

Клинико-экономический анализ севеламера при хронической почечной недостаточности

Колбин А. С.¹, Курылев А. А.², Балыкина Ю. Е.³, Проскурин М. А.³

¹ — лаборатория клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета

² — Санкт-Петербургский Государственный Университет, медицинский факультет, кафедра фармакологии, лаборатория клинической фармакологии

³ — Санкт-Петербургский Государственный Университет, факультет Прикладной математики — процессов управления

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) представляет собой актуальную проблему современной медицины в связи с полиэтиологичностью, прогрессирующим течением, отсутствием фармакотерапевтических средств, радикально улучшающих состояние больных и необходимостью проведения гемодиализа, являющегося высокозатратным мероприятием. Единственным шансом для выживания таких больных была и остается трансплантация донорской почки, что сопряжено с большими трудностями медицинского, этического, социального и экономического порядков. Сама операция по трансплантации — это только половина успеха, немаловажно проведение последующей высокотехнологической медицинской помощи, направленной на предупреждение отторжения трансплантата. Определяющую роль играют правильно подобранная фармакотерапия, кондиции аллотрансплантата, а также состояние сосудов реципиента, до этого находившегося на, возможно, длительном гемодиализе [1]. При нарушении совокупности вышеперечисленных условий велика вероятность потери пересаженной почки даже при филигранной оперативной технике [2].

Как известно, при ХПН нарушаются многие виды обмена веществ и минералов, в том числе и фосфорный. В результате нарушения выведения фосфора из организма, нарушения всасывания кальция из кишечника и развития вторичного гиперпаратиреоза развиваются не только нарушения остеосинтеза, но и значительно увеличивается риск летального исхода [3]. Еще в 2003 г. было рекомендовано для гемодиализных пациентов контролировать уровень

фосфора в крови с удержанием его на значениях 1,12–1,77 ммоль/л [4]. В дальнейшем критерии фосфатемии для таких больных были ужесточены в связи с сохранявшимся высоким риском смертельного исхода до 0,81–1,45 ммоль/л, что соответствует нормальным значениям этого показателя [5]. В настоящее время достичь таких значений предлагается с помощью трех стратегий (или их комбинаций): диетические мероприятия, удаление излишнего фосфора при гемодиализе и использование специальных лекарственных средств (ЛС), нарушающих всасывание фосфора в кишечнике, так называемых фосфат-связывающих препаратов (ФСП) [6]. Не отрицая необходимости гипофосфатной диеты (поскольку 60–70 % фосфора попадает в организм с пищей), исследователи подчеркивают трудности соблюдения диеты не только из-за низкого следования больными этой рекомендации, но также вследствие отсутствия реальной информации о содержании фосфора в тех или иных продуктах и напитках [7]. Большое количество фосфора, как оказалось, содержится в различного рода консервантах, используемых в пищевой промышленности, предоставление детальной информации о составе которых на потребительской упаковке не требуется в большинстве стран [8].

Применение ФСП в сочетании с диетой представляется более реальным и эффективным способом контроля фосфорного обмена при ХПН, что уменьшает риск развития атеросклероза сосудов и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений [9, 10]. Еще более актуально применение ФСП у больных, у которых к моменту развития ХПН уже имелся атеросклероз сосудов для замедления его прогрессиру-

вания, поскольку у таких больных риск смертельного исхода повышается почти в 2 раза по сравнению с теми, у кого атеросклероза изначально не было [11]. Атеросклероз сосудов протекает с их кальцификацией, являющейся независимым неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов, находящихся на диализе, в плане общей и сердечно-сосудистой смертности (увеличение риска в 5 раз по сравнению с пациентами с ХПН без диализа) [12].

Идеальный ФСП должен отвечать следующим условиям: эффективно снижать уровень фосфора в крови за счет блокировки всасывания в кишечнике, не оказывать системного действия, действовать длительно, приниматься 1–2 раза в сутки, не иметь нежелательных побочных реакций (НПР) и, наконец, быть экономически оправданным, учитывая, как правило, то обстоятельство, что предоставление ЛС этим категориям больных обеспечивается за счет государственных или страховых средств [13]. Применяющиеся в настоящее время ЛС для коррекции гиперфосфатемии при ХПН в той или иной мере отвечают этим условиям (табл. 1).

В нашей стране преимущественное распространение в рутинной практике ведения больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, имеют ЛС кальция и севеламер. Из препаратов кальция в настоящее время применяется только кальция карбонат, а не кальция ацетат, как в большинстве других стран. Кальция ацетат в меньшей степени абсорбируется из кишечника, тем не менее, это обстоятельство никак не сказывается на частоте гиперкальцемии,

способствующей кальцинозу сосудов с повышением риска сердечно-сосудистой смерти [14]. Именно поэтому средства кальция не рекомендуются в качестве ФСП у больных ХПН с установленным диагнозом кальциноза сосудов, гиперкальцемией или низкой минеральной плотностью костей [5].

