

© К.А.Вишнеvский, А.Ю.Земченков, Р.П.Герасимчук, А.Ш.Румянцев, А.В.Смирнов, С.А.Парцерняк, П.В.Марютин, 2018
УДК [616.61-036.12-06 : 616.71]-08 : 615.015
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51

К.А. Вишнеvский^{1,}, А.Ю. Земченков^{2,3}, Р.П. Герасимчук³, А.Ш. Румянцев^{4,5},
А.В. Смирнов⁵, С.А. Парцерняк¹, П.В. Марютин¹*

ФАРМАКОЭКОНОМИКА ЛЕЧЕНИЯ МКН–ХБП: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Отделение хронического гемодиализа Городской больницы №15; ²кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ³кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; ⁴кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ⁵кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

*К.А. Vishnevskii¹, A.Yu. Zemchenkov^{2,3}, R.P. Gerasimchuk³, A.Sh. Rumyantsev^{4,5},
A.V. Smirnov⁵, S.A. Partsernyak¹, P.V. Maryutin¹*

PHARMACOECONOMIC OF CKD-MBD TREATMENT: LITERATURE REVIEW

¹Department of hemodialysis of the Saint Petersburg City hospital №15; ²Department of nephrology and dialysis Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; ³Department of Internal Diseases and Nephrology of the North-Western I.I.Mechnikov State medical university, Saint Petersburg; ⁴Department of the Faculty Therapy of the Saint Petersburg State University, Russia; ⁵Department of the Propedeutics of Internal Diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

У большинства пациентов, получающих программный гемодиализ, наблюдаются минерально-костные нарушения, из которых наиболее распространённым является вторичный гиперпаратиреоз. Для коррекции этого жизнеугрожающего осложнения хронической болезни почек в последнее десятилетие разработаны и введены в клиническую практику ряд новых препаратов, таких как парикальцитол, цинакалцет и некоторые фосфат-связывающие медикаменты. Ввиду увеличения государственных затрат на данную терапию во многих странах, в том числе и в России, были проведены ряд фармакоэкономических исследований, призванных определить целесообразность назначения определенных препаратов по критерию «затраты–эффективность». В данном обзоре выполнен краткий анализ методов оценки рентабельности лекарственных препаратов и рассмотрены результаты недавних исследований, посвященных оценке экономической эффективности лечения МКН–ХБП.

Ключевые слова: ХБП, гемодиализ, костно-минеральные нарушения, фармакоэкономика

ABSTRACT

In the majority of hemodialysis patients there are mineral and bone disorders, of which the most common is secondary hyperparathyroidism. A number of new products such as paricalcitol, cinacalcet and some phosphate-binding drugs have been developed and introduced in clinical practice in the past decade in order to correct this life-threatening complication of chronic kidney disease. A number of pharmacoeconomic studies have been carried out to determine the cost-effectiveness of appointing certain drugs due to increasing of the public expenditure in this therapy in many countries, including Russia. In this review, we consider a brief analysis of the methods for evaluating the profitability of medicines and the results of recent studies devoted to the evaluation of the cost-effectiveness of CKD-MBD treatment.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, mineral and bone disorders, pharmacoeconomic

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), являясь одним из самых частых и грозных осложнений хронической болезни почек (ХБП), напрямую ассоциируется с увеличением риска переломов, развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и роста смертности у больных, получающих программный гемодиализ (ГД) [1, 2]. Помимо клинического значения проблемы ВГПТ,

высокая распространенность данного заболевания и значительная стоимость терапии способствуют увеличению социальной и экономической нагрузки, что обуславливает большую заинтересованность организаторов здравоохранения в разработке превентивных стратегий и поиске наиболее эффективного медико-экономического подхода в лечении минерально-костных нарушений при ХБП (МКН–ХБП) [3].

Ключевыми звеньями патологической цепи развития ВГПТ при ХБП являются изменение

*Вишнеvский К.А. 191104, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Тел.: (812) 736-93-42. E-mail: hd15gb@mail.ru

кальций-фосфорного гомеостаза, снижение экспрессии рецепторов к витамину D, а также увеличение уровня фактора роста фибробластов-23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23) [4, 5]. Кроме того, существенное значение имеет снижение экспрессии трансмембранного белка Klotho, которое сопровождается увеличением FGF-23, что приводит к нарушению метаболизма витамина D, дальнейшему угнетению экспрессии Klotho и росту выработки паратиреоидного гормона (ПТГ), что, в свою очередь, ведет к значимому повышению FGF-23 и формированию *circulus vitiosus* ВГПТ [6].

Основными направлениями терапии ВГПТ, призванными разорвать этот порочный круг или, по крайней мере, снизить его выраженность, являются активация рецепторов к витамину D и коррекция кальций-фосфорного гомеостаза в виде снижения выраженности гиперфосфатемии и активации экспрессии кальциевых рецепторов [7, 8]. В последнее десятилетие более глубокое понимание патогенеза ВГПТ способствовало разработке и внедрению в клиническую практику принципиально новых препаратов по каждому из перечисленных направлений и расширению возможностей терапии. В частности, использование селективного активатора рецепторов к витамину D парикальцитола, в отличие от неселективных (кальцитриол или его аналоги), позволяет добиться более значимого подавления выработки ПТГ с достоверно меньшим влиянием на абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике [9, 10]. Аллостерические модуляторы кальциевых рецепторов, таких как цинакалцет и этелкальцетид, позволяют непосредственно воздействовать на один из основных патогенетических механизмов ВГПТ – выраженное снижение экспрессии рецепторов ПЩЖ к кальцию, что ведет к снижению продукции ПТГ [11]. Наконец, в отношении снижения выраженности гиперфосфатемии использование новейших безкальциевых фосфор-связывающих медикаментов, таких как карбонат сефеламера, оксигидроксид железа и карбонат лантана, в отличие от содержащих кальций аналогов, позволяет добиться значимого клинического эффекта снижения уровня фосфатов без увеличения риска сосудистой кальцификации [12, 13]. Следует отметить, что, несмотря на существенный прогресс в медикаментозной коррекции МКН–ХБП, не теряет своей актуальности оперативный метод лечения выраженного ВГПТ в виде тотальной или субтотальной паратиреоидэктомии [14].

С учетом достаточно высокой стоимости но-

вых препаратов для лечения ВГПТ существует опасение, что достижения в этой области могут значительно увеличить общие расходы на терапию пациентов с ХБП. В этой связи растет актуальность фармакоэкономических исследований, в формате которых производится комплексная оценка результатов лечения и стоимости медицинских вмешательств. В зарубежной литературе представлены целый ряд работ, посвященных фармакоэкономической эффективности медикаментов, предназначенных для лечения МКН–ХБП [15–19], в то время как в российской нефрологии имеются лишь единичные подобные работы [20, 21]. В то же время, экстраполяция данных зарубежных исследований на практику лечения пациентов в Российской Федерации не может считаться оправданной по причине выраженных отличий систем здравоохранения, характеристик пациентов с ХБП и существующей практики терапии ВГПТ. Таким образом, для правильного понимания экономической составляющей МКН–ХБП в России необходимы исследования, которые опираются на результаты анализа показателей затраты–эффективность именно в Российской Федерации и данные Российского регистра заместительной почечной терапии.

