррекции гиперфосфатемии Севеламером и кальцием (на 1000 пациентов)

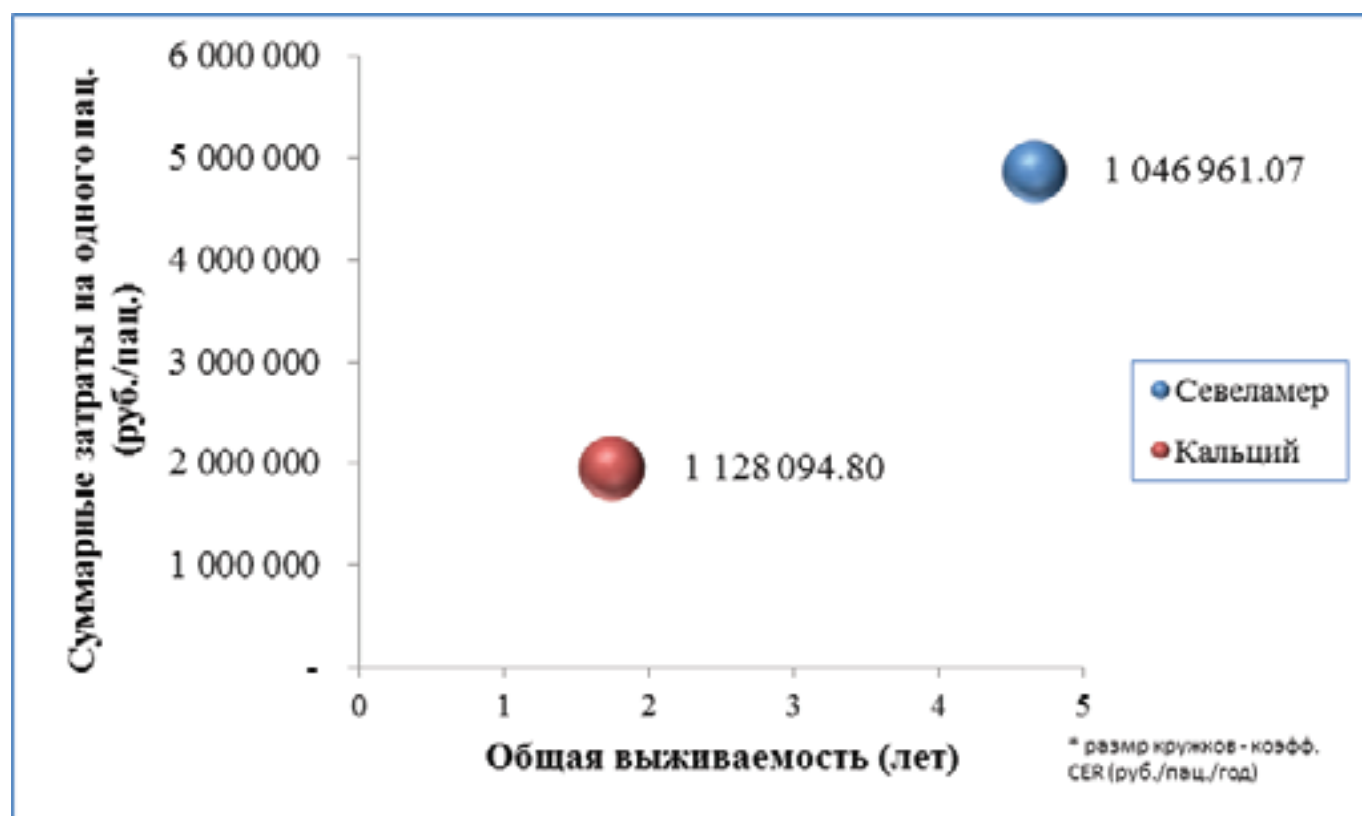


Рис. 5. Соотношение затрат и общей выживаемости в расчёте на одного пациента, коэффициент CER