Севеламер (Ренагель, фирмы Джензайм) — это не содержащий кальция ФСП, действующий в тонком кишечнике, не всасывающийся, обладающий высоким индексом связывания фосфатов, замедляющий развитие атеросклероза сосудов, что снижает риск смертельного исхода у пациентов на гемодиализе [15]. Подобный подход позволяет пролонгировать время ожидания трансплантата и, предупреждая кальцификацию почечных артерий реципиента, способствовать (при соблюдении всех условий хирургической техники) адекватной гемодинамике пересаженной почки. Это тем более важно, что в случае тяжелого атеросклеротического процесса почечных сосудов приходится прибегать к их реваскуляризации до пересадки почки [16]. Потеря трансплантата вследствие атеросклеротического процесса ведет к дополнительным вмешательствам и, соответственно, расходам здравоохранения.

Таким образом, севеламер является более перспективным с клинической точки зрения ФСП, основными преимуществами которого перед другими ЛС являются:

- предупреждение кальцификации сосудов;
- снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности;

Таблица 1

Основные фосфат-связывающие лекарственные средства

Лекарственные средства	Потенциальные преимущества	Потенциальные недостатки
Алюминия гидроксид	Эффективный, дешевый	Токсичность при ХПН — анемия, деменция, нарушения минерального обмена
Кальций	Эффективный, дешевый	Передозировка кальция (увеличение кальцификации сосудов, повышение риска сердечно-сосудистой смерти, нарушения минерального обмена)
Магний	Нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция, дешевый	Низкая эффективность, гастроинтестинальные побочные эффекты
Лантан	Эффективный, нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция	Высокая стоимость, выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, накопление в тканях
Никотиновая кислота	Иной механизм действия, чем у ФСП	Выраженные побочные эффекты
Севеламер	Нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности, замедление прогрессии атеросклероза, снижение риска смертельного исхода	Умеренно выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, стоимость

- позволяет продлить период ожидания трансплантации почки;
- снижение атерогенного холестерина.

Вместе с тем, применение севеламера сдерживается его более высокой стоимостью по сравнению с дешевыми, но потенциально менее перспективными при ХПН, ЛС кальция. Клинико-экономический анализ севеламера проведен пока только за рубежом, где стоимость препарата также существенно выше, чем кальция [17]. Тем не менее, за счет клинических преимуществ севеламера существенной разницы в стоимости программ с его применением и с использованием кальция не выявлено. Расходы на севеламер для системы возмещения оправданны, поскольку в течение года у больных на гемодиализе с его помощью удастся предотвратить 9 тяжелых сердечно-сосудистых катастроф (на каждые 100 больных), что, с учетом стоимости препарата, дает экономию ресурсов [18].

В отечественных условиях клинико-экономическая оценка севеламера до настоящего времени не проводилась. Тем не менее, подобные расчеты представляются важными для принятия решения о возможности/отсутствии возможности государственного (страхового) возмещения за севеламер у больных с терминальной ХПН (ТХПН), находящихся на гемодиализе. Подобная экспертиза важна в сравнении с имеющимися в обращении препаратами кальция, обладающими более низкой утилитарной стоимостью, но меньшей, как было представлено выше, эффективностью.

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в Российской Федерации (РФ) [19–21]. Для фармако-экономического анализа был применен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA)

с определением показателя «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio — CER) по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef, \text{ где}$$

DC — прямые затраты (Direct Costs);

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

Данные по затратам и эффективности были получены в результате Марковского моделирования. Также проводился экономический анализ с подсчетом 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 сохраненной жизни. В случае, если он меньше порога готовности общества платить, то стратегия признается приемлемой для государственного (страхового) возмещения. Этот порог, в свою очередь, рассчитывают как 3-кратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [22].

Под прямыми затратами 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 ЛС были оценены на основании данных «Фарминдекс», официального сайта

Таблица 2

Базовые характеристики пациентов, включенных в анализ

Признак	Единицы измерения	Севеламер	Соли кальция	P
Возраст	Лет	73,1±5,7	73,7±6,2	0,22
Пол	% мужчин	48,4	50,6	0,51
Сахарный диабет	Количество	204	217	0,74
<i>Заболевание, приведшее к ХПН</i>				
Диабет	Количество	212	213	0,61
Гипертензия	Количество	158	166	
Гломерулонефрит	Количество	28	34	
Другие	Количество	57	59	
Длительность диализа	Месяцев	30,8±31	28,9±29,1	0,47

информации о размещении заказов в РФ [24] и других источников [25].

Затраты на терапию НПР, вызванных приемом севеламера или солей кальция, отдельно не оценивали, поскольку такие реакции отнесены к реакциям легкой степени тяжести, не требующим фармакологической коррекции [26].