В данном обзоре проведен краткий анализ методов оценки рентабельности лекарственных препаратов и рассмотрены результаты недавних исследований, посвященных оценке экономической эффективности лечения МКН–ХБП.

Структура затрат на терапию ВГПТ

Затраты системы здравоохранения на лечение пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) весьма высоки, в особенности это касается больных с ХБП, получающих заместительную почечную терапию диализом (ХБП С5Д). Более того, с каждым годом практически повсеместно отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с ХБП С5Д и, соответственно, государственных затрат на заместительную почечную терапию и лечение осложнений ХБП [22–25]. В частности, в США в период с 1999 по 2004 год эти затраты увеличились на 57% [26]. Общая годовая стоимость лечения пациентов, получающих диализную терапию в Японии, еще в 2007 году превысила 1,3 триллиона йен (около 10,7 миллиардов евро), что составляло примерно 4% от всего бюджета здравоохранения страны [27].

Безусловно, ежегодные средние затраты на терапию пациентов с ХБП С5Д существенно разнятся в различных странах, что особенно видно

Таблица 1

Стоимость заместительной почечной терапии на одного пациента, получающего программный гемодиализ, в год в различных странах
[адаптировано из P. Ranasinghe et al. (2011)]

Страна, год	Стоимость года ЗПТ, \$	Включенные расходы*
Индия, 2009	3000	3,4,7,9,10,11
Шри-Ланка, 2010	5869–8804	1,2,3,4,5,6,7,8,9
Судан, 2010	6847	3,7,10,12
Бразилия, 2007	7980–13 428	1,2,3,4,5,7,8,9,12
Иран, 2009	11 549	1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13
Россия, 2014**	22 235	1,2,3,4,7,8,9,10,11
Барбадос, 2004	17 029	1,2,3,4,5,7,9,10
Япония, 2001	46 000	1,2,3,4,5,6,7,8,9,12
Канада, 2002	42 057–51 252	1,2,3,4,5,7,9,12
США, 2010	77 596	1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12

Примечание: * Включенные расходы: 1 – администрация; 2 – очистительные службы; 3 – лекарственные и расходные материалы; 4 – электричество; 5 – прачечная и стерилизация; 6 – безопасность; 7 – заработная плата сотрудников; 8 – удаление отходов; 9 – вода; 10 – капитальные затраты (здания, машины, инструменты и т.д.); 11 – техническое обслуживание и ремонт; 12 – затраты на госпитализацию; 13 – личные затраты для пациентов; ** собственные данные авторов.

в сравнении Индии (около 3000 \$ на пациента в год) и США (77 596 \$ в год) [28] (табл. 1). Учитывая тот факт, что стоимость самой процедуры гемодиализа (ГД) является достаточно постоянной величиной, столь выраженную разницу в стоимости можно связать как с различными подходами систем здравоохранения к формированию итоговой статьи затрат, так и существенно различными ценами на сопутствующую терапию, в частности терапию наиболее частых осложнений ХБП, таких как анемия и ВГПТ. В качестве примера весьма наглядно сравнение стоимости препаратов для коррекции вторичного гиперпаратиреоза в Индии, имеющей мощную систему фармакологической промышленности, и в России, где большинство соответствующих препаратов закупаются за рубежом. В 2014 году средняя цена 1 таблетки (800 мг) севеламера карбоната в Индии составляла 0,63 доллара [29], в России – 1,6 доллара. Стоимость 1 капсулы цинакалцета (30 мг) в Индии составила 1,08 доллара [29], в России – 6,5 долларов. При этом, несмотря на столь выраженную разницу в стоимости препаратов, доля расходов на терапию вторичного гиперпаратиреоза в Индии, как и во многих других странах, выше, чем в России.

В качестве наглядного примера мы приводим результаты нашего исследования, в котором нами были проанализированы данные историй болезни 505 пациентов, получавших постоянную терапию ГД в Санкт-Петербурге в 2014 году (5 диализных центров). Одним из предметов анализа была оценка проводимой медикаментозной терапии согласно листам назначений и ежемесячным эпикризам и подсчет стоимости терапии согласно

доступным закупочным ценам на соответствующие препараты. По нашим данным, средняя стоимость сопутствующей терапии пациента с ХБП 5Д в Санкт-Петербурге составляла 16 235±13 356 рублей в месяц, при этом 55% от этой стоимости приходилось на терапию анемии, 41% – терапию минерально-костных нарушений.

При стоимости тарифа ГД в 4355,9 рублей (Санкт-Петербург), средние затраты системы здравоохранения только на процедуры ГД на одного пациента составляют 56 627 рублей в месяц. Таким образом, стоимость сопутствующей терапии составляет около 22% от общей стоимости лечения пациента с ХБП С5Д, терапия минерально-костных нарушений – около 9%. Учитывая тот факт, что, к примеру, в США данные расходы составляют около 17% от общей стоимости лечения [30], а распространенность минерально-костных нарушений в США и России едва ли существенно различается [31], в ближайшие годы можно прогнозировать выраженный рост затрат на терапию минерально-костных нарушений в нашей стране ввиду увеличения доступности дорогостоящих препаратов, предназначенных для коррекции данного осложнения ХБП.

Таким образом, минерально-костные нарушения, в частности вторичный гиперпаратиреоз, являясь одним из самых частых осложнений ХБП, вносит значительный вклад в увеличение затрат на терапию. С одной стороны, вторичный гиперпаратиреоз увеличивает частоту заболеваний сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата [32], что ведет к увеличению общих затрат на лечение пациентов.

С другой стороны – поскольку высокие уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) ассоциируются со снижением эффективности применения препаратов эритропоэтина [33], косвенно минерально-костные нарушения ведут к увеличению расходов на терапию анемии. В целом, вторичный гиперпаратиреоз обуславливает увеличение вероятности госпитализаций, в особенности при ПТГ более 600 пг/мл [34], что существенно влияет на затраты в лечении больных с ХБП, в большинстве случаев получающих помощь в амбулаторном порядке. В совокупности данные факторы обуславливают высокие затраты здравоохранения на терапию пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и рост заинтересованности организаторов здравоохранения в снижении данных затрат [35].

Подходы к оценке рентабельности терапии

Рентабельность любой терапии в общем случае можно оценить сравнением затрат и эффективности лечения. В том случае, если один препарат дешевле и эффективней другого, рентабельность первого не вызывает сомнений. Если же один препарат эффективней, но дороже другого, существует необходимость оценки соотношения затрат и эффективности, которое выражается в расчете коэффициента приращения эффективности затрат (incremental cost – effectiveness ratio, ICER). Если коэффициент ICER находится в пределах пороговых значений («согласия общества платить»), терапия может считаться экономически выгодной. Следует отметить, что данные пороговые значения напрямую зависят от ВВП и численности населения и для различных стран весьма отличаются: например, в США это 50 000–100 000 \$, в Великобритании – 20 000–30 000 £, в Японии – 5 000 000 ¥ [36]. В Российской Федерации данный порог, названный «порогом готовности платить», согласно расчетам от 2011 года, составил 35 417 \$ (1 062 510 руб.), что значительно меньше, чем в большинстве Европейских стран [37].