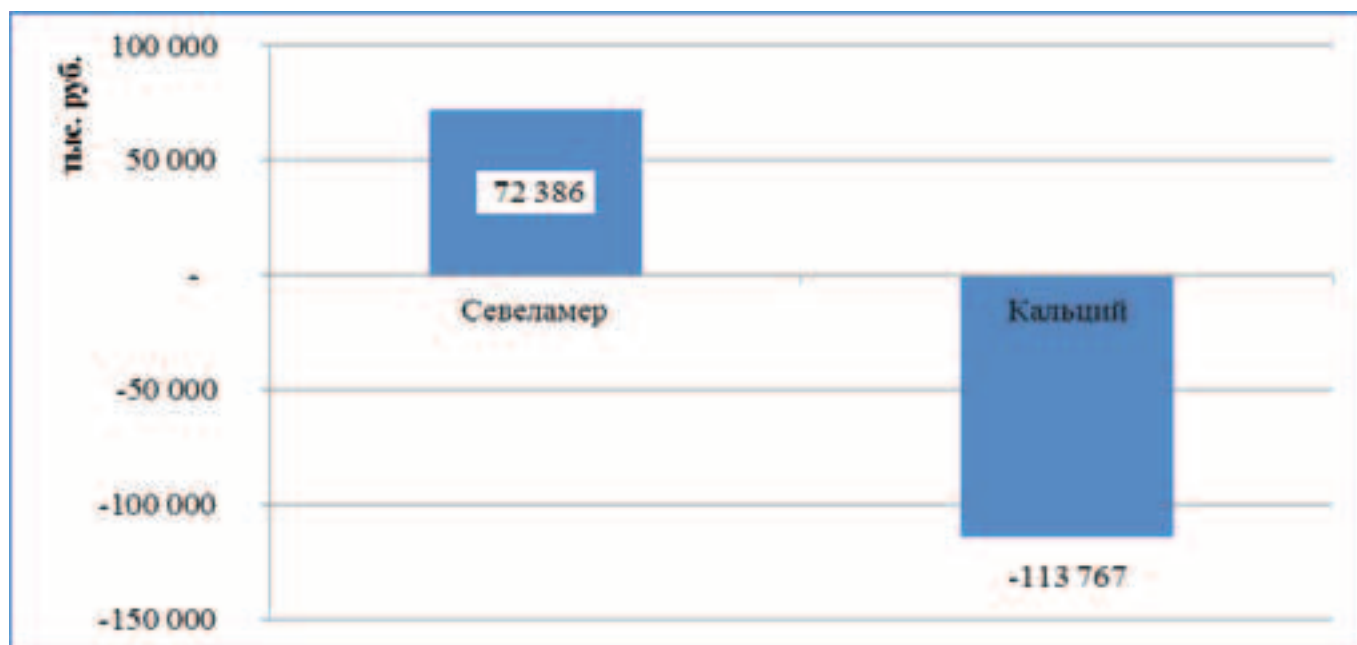


Рис. 6. Коэффициент NMB для общей выживаемости в группах сравнения для одного пациента

Таблица 3

Коэффициент ICER. Соотношение суммарных затрат и общей выживаемости (из расчёта на 1 пациента)

Препараты	Прямые затраты, руб.	Прирост, руб.	Продолжительность жизни, лет	Изменение, лет	ICER, руб./лет
Севеламер	4 873 993	2 917 135	4,66	2,93	998 774
Соли кальция	1 956 858		1,73		

Расчёт параметров CER и ICER (рис. 5, табл. 3) свидетельствует о том, что суммарные затраты и эффективность (по общей выживаемости и её длительности) выше при применении Севеламера. В случае, когда введение новой технологии в лечебную практику не требует дополнительных затрат, а наоборот, их сокращает, очевидно, что эта новая технология является затратно-эффективной. В случае же, когда необходимо привлечь дополнительные средства на достижение выгоды от лечения, такие результаты являются недостаточными для определения приемлемости данной технологии для практики, т.к. они не позволяют оценить готовность общества платить за данную технологию.

Таким образом, порог готовности общества платить представляет собой тот объём средств, который государство готово потратить с целью получения дополнительной выгоды. Величина порога готовности общества платить обычно определяется как трёхкратный ВВП на душу населения. В России порог готовности общества платить составлял в 2011 г. 1 062 510 руб. [24]. В этом анализе выгодными с экономической точки зрения признаются такие медицинские технологии, стоимость которых не превышает порога готовности общества платить.

При переходе от стратегии применения солей кальция к технологии с использованием Севеламера для

получения одного дополнительного года жизни необходимо дополнительно затратить 998 774 руб. на одного пациента, что ниже порога готовности общества платить (возмещать стоимость препарата с помощью государственного или страхового субсидирования).