Под эффективностью понимали:

- количество лет общей выживаемости (ОВ);
- количество выполненных операций по трансплантации почки;
- количество добавленных лет качественной жизни (QALY) [27].

Использовали модель «анализа принятия решений» для клинико-экономической оценки севеламера по сравнению с препаратами солей кальция в соответствии с рекомендациями международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [28].

Для построения модели был проведен анализ литературы по критерию: «рандомизированные многоцентровые клинические исследования севеламера и солей кальция у пациентов с ТХПН и находящихся на диализе». 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 [29].

Для последующего анализа в базу данных занесли следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; возраст пациентов; используемые ЛС; доза в расчете мг/кг/сутки; критерии эффективности использования, базовые характеристики пациентов, включенных в исследования [26, 30, 31] (табл. 2).

Структура модели

Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 1000 пациентов. Базовые характеристики и популяционные данные сравниваемых групп приведены в табл. 2. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента.

Модель начинали с выбора ФСП для коррекции гиперфосфатемии. Средствами фармакотерапии были:

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

Терапию продолжали сколь угодно долго до момента трансплантации почки или летального исхода. Далее пациенты входили в цикл Маркова (рис. 1–2).

Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность цикла — 4 месяца, горизонт моделирования — 15 лет. Данные исследований показывают, что трансплантация почки существенно повышает продолжительность и качество жизни пациентов [32]. Таким образом, в настоящем исследовании при оценке QALY исходили из того, что время с момента пересадки почки и до конца горизонта моделирования признается как количество лет жизни с улучшением ее качества.

Оценка эффективности

По анализу выживаемости по методу Каплана-Мейера была определена частота переходов в марковских циклах. Модель начинается с того, что все пациенты находятся на гемодиализе, затем через один цикл часть пациентов продолжает получать

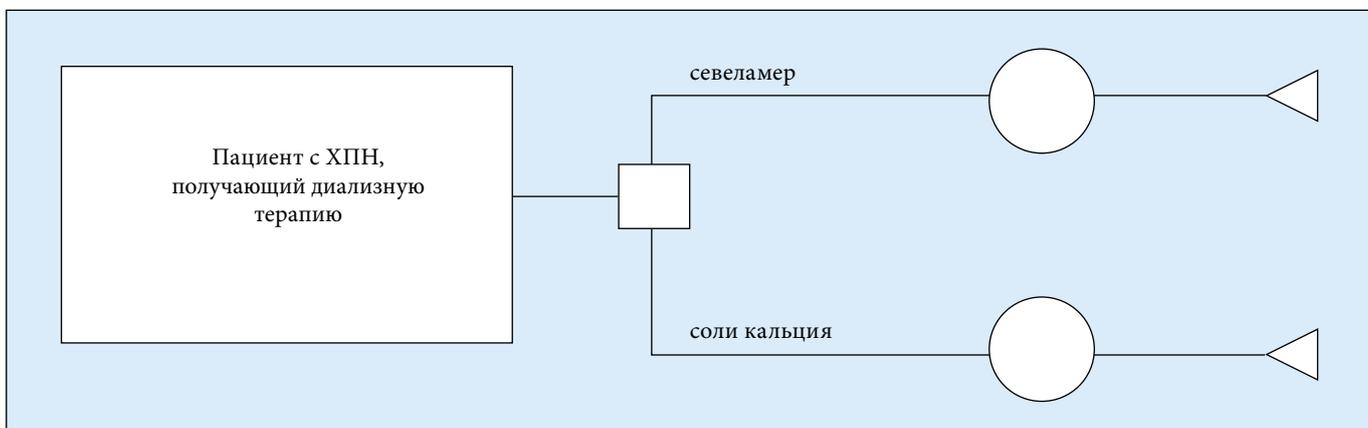


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения севеламера и препаратов кальция у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе

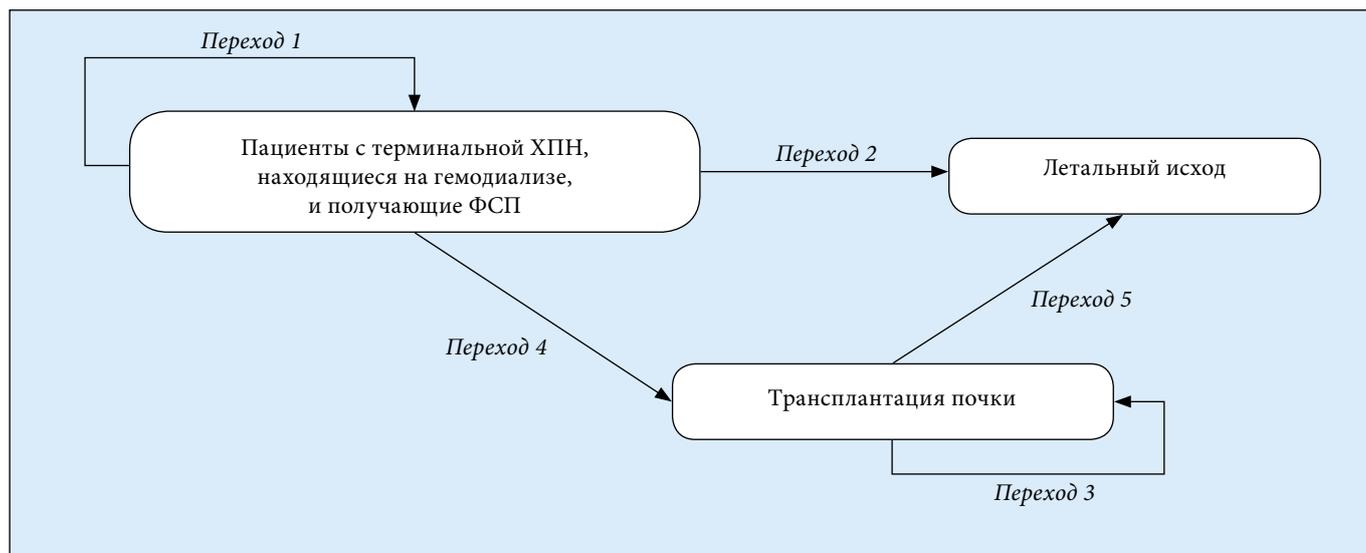


Рис. 2. Последовательность переходов в цикле Маркова

лечение, часть умирает, а в ряде случаев производится трансплантация почки. В новый цикл модель вступает из предыдущего состояния. Поскольку данные клинических исследований показывают, что вероятности переходов из одного состояния в другое могут меняться в зависимости от течение времени, то для каждого цикла характерны собственные вероятности.

Источники данных для математического моделирования

Оценочная модель определяет стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях — частоту эффективного лечения, а также частоту осложнений. Результаты модели включают общую стоимость лечения. В табл. 3–5 суммируются все параметры модели и источники данных.

В перечень прямых затрат также включены затраты на стационарную помощь сердечно-сосудистых осложнений — острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной аритмии (табл. 5). Данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений рассчитывали на основании, как данных клинических исследований [34], так и опосредовано, опираясь на зна-

чения индекса кальцификации коронарных артерий [38, 39].

Известно, что наиболее частой причиной осложнений диализной терапии пациентов являются инфекционные осложнения, которые также выходят на первое место и по причинам смертности у таких пациентов [34]. Однако развитие инфекционных осложнений в большей степени связано с процедурой диализа. Поэтому в клинко-экономической экспертизе исходили из того, что частота инфекционных осложнений в группах сравнения не отличалась, а также эти осложнения не учитывали в структуре прямых затрат.

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения в целевой группе. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она считалась «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 чув-

Таблица 3

Прямые затраты на лечение севеламером и солями кальция

Лекарственный препарат	Суточная доза (г/сут)	Форма выпуска	Стоимость (руб.)	Суточная стоимость (руб.)
Севеламер (Ренагель)	4,8	Таб. п/о 800 мг № 180	12 615,29	1 050
Кальция карбонат (Аддитива кальций)	4,9	Таб. 500 мг № 10	256	256

Таблица 4

Частота, длительность и стоимость стационарной, амбулаторной помощи и гемодиализа в группах [33]

Параметр	Севеламер	Соли кальция
<i>Стационарная помощь</i>		
Частота госпитализаций (количество/пациент/год) [34]	2,1±2,8	2,9±6,7
Длительность госпитализаций [34]	16,6±27,9	21,8±36,0
Стоимость 1 койко-дня [35]	1 380,6 руб.	
<i>Амбулаторная помощь</i>		
Частота амбулаторного лечения [36]	1 раз в 30 дней	
Стоимость [35]	218,1 руб.	
<i>Гемодиализ</i>		
Частота гемодиализа [36]	Через день	
Стоимость одной процедуры [35, 37]	4 138,48 руб.	

Таблица 5

Частота и стоимость госпитализаций при развитии сердечно-сосудистых событий у больных ХПН

Событие	Частота (% пациентов в год)		Стоимость стационарного лечения одного случая (руб.) [42]
	Севеламер	Соли кальция	
Нестабильная стенокардия	5,33	8,00	177 572,12
Острый инфаркт миокарда	2,13	3,2	230 613,18
Мозговой инсульт	2,13	3,2	275 218,65
Аритмия сердца	1,07	1,60	9 526,00

ствительности для проверки устойчивости полученных результатов при моделировании к изменениям в таких ключевых параметрах, как частота летальности и затраты. Это было сделано путем изменения параметров по одному от 75 до 125 % от их исходных величин и последующего определения результатов.