Ввиду высокой стоимости и трудозатратности долгосрочных исследований, в большинстве случаев анализ эффективности затрат проводят по краткосрочным или ретроспективным исследованиям, сопоставляя показатели выживаемости или суррогатные маркеры эффективности и стоимость лечения. Следовательно, существенное значение в анализе рентабельности терапии имеют исходный дизайн и качество проведения исследований затрат и эффективности.

Достаточно часто оценка экономической эффективности выполняется с учетом лет сохра-

нённой жизни (Life-Years, LY) или критерия соотношения количества лет сохраненной жизни к её качеству (Quality-Adjusted Life Years, QALY). Оценка критерия QALY для полного здоровья и смерти равна 1 и 0 соответственно. Например, показатель QALY за 1 год сохраненной жизни для пациентов, находящихся на программном ГД, составляет 0,52–0,72, в то время как для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,57–0,97 [3].

Следует отметить, что важной составной частью фармакоэкономических исследований является моделирование экономических объектов, в частности, модель Маркова [38]. Данная модель описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. В отношении ХБП С5Д в целом и ВГПТ в частности наиболее часто рассматриваются следующие состояния: госпитализация по поводу сердечно-сосудистых событий, общая госпитализация, пересадка почки, смерть. В Марковском моделировании предполагается, что пациент с течением времени (Марковский цикл) может переходить из одного состояния в другое или постоянно оставаться в текущем состоянии, при этом известен объем прямых расходов на лечение больного в каждом из этих состояний. Следовательно, на основании статистических данных о частоте перехода в то или иное состояние в пределах Марковского цикла при использовании определенного метода лечения, можно сделать вывод о фармакоэкономической эффективности данной терапии. Безусловно, моделирование экономических объектов являются необходимыми при проведении фармакоэкономических исследований в тех случаях, когда имеющихся клинических данных недостаточно для сравнительного анализа, и их результаты нужно трактовать с определенной осторожностью. Однако в том случае, если в основу моделирования положены результаты крупных рандомизированных контролируемых и когортных исследований, методика моделирования экономических объектов представляется вполне оправданной в процессе принятия решений об экономической целесообразности определенного вида терапии.

Терапия ВГПТ с позиции фармакоэкономики

Активаторы рецепторов к витамину D

Исторически терапией первого ряда в отношении ВГПТ при ХБП являются неселективные активаторы рецепторов к витамину D, такие как кальцитриол и альфакальцидол [39]. Терапия дан-

ными препаратами является сравнительно мало затратной, однако существенным ограничением их использования является потенцирование развития гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии и недостаточная эффективность при прогрессировании ВГПТ [40]. Сравнительно недавно вошедший в клиническую практику селективный активатор рецепторов к витамину D парикальцитол обладает большим эффектом в отношении подавления выработки ПТГ, чем кальцитриол, и оказывает минимальное влияние на уровень кальциемии и фосфатемии [9,35]. Кроме того, было показано, что применение перорального парикальцитола позволяет снизить выраженность протеинурии у больных с ХБП С3–4 [41]. На фоне применения внутривенного парикальцитола наблюдалась меньшая частота госпитализаций и летальных исходов по сравнению с внутривенной формой кальцитриола [42, 43].

С другой стороны – стоимость парикальцитола значимо выше, чем неселективных активаторов рецепторов витамина D. Учитывая выраженную разницу в стоимости терапии, определение рентабельности лечения новой терапии потребовало скрупулёзной оценки соотношения затрат и эффективности во многих странах, в том числе и в России. Так, в исследовании М. Nuijten и соавт. (2009) была проведена оценка фармакоэкономической эффективности парикальцитола по сравнению с кальцитриолом в 10-летней перспективе в США. Согласно данным этого исследования, применение парикальцитола приводило к увеличению LY на 0,47 года и росту QALY на 0,43 года, с экономией 1941 доллара США по сравнению с неселективными активаторами рецепторов к витамину D [44]. Также в США было выполнено исследование Dobrez и соавт. (2004), включившее анализ данных 25 345 пациентов, получающих постоянную терапию ГД. Согласно полученным данным, использование парикальцитола вместо кальцитриола приводило к достоверному снижению риска госпитализаций по сердечно-сосудистым и общим причинам и увеличению LY на 2,17 года [42].

Необходимо отметить, что любое увеличение показателей LY и QALY на фоне продолжающейся терапии закономерно приводит к росту общей суммы затрат на данную терапию. Так, в исследовании Teng и соавт. (2003), в котором был выполнен анализ медицинских данных по более чем 59 000 пациентов, в группе парикальцитола смертность была на 16% ниже (95% ДИ 10–21%), чем в группе кальцитриола, что привело к росту

общих затрат в группе парикальцитола только за счет большего числа выживших больных в данной группе [43]. Однако подобная тенденция ни в коем случае не является показателем нерентабельности терапии, а напротив, в полной мере выражает эффективность затрат на лечение.

Существенное значение в отношении рентабельности определенной терапии может иметь снижение затрат на сопутствующее лечение. В частности, известно, что выраженный ВГПТ приводит к снижению эффективности эритропоэз-стимулирующих средств в достижении целевого уровня гемоглобина [33] и необходимости назначения высоких доз данных лекарств, что способствует значительному росту затрат. Следовательно, эффективное лечение ВГПТ может способствовать лучшему контролю уровня гемоглобина и снижению затрат на эритропоэтин. Этот тезис нашел свое подтверждение по результатам итальянского исследования FARO-2, согласно которому терапия парикальцитолом по сравнению с кальцитриолом среди наивных пациентов, начинающих заместительную почечную терапию гемодиализом, не только приводила к достоверно более выраженному снижению ПТГ, но и способствовала снижению затрат на терапию ЭПО на 22% [45]. Сходные данные были получены в работе L. Manjarres и соавт. (2016), где стоимость терапии препаратами ЭПО в группу терапии парикальцитолом была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших кальцитриол (16 478 USD и 19 523 USD, соответственно) [46].

На додиализных стадиях ХБП также была продемонстрирована фармакоэкономическая эффективность парикальцитола. В частности, в исследовании Gal-Moscovici A. и Sprague S.M. (2007), у пациентов с ХБП 4 ст при применении парикальцитола по сравнению с кальцитриолом наблюдалось сокращение расходов на госпитализации вне зависимости от причины на 1 220 ÷ 4 476 \$US и сокращение расходов на оплату всех дней госпитализации на 1 816 ÷ 8 776 \$US. Исследователи также отмечают, что преимущество парикальцитола в показателе «затраты–эффективность» существенно увеличивается при прогрессировании ХБП и начале терапии диализом [47].

Также имеются данные об определенном клиническом и фармакоэкономическом преимуществе терапии парикальцитолом в сравнении с лечением ВГПТ кальцимитетиками. Так, в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании IMPACT-SHPT была продемонстрирована большая эффективность в достиже-

нии целевого уровня ПТГ (150–300 пг/мл) при терапии пероральной или внутривенной формой парикальцитола по сравнению с цинакалцетом и низкими дозами неселективных активаторов витамина D [48]. Целевой уровень ПТГ в группе парикальцитола достигли 56% пациентов в сравнении с 38,2% в группе цинакалцета ($p=0,01$). Следует отметить, что на этом фоне в группе цинакалцета наблюдалось снижение уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), в то время как в группе парикальцитола был отмечен достоверный рост данного показателя обменных процессов костной ткани. Учитывая тот факт, что повышенный уровень FGF-23 является независимым фактором увеличения риска сосудистой кальцификации и смерти у пациентов, получающих диализ [49, 50], по данным результатам можно сделать вывод об отрицательном клиническом эффекте парикальцитола по сравнению с цинакалцетом. Однако, по мнению авторов, учитывая принципиальную разницу в механизме действия данных препаратов и полученные ранее данные о снижении риска смерти на фоне терапии парикальцитолом [51, 52], для трактовки полученных результатов требуются дальнейшие исследования влияния повы-

шенного уровня FGF-23 на исходы у пациентов с ХБП С5Д.