Чистая денежная выгода — это альтернативный метод демонстрации результатов по эффективности затрат (альтернатива показателя CER). Это — базовый критерий принятия решения в анализе «стоимость-выгода» (cost-benefit analysis), выраженный в монетарных единицах. Данный параметр показывает, насколько выгодна та или иная стратегия в денежном выражении для экономики здравоохранения.

С точки зрения чистой денежной выгоды (NMB — Net Monetary Benefit) применение Севеламера более выгодно, чем кальция, поскольку показатель NMB для Севеламера положителен (выгода есть), а для кальция — отрицательный (только затраты) (рис. 6).

Таким образом, применение Севеламера более затратно, чем применение солей кальция, исключительно за счёт того, что пациенты при терапии Севеламером живут дольше и дольше получают терапию. Однако затраты на одного пациента в год при применении Севеламера ниже, при этом разница в суммарных затратах на одного пациента в год составляет 8%. Данное обстоятельство послужило основанием для проведения анализа чувствительности.

Анализ чувствительности

Было проведено многократное одностороннее исследование чувствительности полученных результатов к изменению таких параметров как стоимость препаратов и вероятность летальности во время терапии. Сравнение коэффициентов ICER, рассчитанных при изменении параметров, представлено в табл. 4. и на рис.7.

При одностороннем изменении параметров диапазоны коэффициентов CER для обоих препаратов в значительной степени пересекаются. Анализ чувствительности показал, что прямые затраты на одного пациента в течение года при терапии Севеламером и солями кальция не различаются. Это означает, что с точки зрения бюджетных затрат обе стратегии терапии эквивалентны и взаимная их смена не приведёт к необходимости дополнительного бюджетного финансирования. При этом эффективность Севеламера по коррекции гиперфосфатемии существенно выше в сравнении с препаратами кальция.

Обсуждение

Анализ новой медицинской технологии — применение Севеламера для коррекции гиперфосфатемии у больных с ТХПН, получающих гемодиализ, — показал, что применение Севеламера обеспечивает большую эффективность в сравнении со «старой технологией» — использованием кальция. Севеламер увеличивает общую выживаемость в среднем на 2,92 года для каждого пациента, что является критическим параметром, поскольку определяет возможность проведения трансплантации почки, обеспечивая тем самым существенное повышение качества жизни таких пациентов.

Результаты основного сценария показали, что стоимость терапии для одного пациента в течение года Севеламером ниже на 8% по сравнению с солями кальция, однако этот вывод не нашёл своего подтверждения при проведении анализа чувствительности. Таким образом, суммарная стоимость терапии в течение 1 года Севеламером не отличается от солей кальция, при этом эффективность коррекции гипер-

Таблица 4

Расчёт коэффициента CER при отклонении стоимости препаратов для коррекции гиперфосфатемии

Препарат	Прямые затраты		Продолжительность жизни, лет	CER +35%	CER -35%
	+35%	-35%			
Севеламер	5 049 396	4 698 590	4,66	1 083 561	1 008 281
Кальций	2 012 606	1 767 848	1,73	1 163 356	1 021 877