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения — с севеламером и с кальцием. Расходы на лечение включали в себя: стоимость лечения основного заболевания (ХПН) — затраты на гемодиализ и периодические

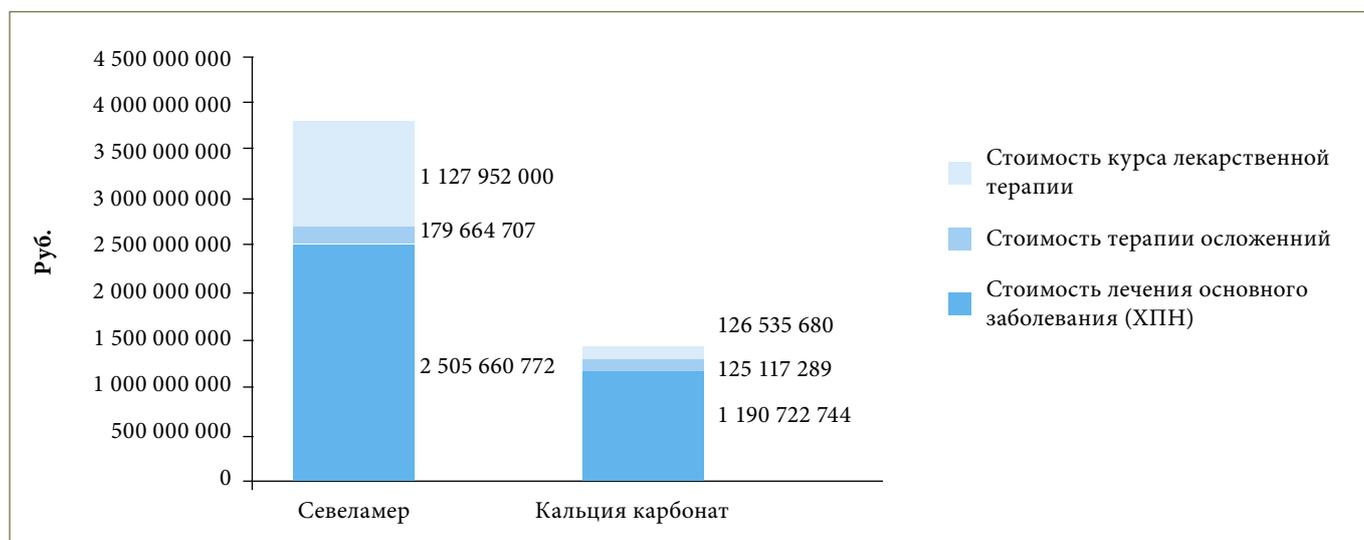


Рис. 3. Прямые затраты в группах, исчисленные на момент дожития с учетом большей продолжительности жизни в группе севеламера (на 1000 больных)

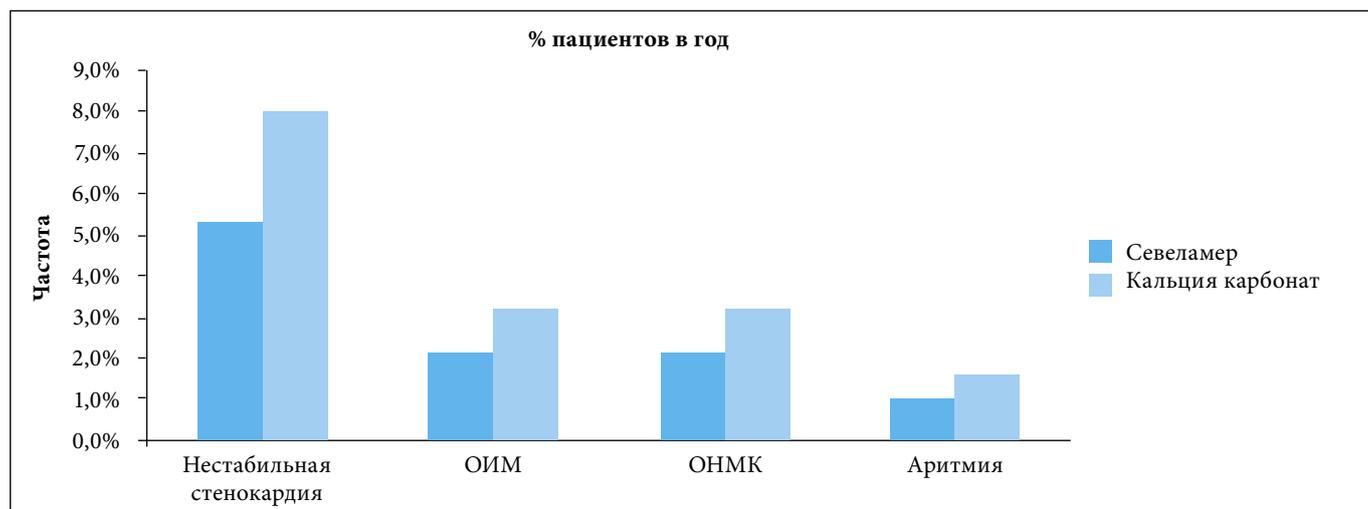


Рис. 4. Частота возникновения сердечно-сосудистых событий

госпитализации; стоимость ФСП; стоимость фармакотерапии осложнений гемодиализа (рис. 3).