В отношении фармакоэкономики в результате дальнейшего анализа результатов исследования IMPACT-SHPT было выявлено, что в данном исследовании терапия парикальцитолом была экономически более оправданной. В группе парикальцитола среднегодовые затраты на терапию составили $5\,387 \div 4\,139$ €, в то время как в группе цинакалцета – $6\,870 \div 6\,256$ € (разница 1 492 €, $p=0,04$) [30]. Подтверждение фармакоэкономического преимущества парикальцитола также было получено при инкрементальном анализе эффективности затрат, позволяющем оценить стоимость дополнительной единицы эффективности, и расчете коэффициента приращения эффективности затрат (incremental cost – effectiveness ratio, ICER, табл. 2).

Ряд исследований, использовавших Марковскую модель моделирования, подтвердили фармакоэкономическую эффективность использования парикальцитола для лечения МКН–ХБП по сравнению с неселективными активаторами витамина D [53, 54] и в сравнении с цинакалцетом в комбинации с кальцитриолом [55]. В частности, об-

Таблица 2

Инкрементальный анализ эффективности затрат при терапии парикальцитолом по сравнению с цинакалцетом
(адаптировано из A. Sharma et al. [30])

Мера эффективности	Разница в стоимости ($Z_n - Z_c$) [USD] ^a	Разница в эффективности ($E_n - E_c$) ^b	ICER ($Z_n - Z_c$) / ($E_n - E_c$)	Вероятность доминирования парикальцитола [%] ^c
Главная «конечная точка»				
иПТГ 150–300 пг/мл ^d	–5,814	0,23	Парикальцитол доминирует	99,1
Дополнительные «конечные точки»				
≥30% снижение уровня иПТГ ^e	–5,814	0,35	Парикальцитол доминирует	100
≥50% снижение уровня иПТГ ^f	–5,814	0,43	Парикальцитол доминирует	100
Кальций в сыворотке 8,4–10,5 мг/дл ^g	–5,814	0,39	Парикальцитол доминирует	100
иПТГ 150–300 пг/мл и кальций в сыворотке 8,4–10,5 мг/дл ^h	–5,814	0,36	Парикальцитол доминирует	100

Примечания. Z_c – затраты в группе цинакалцета, Z_n – затраты в группе парикальцитола, E_c – эффективность в группе цинакалцета, E_n – эффективность в группе парикальцитола, ICER – коэффициент приращения эффективности затрат (incremental cost – effectiveness ratio), иПТГ – интактный паратиреоидный гормон.

^a Разница в общих годовых затратах между группами лечения [т.е. затраты в группе парикальцитола (Z_n) минус затраты в группе цинакалцета (Z_c)]. Это числитель ICER. Обратите внимание, что разница не зависит от анализируемой меры эффективности.

^b Разница в эффективности достижения конечной точки между группами лечения [т.е. доля пациентов, достигших конечной точки в группе парикальцитола (E_n), минус доля пациентов, достигших конечной точки в группе цинакалцета (E_c)]. Это знаменатель ICER.

^c Получено методом статистического бутстрэпа. ^d Доля пациентов, достигших среднего уровня иПТГ 150–300 пг/мл в течение периода оценки (21–28-я недели). ^e Доля пациентов, достигших ≥30% снижения среднего уровня иПТГ в течение периода оценки по сравнению с исходными значениями. ^f Доля пациентов, достигших ≥50% снижения среднего уровня иПТГ в течение периода оценки по сравнению с исходными значениями. ^g Доля пациентов со средним уровнем кальция в сыворотке 8,4–10,5 мг/дл в течение периода оценки. ^h Доля пациентов, достигших и среднего уровня иПТГ 150–300 пг/мл, и среднего уровня кальция сыворотки 8,4–10,5 мг/дл в течение периода оценки.

ращают на себя внимание данные исследования М. Нюйтен и соавт. (2014), касающиеся практики медикаментозного лечения вторичного гиперпаратиреоза в России в разрезе фармакоэкономики [20]. Согласно данным этого исследования, терапия парикальцитолом обеспечивает не только повышение клинической эффективности (увеличение QALY), но и снижение затрат по сравнению с терапией цинакалцетом в комбинации с альфа-кальцидолом.

Таким образом, в большинстве представленных работ было продемонстрировано преимущество терапии парикальцитолом по сравнению с неселективными активаторами рецепторов к витамину D как по клиническим, так и по основным фармакоэкономическим показателям.

Кальцимитетики

Существенным научным прорывом в терапии вторичного гиперпаратиреоза считается разработка препарата цинакалцет, первого в классе аллостерических модуляторов кальций-чувствительных рецепторов (кальцимитетиков). Действие данного препарата связано с увеличением чувствительности кальциевых рецепторов ПЩЖ к внеклеточному кальцию, что приводит к подавлению секреции ПТГ и сопровождается уменьшением сыровоточных концентраций кальция и фосфора [56, 57]. Однако следует отметить, что стоимость терапии цинакалцетом весьма велика: в Российской Федерации на момент 2016 года средняя стоимость одной капсулы (30 мг) составляла 357 рублей без учета практически неизбежной сопутствующей терапии аналогами витамина D.

С учетом данных исследования ACHIEVE, в котором не было продемонстрировано преимущества терапии цинакалцетом с малыми дозами витамина D по сравнению с монотерапией аналогами витамина D ни в отношении достижения первичных конечных точек (уровень ПТГ 150–300 пг/мл и Ca-P произведение < 55 мг²/дл²), ни в отношении средних затрат на терапию (5 852 \$ – группа цинакалцета + D, 4 332 \$ – группа витамина D) [58], с позиции фармакоэкономики оправданность терапии цинакалцетом может состоять в снижении расходов на применение других сопутствующих препаратов терапии минерально-костных нарушений, таких как аналоги витамина D и фосфат-связывающих медикаментов на фоне роста показателей LY и QALY. Так, в исследовании ACHIEVE в группе пациентов, получавших цинакалцет с малыми дозами витамина D, стоимость терапии аналогами витамина D была на 580 \$ меньше, чем в группе терапии только витами-

ном D. В группе цинакалцета в данном исследовании стоимость терапии не содержащими кальций фосфат-связывающими средствами также была ниже, нежели в группе терапии витамином D (приблизительно на 600 \$ за 27 нед исследования) [58]. В итальянском исследовании М. Eandi и соавт. (2010), в котором использовалась Марковская модель, применение цинакалцета по сравнению со стандартной терапией приводило к увеличению показателей LY и QALY на 1,2 и 0,89 года соответственно [59]. В работе S. Iannazzo и соавт. (2012), в которой также было использовано Марковское моделирование на основе данных исследования OPTIMA и эпидемиологических данных по 5 европейским странам (Испания, Португалия, Италия, Швейцария и Чехия), был продемонстрирован хороший экономический профиль цинакалцета в отношении увеличения показателей LY и QALY [60].