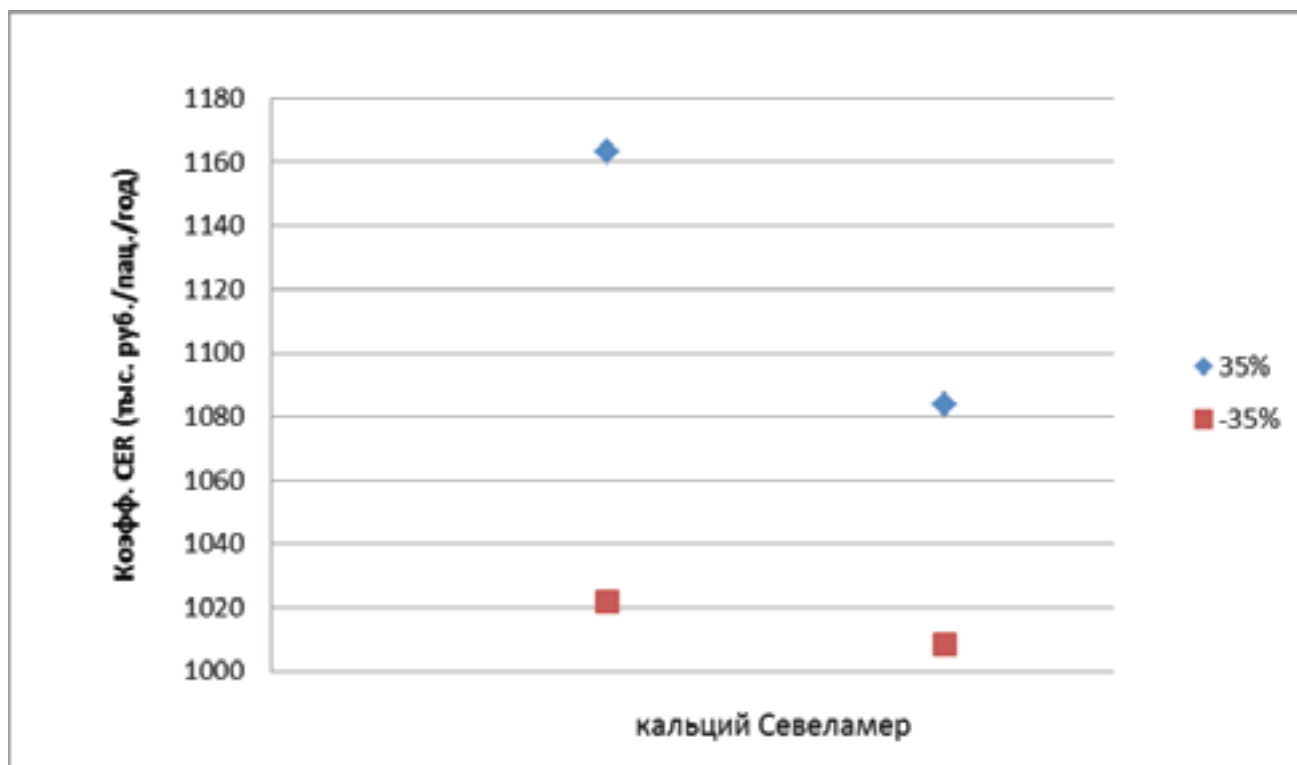


Рис. 7. Результаты анализа чувствительности

фосфатемии Севеламера выше, а число нежелательных лекарственных реакций ниже.

Одинаковая стоимость одного года терапии в стратегиях «Севеламер» и «соли кальция» с точки зрения влияния на бюджет здравоохранения означает, что перевод с потенциально опасных из-за развития кальциноза сосудов и, связанных с ним, сердечно-сосудистых событий солей кальция на Севеламер не приведёт к необходимости дополнительного финансирования в пределах планового бюджетного периода.

Выводы и рекомендации

Применение Севеламера в сравнении с препаратами кальция достоверно уменьшает риск развития смертельного исхода в результате сердечно-сосудистых событий (по данным мета-анализа на 22%).

Применение Севеламера у пациентов с ТХПН с целью коррекции гиперфосфатемии позволяет достигнуть повышения средней продолжительности жизни.

Необходимые дополнительные затраты при переходе от солей кальция на стратегию терапии Севеламером не превышают порога готовности общества платить в отечественных условиях.

Суммарные стоимости терапии одного пациента в течение одного года при использовании Севеламера и солей кальция не различаются, при этом утилитарная стоимость препарата кальция ниже.

С точки зрения бюджетного финансирования в

пределах планового годового периода затраты на терапию Севеламером и солями кальция не различаются.

Применение Севеламера является экономически оправданным, поскольку дополнительные выгоды в виде большей эффективности и лучшей безопасности не сопряжены с необходимостью дополнительного финансирования.

Годовые затраты на одного пациента при использовании Севеламера и солей кальция не различаются, поэтому при назначении той или иной терапии гиперфосфатемии для пациентов, находящихся на диализе, должны учитываться клиническая эффективность, безопасность, индивидуальные особенности пациентов, переносимость режима терапии и др. клинические параметры.

Ввиду экономической выгоды применения Севеламера, он может быть рекомендован к возмещению по линии государственных программ.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с гемодиализом и коррекцией гиперфосфатемии пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в Российской Федерации. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов.