Как видно из данных рис. 3, затраты на основное ЛС терапии при применении севеламера превысили затраты на основное ЛС терапии при использовании карбоната кальция и составили 1 127 952 000 руб. и 126 535 680 руб. соответственно, на всю группу сравнения за весь период моделирования (1000 пациентов за 15 лет). Сопоставлять результаты по группам достаточно сложно, поскольку общая выживаемость в группе кальция меньше, чем в группе севеламера, соответственно расходы в этой группе будут выше. С учетом продолжительности моделирования на 15 лет (с условием меньшего количества сохраненных жизней к концу 15-летнего периода моделирования) общие прямые затраты на 1000 пациентов при использовании севеламера составили 3 813 277 479 руб. Затраты при применении солей кальция составили 1 442 375 713 руб. в расчете на 1000 пациентов.

При этом следует отметить значительную разницу в частоте сердечно-сосудистых осложнений у больных (рис. 4). Тем не менее, в группе севеламера прямые затраты на лечение осложнений составили 179 664 707 руб. на 1000 пациентов за 15 лет, что на 30% выше суммы на аналогичное лечение в группе кальция. Это связано с тем, что меньшее расчетное число пациентов умирает при терапии севеламером при одинаковом периоде моделирования для обеих групп.

Таким образом, при лечении 1000 пациентов увеличение суммарных прямых затрат, включающих затраты на препараты, терапию осложнений и лечение ХПН, в случае использования Севеламера составит 2 370 901 765 руб. на 15 лет, или 227 101 руб. в расчете на одного пациента в год.

В качестве критерия эффективности рассматривали количество лет общей выживаемости (ОВ), QALY, а также количество выполненных операций по трансплантации почки.

На рис. 5 приведены показатели эффективности для сравниваемых стратегий терапии.

Данные табл. 6. свидетельствуют о том, что средняя продолжительность жизни одного пациента выше в группе севеламера на 117%, чем в группе карбоната кальция. Таким образом, для того чтобы увеличить продолжительность жизни одного пациента на 1,62 года при переходе с солей кальция на севеламер, необходимо дополнительно потратить 140 517 руб./пациент/год или 11 709 руб./пациент/мес. Эти затраты значительно ниже расчетного порога готовности общества платить (на 921 992 руб., или

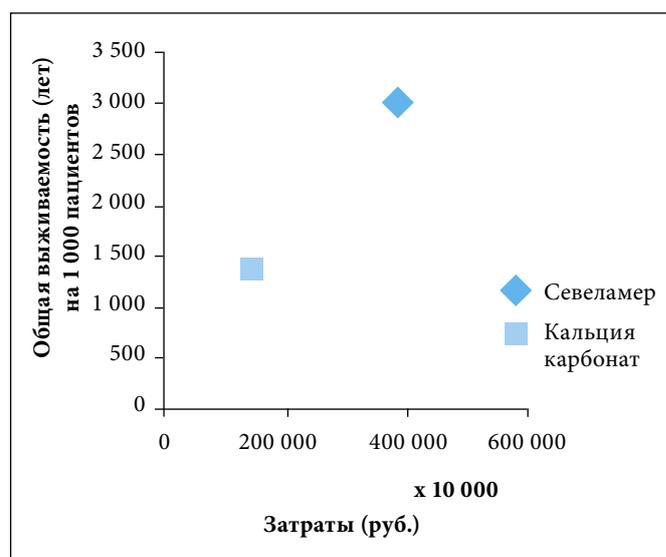


Рис. 5. Соотношение затрат и общей выживаемости в расчете на 1000 пациентов

Таблица 6

Соотношение суммарных затрат и общей выживаемости (из расчета на 1 пациента)

Медицинская технология	Прямые затраты, руб./год	Прирост, руб./год	Продолжительность жизни, лет	Изменение, лет	ICER, руб./лет
Севеламер	1 273 239	227 101	2,99	1,62	140 517
Соли кальция	1 046 138	—	1,38	—	—