Напротив, согласно результатам работы группы V. Belozeroff и соавт. (2015), использовавших Марковское моделирование в отношении исследования EVOLVE, применение цинакалцета не являлось экономически эффективным использованием ресурсов здравоохранения, так как ассоциировалось с превышением стоимости терапии порога «согласия общества платить», определенного для США в 100 000 \$ и составлявшей 115 876 \$ за QALY [61]. Согласно результатам экономического анализа, выполненного G.A. Ray и соавт. (2008), общие расходы на терапию при использовании цинакалцета можно снизить в случае раннего назначения препарата, когда ПТГ только превысил 300 пг/мл, в то время как при более выраженном ВГПТ расходы неоправданы [62].

Согласно данным ряда исследований, применение цинакалцета также ассоциировалось со снижением доз эритропоэз-стимулирующих медикаментов, что может способствовать уменьшению общих затрат. Так, в исследовании М. Battistella и соавт. (2011) применение цинакалцета у больных с ХБП С5Д не только способствовало снижению уровня ПТГ, но и приводило к уменьшению доз дарбэпоэтина с 40 (20; 60) до 24 (19; 59) мкг/нед (p=0,02) [63]. В японском исследовании MBD-5D, в которое были включены и наблюдались в течение 3 лет 3201 пациент с ХБП С5Д, каждые дополнительные 6 мес лечения цинакалцетом ассоциировались с 1,1-кратным увеличением шансов достижения целевого показателя гемоглобина (≥ 10 г/дл) на фоне стабильной дозы ЭПО [64].

В то же время, как уже было сказано, при сопоставлении фармакоэкономической эффектив-

ности цинакалцета и селективного активатора рецепторов к витамину D парикальцитолу, в большинстве доступных исследований определенным преимуществам обладал парикальцитол [20, 30, 55]. Следует отметить, что сама по себе идея подобного сравнения не может считаться полностью оправданной ввиду принципиально различного механизма действия данных препаратов и влияния на различные звенья патогенетической цепи ВГПТ. С учетом известной эффективности данные препараты могут рассматриваться как взаимодополняющие в комплексной терапии ВГПТ как в клиническом, так и в фармакоэкономическом ракурсах, но не должны считаться конкурирующими.

Весьма многообещающими представляются данные исследований нового препарата из класса кальцимитетиков этелкальцетида (Парсабив™), применяемого внутривенно [65, 66]. Согласно данным рандомизированного двойного слепого исследования, результаты которого представлены в работе G.A. Block и соавт. (2017), этелкальцитид не уступал цинакалцету в отношении снижения уровня ПТГ на 30% и более, а в течение фазы оценки эффективности продемонстрировал более выраженный в сравнении с цинакалцетом эффект [65]. Однако выводы об экономической целесообразности терапии этелкальцетидом на текущий момент делать рано, так как препарат сравнительно недавно вошел в клиническую практику и данных об его фармакоэкономических преимуществах все еще недостаточно.

Таким образом, терапия калцимитетиками в большинстве случаев является экономически оправданной, в особенности на ранних стадиях ВГПТ. Однако с учетом сугубой важности моделирования клинических данных на экономическую ситуацию конкретной страны необходимы работы, посвященные анализу рентабельности данной терапии в Российской Федерации.

Фосфат-связывающие медикаменты

Применение фосфат-связывающих препаратов (ФСП) является одной из ключевых составляющих терапии МКН–ХБП с учетом роли гиперфосфатемии в развитии и прогрессировании ВГПТ и независимом влиянии уровня неорганических фосфатов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных с ХБП С5Д [34, 67]. Согласно рекомендациям KDIGO, уровень фосфатов в сыворотке у пациентов, получающих программный ГД, предлагается снижать до нормального диапазона (0,81–1,45 ммоль/л) [68]. Однако, как показывает практика, достичь данно-

го целевого диапазона удается далеко не всегда. Так, согласно результатам оценки распространенности МКН–ХБП среди пациентов диализных центров Северо-Западного Федерального округа РФ, гиперфосфатемия выше целевого диапазона KDIGO наблюдалась у 67% больных [69]. По данным регистра почечной терапии США USRDS (United States Renal Data System), уровень фосфатов в сыворотке выше 1,45 ммоль/л имел место у 65,5% пациентов, получающих ГД, и 69,4% пациентов, находящихся на терапии перитонеальным диализом (ПД) [70]. При этом недорогие и наиболее часто используемые в качестве ФСП препараты кальция (карбонат и ацетат кальция) обладают известным риском в отношении развития гиперкальциемии и увеличения риска сосудистой кальцификации [71,72]. Исторически первые достаточно эффективные и частично реабилитированные на текущий момент в отношении накопления ФСП на основе гидроксида алюминия также характеризуются низкой стоимостью, однако безопасность их применения все же не в той степени исследована, чтобы их можно было рекомендовать для длительного приема [73]. Подобная ситуация потребовала разработки новых высокоэффективных безкальциевых и безалюминиевых ФСП с прогнозируемым увеличением стоимости данной терапии.

Основными представителями группы ФСП, не содержащих кальция и алюминия, на текущий момент являются севеламера гидрохлорид и карбонат, цитрат и оксигидроксид железа, а также карбонат лантана, из которых в Российской Федерации представлены севеламер и оксигидроксид железа. Эффективность и безопасность севеламера была продемонстрирована в целом ряде работ [74,75], в отношении же экономической нагрузки следует отметить, что стоимость данного препарата значительно превышает стоимость кальций-содержащих альтернатив. Так, в США цена за 800 мг севеламера гидрохлорида (Renagel) – около 4,79 \$, севеламера карбоната (Renvela) – 3,83 \$ в сравнении с 0,84 \$ за 667 мг кальция ацетата (PhosLo) и 0,06 \$ за 750 мг кальция карбоната (Tums). Применение экономического моделирования с целью определения целесообразности терапии севеламером в различных странах и экономических регионах привело к противоречивым результатам. К примеру по результатам работы, выполненной на основании данных Канадского регистра заместительной почечной терапии, использование севеламера ведет к увеличению стоимости лечения на 77 600 \$ за QALY одного пациента, что, по мнению авто-

ров, «...не укладывается в разумное соотношение цены и качества» и является «экономически непривлекательным» [76]. Напротив, результаты экономической экстраполяции данных клинических исследований к сведениям регистра заместительной почечной терапии Великобритании свидетельствуют о том, что терапия севеламером по сравнению с кальций-содержащими ФСП является экономически целесообразной с ростом показателя LY на 0,73 и QALY на 0,44 года на пациента и увеличением стоимости лечения на 22 157 £ за QALY и 13 427 £ за LY [77]. С учетом того, что в клиническом плане обе работы базировались на данных исследования DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited), в котором не было продемонстрировано различия в показателях смертности в группе кальций-содержащих ФСП и севелемера [78], причина столь противоречивых выводов, по всей вероятности, кроется в различных подходах к экономике здравоохранения и дополнительно подтверждает необходимость применения экономического моделирования в каждой конкретной экономической зоне до принятия окончательного решения об экономической целесообразности терапии.