Литература

1. Zhang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-studies: systematic review. // BMC Public Health. — 2008; 8:117.
2. Couzer W.G., Remuzzi G., Mendis S. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. // Kidney Int. — 2011; 80: 1258–1270.
3. Faul C., Amaral A.P., Oskouel B. et al. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. // J Clin Invest. — 2011; 121:4393–4408.
4. Naveh-Many T., Bell O., Silver J. et al. Cis and trans acting factors in the regulation of parathyroid hormone (PTH mRNA stability by calcium and phosphate). // FEBS Lett. — 2002; 529:60–64.
5. Tonelli M., Pannu N., Manns B. Oral phosphate binders in patients with chronic failure. // N Engl J Med. — 2010; 362:1312–1324.
6. Block G., Klassen P., Lazarus J. et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004; 15: 2208–2218.
7. Couzer W.G., Remuzzi G., Mendis S. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. // Kidney Int. — 2011; 80: 1258–1270.
8. Jamal S.A., Ben Vandermeer, Raggi P. et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. // www.thelancet.com (published online July 19, 2013). [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60897-60901](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60897-60901).
9. Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. // JAMA. — 2011; 305(11):1119–1127.
10. Vlassara H., Uribarri J., Cai W. et al. Effect of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. // Clin. J Am Soc. Nephrol. — 2012; 7:934–942.
11. Kestenbaum B., Sampson J., Rudser K. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005; 16: 520–528.
12. Dhingra R., Sullivan L., Fox C. et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. // Arch. Intern. Med. — 2007; 167: 879–85.
13. Foley R., Collins A., Ishani A., Kalra P. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in communitydwelling adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. // Am. Heart J. — 2008; 156: 556–563.
14. Foley R., Collins A., Herzog C. et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. // J Am Soc Nephrol. — 2009; 20:397–404.
15. Ellam T.J., Chico T. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. // Atherosclerosis. — 2012; 220:310–318.
16. Isakova T., Gutierrez O.M., Chan E. et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis // J Am Soc Nephrol. — 2009; 20(2):388–396.
17. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Treat to Goal Working Group Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. // Kidney Int. — 2002; 62(1):245–252.
18. St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. // Am J Kidney Dis. 2008;51(3):445–454.

19. Di Iorio B., Molony D., Bell C. *et al.* Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. // *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):771-778.
20. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
21. Di Iorio B., Bellasi A., Russo D. Mortality in Kidney Disease Patients Treated with Phosphate Binders: A Randomized Study. // *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 487—493.
22. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J., *et al.* Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. // *Value Health.* 2003; 6 (1):9-17.
23. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. *et al.* Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. // *Kidney Int.* 2007; 71(5):438-441.
24. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — 2011. — Т.4. — №1. — С. 7-13.
25. www.zakupki.gov.ru по состоянию на 1 ноября 2013 г.
26. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». — 2012 (www.pharmindex.ru на 1 ноября 2013 г.)
27. Suki W.N. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. // *J Ren Nutr.* 2008; 18 (1):91-98.
28. Оценка медицинских технологий. Рекомендации 2013. — Ред. Ю.Б. Белоусов. — М.: Центр фармакоэкономических исследований. — 2013. — 42с., <http://www.clinvest.ru/images/parts/pdf/pdf-270.pdf>. Дата обращения к ресурсу 1 ноября 2013.
29. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. *et al.* Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies // *Value Health.* 2003;6 (1):9-17.
30. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-481
31. Molnar-Varga M., Molnar M.Z., Szeifert L. *et al.* Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. // *Amer J Kidney Dis.* 2011; 58 (3): 444-452.
32. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Постановление Правительства №782 от 04.10.2010. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 г.
33. Комитет по здравоохранению Администрации г. Санкт-Петербурга. Распоряжение №240-р от 04.05.2010. Об утверждении Порядка оказания специализированной медицинской помощи гражданам, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии.
34. Колбин А.С., Бисерова И.Н., Балыкина Ю.Е. и соавт. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. // *Клиническая фармакология и терапия.* 2010; 19 (4):17-22.
35. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L. *et al.* Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. // *Kidney Int.* 2007; 72 (9):1130-1137.
36. Ammirati A.L., Dalboni M.A., Cendoroglo M. *et al.* The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. // *Perit Dial Int.* 2007; 27 (3): 340-346.
37. Jamal S.A., Fitchett D., Lok C.E. *et al.* The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. // *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24 (10): 3168-3174.