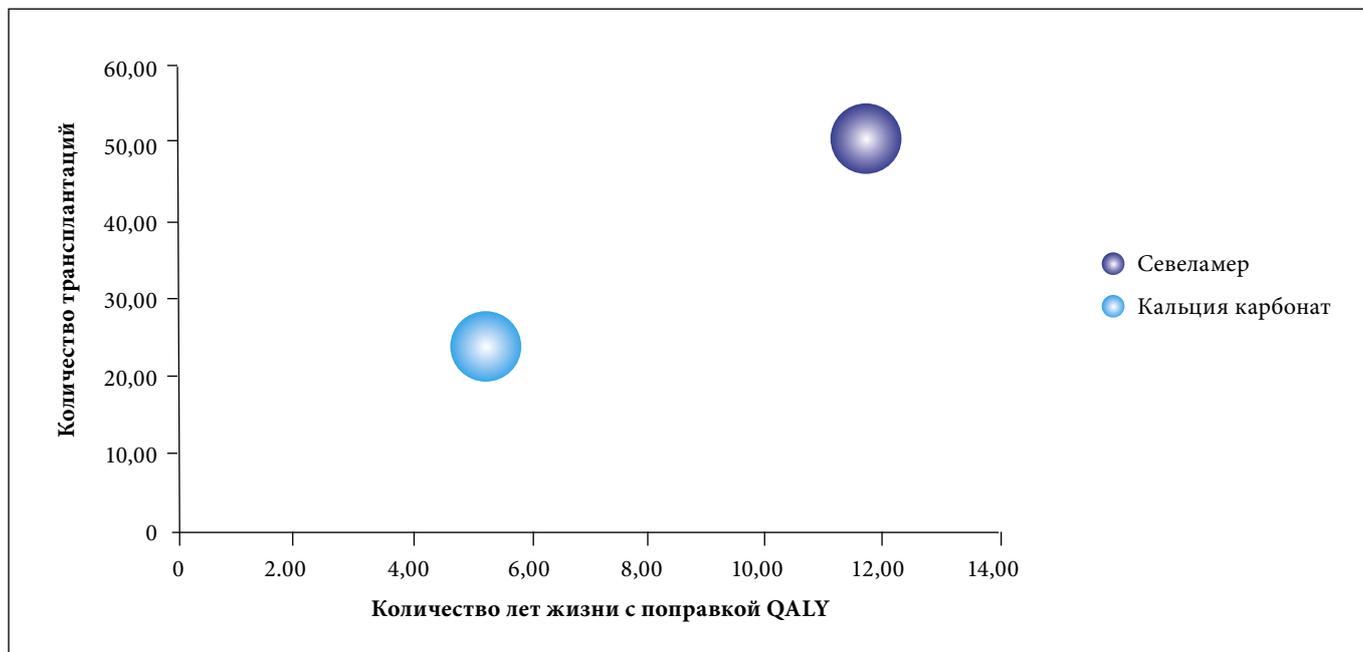


Рис. 6. Соотношение количества трансплантаций почки и QALY (на 1000 пациентов)

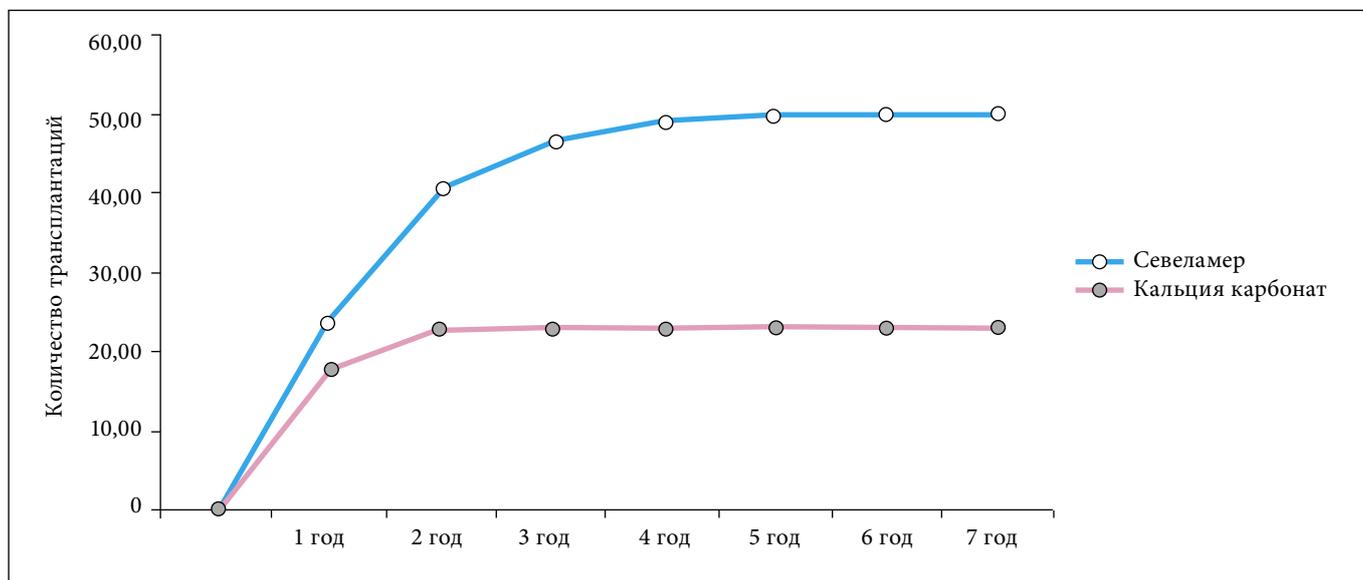


Рис. 7. Расчетная динамика количества трансплантаций по годам в группах

в 7,6 раза). Таким образом, применение севеламера является экономически выгодным, несмотря на то, что требует дополнительных затрат государственного (страхового) возмещения.