Другим ФСП, доступным на текущий момент в Российской Федерации, является препарат «Оксигидроксид железа» (вельфоро, «Velphoro»®), RA21). По своей фосфат-связывающей активности оксигидроксид железа значительно опережает другие ФСП [79]. В работе J. Floege и соавт., (2015) была показана сходная с севеламером карбонатом эффективность вельфоро в отношении снижения уровня фосфатов в сыворотке крови, при этом данная эффективность обеспечивалась достоверно меньшим числом таблеток вельфоро, что способствовало снижению лекарственной нагрузки и повышению приверженности терапии [80]. В ограниченном ряде работ были продемонстрированы и фармакоэкономические преимущества Вельфоро по сравнению с другими ФСП. Так, по результатам экономического моделирования, выполненного F.S. Gutzwiller и соавт. (2015), стратегия применения Вельфоро по сравнению с севеламером карбонатом позволяет сэкономить 1606 £ (или 1536 £ при включении затрат на диализ и трансплантацию) на один QALY [81]. Однако следует учитывать, что в анализ были включены данные пациентов ряда европейских стран, таких как Австрия, Бельгия, Чехия и другие, в которых экономическая ситуация и фармакоэкономическая политика могут значительно отличаться от российской. Посему более ценными представ-

ляются результаты анализа Д.Т. Угрехелидзе и А.Ю. Куликова (2016), в котором экономическое моделирование выполнялось на основании Российского регистра ЗПТ. Согласно данным анализа «затраты–эффективность», выполненного авторами этой работы, вельфоро обладает преимуществами по сравнению с другими ФСП как в отношении общей годичной выживаемости, так и в отношении снижения уровня фосфатов, а также показателя «влияние на бюджет» [21]. Ограничением данного исследования является тот факт, что на момент публикации данных регистра в Российской Федерации не было пациентов, получавших терапию вельфоро и, соответственно, достоверных данных об эффективности данного препарата в популяции российских пациентов, что привело к необходимости экстраполяции данных западных исследований, что, однако, является общепринятым инструментом экономического моделирования.

Несмотря на продемонстрированную клиническую и фармакоэкономическую эффективность как севелемера, так и оксигидроксида железа, стоимость данной терапии все же весьма высока, что значительно ограничивает возможности использования современных ФСП. Согласно данным работы Н. Park и соавт. (2016), в США применение ФСП увеличивает стоимость процедуры диализа в среднем на 34,48 \$, при этом суммарные ежегодные расходы на данную терапию в США превышают 682 млн \$. Исследователи отмечают, что эти затраты выше всех предписанных системой Medicare общих затрат на терапию пероральными препаратами (ФСП, витамин D, цинакалцет и т.д.), сумма которых составляет 33,44 \$ на процедуру диализа. Эта ситуация может привести к тому, что крупные диализные организации будут вынуждены жестко ограничить применение высокоэффективных, но дорогостоящих ФСП, что может негативно сказаться на результатах терапии [82].

Хирургическая коррекция гиперпаратиреоза

Рассматривая различные варианты терапии МКН–ХБП с фармакоэкономической позиции, нельзя забывать также о хирургических методах лечения ВГПТ, которые в целом ряде случаев могут быть предпочтительнее медикаментозных методов [14]. В частности, согласно данным Schneider и соавт. (2010) [83], стоимость терапии цинакалцетом в Германии составляет в среднем 5828,40 € в год, парикальцитолом – 4485,20 € в год. В то же время, выполнение паратиреоидэктомии обходится в 3755,38 € со стоимостью сопутствующей

щей терапии в течение первого года на 545,05 € и 384,97 € в последующие годы. Таким образом, авторами сделан вывод, что в разрезе фармакоэкономики терапия цинакалцетом имеет смысл в течение 9 мес, парикальцитолом – в течение 12 мес с момента выявления ВГПТ. В дальнейшем более экономически оправданной процедурой является паратиреоидэктомия, за исключением пациентов, имеющих к ней противопоказания. Сходные результаты были получены в японском исследовании Н. Комабэ и соавт. (2012), согласно данным которого среди больных с уровнем ПТГ > 500 пг/мл в течение 6 мес, использование цинакалцета имело фармакоэкономический смысл только у тех больных, у которых имелись противопоказания к выполнению паратиреоидэктомии [84]. Имеются свидетельства об улучшении контроля анемии и сокращении доз ЭПО после выполнения паратиреоидэктомии [85, 86].

С другой стороны – нельзя не брать в расчет стоимость терапии осложнений паратиреоидэктомии и прогнозируемых явлений, таких как гипокальциемия на фоне синдрома «голодной» кости. Согласно данным работы V. Belozeroff и соавт. (2013), выполнение паратиреоидэктомии привело к снижению ежемесячных расходов на терапию МКН с 486 \$ до 226 \$, в основном за счет уменьшения использования кальцимитетиков, на фоне повышения доз аналогов витамина D и стабильных доз фосфат-связывающих медикаментов [87]. При этом в течение 6 мес после паратиреоидэктомии наблюдалось значимое увеличение расходов на терапию неотложных состояний, в основном – тяжелой гипокальциемии, и общий объем данных расходов превышал сумму экономии на терапии ВГПТ.

Перспективным как в клиническом отношении, так и с позиции фармакоэкономики, может быть применение малоинвазивных вмешательств, таких как местные инъекции активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы [88, 89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема МКН–ХБП не теряет своей актуальности и далека от решения, что ведет к необходимости разработки новых концепций терапии с применением современных дорогостоящих лекарственных препаратов и прогнозируемому увеличению финансовой нагрузки на систему здравоохранения. Аргументацией целесообразности увеличения затрат на терапию ВГПТ должны служить данные фармакоэкономических исследо-

ваний, демонстрирующих не только клиническое, но и экономическое преимущество определенных препаратов по сравнению с менее дорогостоящей, но и менее эффективной терапией. Несмотря на наличие ряда работ, в которых была изучена экономическая эффективность некоторых современных препаратов для лечения МКН–ХБП, необходимо подтверждение результатов данных исследований на основе тщательно разработанных клинических испытаний, выполненных в конкретной экономической зоне, в частности, в Российской Федерации. Мы надеемся, что данный обзор способствует более широкому обсуждению экономически эффективных методов лечения МКН–ХБП с конечной целью обеспечить оптимальные условия для эффективной терапии пациентов с ХБП, несмотря на ограниченный бюджет здравоохранения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Floege J, Kim J, Ireland E et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1948–1955
2. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 519–530
3. Goto S, Komaba H, Fukagawa M, Nishi S. Optimizing the cost-effectiveness of treatment for chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(5): 457–461
4. Tokumoto M, Taniguchi M, Matsuo D et al. Parathyroid cell growth in patients with advanced secondary hyperparathyroidism: vitamin D receptor, calcium sensing receptor, and cell cycle regulating factors. *Ther Apher Dial* 2005; 9 Suppl 1: 27–34
5. Mejia N, Roman-Garcia P, Miar AB et al. Chronic kidney disease – mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrologia* 2011; 31:514–519
6. Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int* 2011; 79:121: 20–23. doi:10.1038/ki.2011.26
7. Ketteler M, Wüthrich RP, Floege J. Management of hyperphosphataemia in chronic kidney disease – challenges and solutions. *Clin Kidney J* 2013; 6(2): 128–136
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): 1–130
9. Sprague S, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483–1490
10. Coyne DW, Grieff M, Ahya SN et al. Differential effects of acute administration of 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 and 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1283–1288
11. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(2): 156–164. doi: 10.1001/jama.2016.19468
12. Floege J, Covic AC, Ketteler M et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(6): 1037–1046. doi: 10.1093/ndt/gfv006. Epub 2015 Feb 16

13. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, Copley JB. Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. *Nephrology (Carlton)* 2016;21(12):987-994. doi: 10.1111/nep.12864
14. Герасимчук РП, Земченков АЮ, Новокшенов КЮ и др. Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную терапию диализом в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ* 2016; 18(1): 40-49. [Gerasimchuk RP, Zemchenkov AYU, Novokshonov KY et al. The impact of parathyroidectomy on the dynamics of CKD-MBD laboratory parameters and survival of dialysis patients in St.-Petersburg. *Nephrology and dialysis* 2016; 18(1): 40-49]
15. Huybrechts KF, Caro JJ, Wilson DA et al. Health and economic consequences of sevelamer use for hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Value Health* 2005; 8: 549-561
16. Thompson M, Bartko-Winters S, Bernard L et al. Economic evaluation of sevelamer for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients not on dialysis in the United Kingdom. *J Med Econ* 2013; 16: 744-755
17. Vegter S, Tolley K, Keith MS et al. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease before and during dialysis. *Value Health* 2011; 14: 852-858
18. Boer R, Lalla AM, Belozeroff V. Cost-effectiveness of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in the United States. *J Med Econ* 2012; 15: 509-520
19. Nuijten M, Andress DL, Marx SE et al. Cost effectiveness of paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 545-557
20. Нуйтен М, Рудакова АВ, Маршалл Т. Эффективность затрат на парикальцитол и комбинацию цинакальцета и неселективных препаратов витамина D при хронической болезни почек ВД стадии в Российской Федерации. *Нефрология* 2014; 18(6): 64-70. [Nuijten M, Rudakova A, Marshall T. Health economic evaluation of paricalcitol and combination of cinacalcet with non-selective vitamin D in patients with chronic kidney disease 5D stage in Russian Federation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014; 18(6): 64-70]
21. Угрехелидзе ДТ, Куликов АЮ. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства вельфоро® 500 (комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала) в лечении гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2016; 4(1): 176-182 [Ugrekheldize DT, Kulikov AYU. Farmakoeconomicheskiy analiz lekarstvennogo sredstva velforo® 500 (kompleks b-zheleza (III) oksigidroksida, sakharozy i krakhmala) v lechenii giperfosfatemii u patsiyentov s khronicheskoy bolezn'yun'yu pochek. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika* 2016; 4(1): 176-182]
22. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2010. Amsterdam: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, 2012
23. United States Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012
24. Nakai S, Watanabe Y, Masakane I et al. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of December 31, 2011). *J Jpn Soc Dial Ther* 2013; 46: 1-76
25. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). *Нефрология и диализ* 2014; 16(1): 11-127. [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011 Report of Russian RRT Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis* 2014; 16(1): 11-127]
26. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10): 2644-2648
27. Fukuhara S, Yamazaki C, Hayashino Y et al. The organization and financing of end-stage renal disease treatment in Japan. *Int J Health Care Finance Econ* 2007; 7: 217-231
28. Ranasinghe P, Perera YS, Makarim MF et al. The costs in provision of haemodialysis in a developing country: a multi-centered study. *BMC Nephrol* 2011; 12: 42. doi: 10.1186/1471-2369-12-42
29. Reddy YN, Sundaram V, Abraham G et al. Optimal management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: an Indian perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 391-399. doi: 10.2147/IJNRD.S49933. eCollection 2014
30. Sharma A, Ketteler M, Marshall TS et al. Comparative cost analysis of management of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol or cinacalcet with low-dose vitamin D in hemodialysis patients. *J Med Econ* 2013; 16(9): 1129-1136. doi: 10.3111/13696998.2013.823092. Epub 2013 Jul 24
31. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая). *Нефрология и диализ* 2014; 16(2): 192-227 [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal Replacement Therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation in Russian Federation, 1998-2011. Report of Russian RRT Registry, Part 2. *Nephrology and dialysis* 2014; 16(2): 192-227]
32. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008; 35(2): 329-344. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.008
33. Druke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 28-31
34. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2208-2218
35. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(5): 397-411
36. Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T et al. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ* 2010; 19: 422-437
37. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика* 2011; 4(1): 7-12 [Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguyen T. Opredeleniye «poroga gotovnosti plattit'» v Rossii, v Yevropeyskikh stranakh i v stranakh SNG. *Farmakoekonomika* 2011; 4(1): 7-12]
38. Ягудина РИ, Серпик ВГ. Методологические основы фармакоэкономического моделирования. *Фармакоэкономика, теория и практика* 2016; 4(1): 13-18. [Yagudina RI, Serpik VG. Methodological issues of pharmacoeconomic modeling. *Pharmacoeconomics: theory and practice* 2016; 4(1): 13-18]
39. Bolasco P. Treatment options of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4: an historic review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2009; 6(3): 210-219
40. Llach F, Velasquez-Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 Suppl. 5: 20-33
41. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-2828
42. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: 1174-1181
43. Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-456
44. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Sterz R. Chronic kidney disease Markov model comparing paricalcitol to calcitriol for

secondary hyperparathyroidism: a US perspective. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1221-1234

45. Roggeri DP, Cozzolino M, Mazzaferro S et al. Evaluating targets and costs of treatment for secondary hyperparathyroidism in incident dialysis patients: the FARO-2 study. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2015; 8: 1–6. doi: 10.2147/IJNRD.S72011

46. Manjarres L, Sanchez P, Cabezas MC et al. Budget impact of secondary hyperparathyroidism treatment in chronic kidney disease in an Ecuadorian social security hospital. *BMC Health Serv Res* 2016 Aug 26;16:443. doi: 10.1186/s12913-016-1671-4

47. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Comparative cost-benefit analyses of paricalcitol and calcitriol in stage 4 chronic kidney disease from the perspective of a health plan. *Clin Drug Investig* 2007;27(2):105-113

48. Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ et al. Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):899-905. doi: 10.1093/ndt/gfu011. Epub 2014 Feb 4

49. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–592

50. Khan AM, Chirinos JA, Litt H et al. FGF-23 and the progression of coronary arterial calcification in patients new to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2017–2022

51. Lee GH, Benner D, Regidor DL et al. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17: 38–44

52. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. for the Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–1865

53. Nuijten M, Andress DL, Marx SE et al. Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):545-557. doi: 10.2165/11536310-000000000-00000

54. Menezes FG, Abreu RM, Itria A. Cost-effectiveness analysis of paricalcitol versus calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective. *J Bras Nefrol*. 2016;38(3):313-319. doi: 10.5935/0101-2800.20160048

55. Nuijten M, Roggeri DP, Roggeri A et al. Health economic evaluation of paricalcitol(®) versus cinacalcet + calcitriol (oral) in Italy. [corrected]. *Clin Drug Investig* 2015;35(4):229-238. doi: 10.1007/s40261-014-0264-4

56. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248-254

57. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575-583

58. Shireman TI, Almekhi A, Wetmore JB et al. Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1108-1116. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.07.012

59. Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S et al. Economic evaluation of cinacalcet in the treatment of secondary hyperparathyroidism in Italy. *Pharmacoeconomics* 2010;28(11):1041-1054. doi: 10.2165/11538600-000000000-00000

60. Iannazzo S, Carsi M, Chirolis S. A cost-utility analysis of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in five European countries. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10(2):127-138. doi: 10.2165/11597980-000000000-00000

61. Belozeroff V, Chertow GM, Graham CN et al. Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial. *Value Health* 2015;18(8):1079-1087. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.007

62. Ray JA, Borker R, Barber B et al. Cost-effectiveness of

early versus late cinacalcet treatment in addition to standard care for secondary renal hyperparathyroidism in the USA. *Value Health* 2008;11(5):800–808

63. Battistella M, Richardson RM, Bargman JM, Chan CT. Improved parathyroid hormone control by cinacalcet is associated with reduction in darbepoetin requirement in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2011;76(2):99-103

64. Tanaka M, Yoshida K, Fukuma S. Effects of Secondary Hyperparathyroidism Treatment on Improvement in Anemia: Results from the MBD-5D Study. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164865. Published online 2016 Oct 20. doi: 10.1371/journal.pone.0164865

65. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2017;317(2):146-155. doi: 10.1001/jama.2016.19456

66. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017. pii: gfw408. doi: 10.1093/ndt/gfw408

67. Achinger SA, Ayus JC. Left ventricular hypertrophy: is hyperphosphatemia a risk factor in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):255-261

68. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006

69. Новокшонов КЮ, Карелина Ю, Земченков А.Ю и др. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального округа. *Нефрология* 2016;20(1):36-50. [Novokshonov K, Karelina J, Zemchenkov AY et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in north-west Federal region of Russia. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(1):36-50]

70. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3)(suppl 1):1-688

71. Jamal SA, Vandermeer B, 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 metaanalysis. *Lancet* 2013;382:1268–1277. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1

72. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441

73. Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM et al. Do aluminum-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol* 2011;12:20. doi: 10.1186/1471-2369-12-20

74. Ketteler M, Rix M, Fan S et al. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4): 1125–1130

75. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a non-absorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999;55(1):299–307

76. Manns B, Klarenbach S, Lee H et al. Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2867-2878

77. Bernard L, Mendelssohn D, Dunn E et al. A modeled economic evaluation of sevelamer for treatment of hyperphosphatemia associated with chronic kidney disease among patients on dialysis in the United Kingdom. *J Med Econ* 2013;16(1):1–9

78. Suki WN. Dialysis Clinical Outcomes Revisited Investigators. 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

79. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis (5th ed.)*. Faculty Bookshelf 2015; 23

80. Floege J, Covic AC, Ketteler M et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(6): 1037-1046. doi: 10.1093/ndt/gfv006

81. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Ademi Z et al. Cost Effectiveness of Sucroferric Oxyhydroxide Compared with Sevelamer Carbonate in the Treatment of Hyperphosphataemia in Patients Receiving Dialysis, from the Perspective of the National Health Service in Scotland. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(12):1311-1324. doi: 10.1007/s40273-015-0320-9

82. Park H, Rascati KL, Keith MS. Managing oral phosphate binder medication expenditures within the Medicare bundled end-stage renal disease prospective payment system: economic implications for large U.S. dialysis organizations. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21(6):507-514

83. Schneider R, Kolios G, Koch BM et al. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism--the German perspective. *Surgery* 2010; 148(6):1091-1099. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.009

84. Komaba H, Moriwaki K, Goto S. et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(2):262-271. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.034

85. Trunzo JA, McHenry CR, Schulak JA, Wilhelm SM. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 2008; 144(6):915-918; discussion 919. doi: 10.1016/j.surg.2008.07.026

86. Chow TL, Chan TT, Ho YW, Lam SH. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Arch Surg* 2007; 142(7):644-648

87. Belozeroff V, Cooper K, Hess G, Chang CL. Healthcare use and costs before and after parathyroidectomy in patients on dialysis. *BMC Health Serv Res* 2013; 13:248. doi: 10.1186/1472-6963-13-248.

88. Герасимчук РП, Кондаков СБ, Земченков АЮ и др. Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1): 58-66 [Gerasimchuk RP, Kondakov SB, Zemchenkov AYU et al. The correction of secondary hyperthyroidism by local vitamin D injection in parathyroid glands. *Nephrology and dialysis* 2015; 17(1): 58-66]

89. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Новокшенов КЮ и др. Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология* 2016; 20(4):80-92 [Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP, Novokshonv KY et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injections into parathyroid glands. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016; 20(4):80-92]

Сведения об авторах:

Вишневецкий Константин Александрович, канд. мед. наук 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №15», заведующий отделением хронического гемодиализа. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Тел.: (812) 736-93-42, E-mail: hd15gb@mail.ru

Konstantin A. Vishnevskii, PhD 198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, head of hemodialysis unit; Phone: (812)7369342, E-mail: hd15gb@mail.ru

Земченков Александр Юрьевич, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры нефрологии и диализа. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (812)2757328, E-mail: kletk@inbox.ru.

Alexander Y. Zemchenkov, PhD 197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, nephrology and dialysis chair; 191015, Russian Federation, St.-Petersburg, Kirochnaya str. 41, North-Western I.I.Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology chair, Phone: (812)2757328, E-mail: kletk@inbox.ru

Герасимчук Роман Павлович, канд. мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (812)2757328, E-mail: romger@yandex.ru

Roman P. Gerasimchuk, PhD 191015, Russian Federation, St.-Petersburg, Kirochnaya str. 41, North-Western I.I.Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology chair, Phone: (812)2757328, E-mail: romger@yandex.ru

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9. Кафедра факультетской терапии медицинского факультета Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет». Тел.: (812)2340165, E-mail: rash.56@mail.ru

Alexander S. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci 197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, propedeutics of internal diseases chair; 199034, Russian Federation, St.-Petersburg, Universitetskaya emb. 7/9, Department of Faculty therapy St. Petersburg University, Phone: (812)2340165, E-mail: rash.56@mail.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)2340165, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci 197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, head of propedeutics of internal diseases chair, Phone: (812)2340165, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Проф. Парцерняк Сергей Александрович, д-р мед. наук 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4, зам. главного врача по терапии Санкт-Петербургского городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №15». 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная,

д. 41, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского. Тел.: (812) 7350766, E-mail: professorpsa@mail.ru

Sergey A. Partsernyak, MD, PhD, DMedSci
198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, Deputy Chief of therapy; 191015, Russian Federation, St.-Petersburg, Kirochnaya str. 41, North-Western I.I.Mechnikov State medical university, Hospital Therapy and Cardiology Chair named after M.S. Kushakovsky, Phone: (812) 7350766, E-mail: professorpsa@mail.ru

Марютин Петр Викторович, канд. мед. наук
198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4, исполняющий обязанности главного врача Санкт-

Петербургского городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №15», Санкт-Петербург, Тел.: (812) 7350766, E-mail: pvm66@yandex.ru

Petr V. Maryutin, PhD, PhD
198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, Acting Chief Physician, Phone: (812) 7350766, E-mail: pvm66@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.09.2017

Принята в печать: 21.12.2017

Article received: 09.09.2017

Accepted for publication: 21.12.2017