В группе севеламера количество трансплантаций и QALY выше на 117 и 123 % соответственно,

чем в группе кальция (рис. 6). Поскольку трансплантация почки для таких пациентов является мерой существенно продлевающей жизнь и улучшающей ее качество, крайне важным представляется оценка времени ожидания до необходимой трансплантации. В группе применения севеламера расчетное макси-

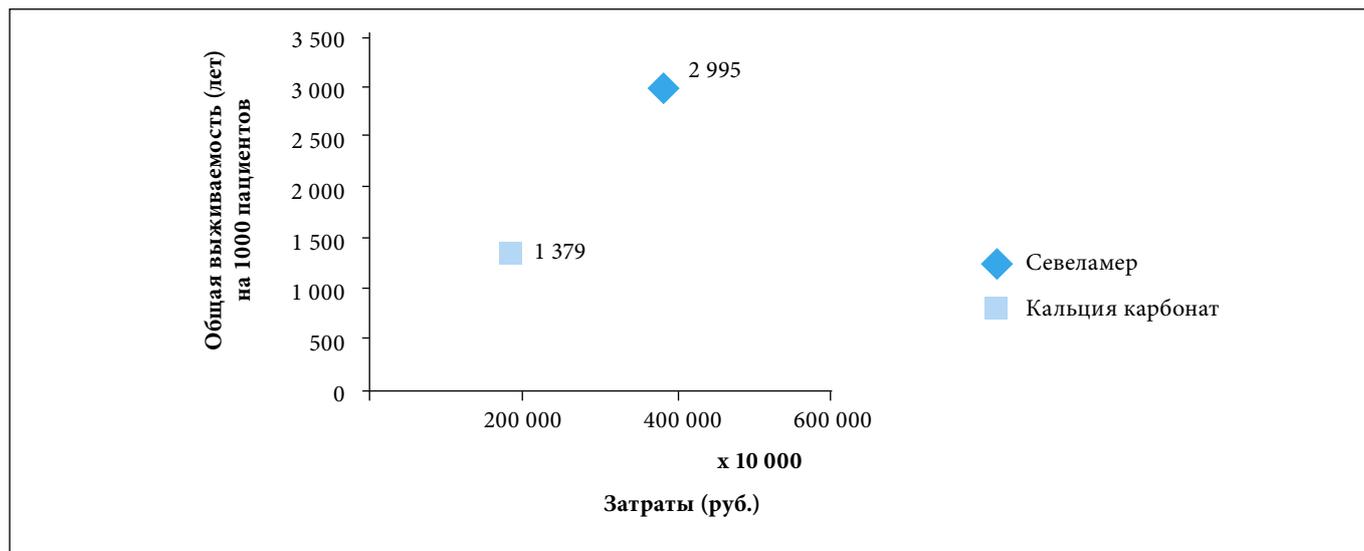


Рис. 8. Соотношение затрат и количества лет общей выживаемости в расчете на 1000 пациентов (при одинаковой стоимости препаратов)

Таблица 7

Расчет коэффициента ICER при отклонении частоты летальности и стоимости препаратов

Медицинская технология	Изменение параметра «летальность» в каждом цикле Маркова, %		ICER в меньшую сторону, руб.	ICER в большую сторону, руб.
	-35	+35		
Севеламер	-35	+35	1 389 237	1 576 857
Карбонат кальция	-35	+35	1 696 109	1 400 528
Медицинская технология	Изменение параметра «стоимости» в каждом цикле Маркова, %		ICER в меньшую сторону, руб.	ICER в большую сторону, руб.
	-35	+35		
Севеламер	-35	+35	1 222 710	1 711 249
Карбонат кальция	-35	+35	1 494 382	1 439 577

мальное число лет до трансплантации составило 15 лет, в группе солей кальция — только 5 лет (рис. 7).

Альтернативный сценарий. В альтернативном сценарии показатели эффективности сравниваемых стратегий лечения и стоимости были искусственно уравнены.

На рис. 8 представлены результаты сравнения эффективности стратегий лечения препаратом севеламер и карбонатом кальция при одинаковой стоимости.

При искусственно выровненной стоимости препаратов применение севеламера остается более эффективным, чем солей кальция. При этом суммарные прямые затраты на севеламер так же остаются выше.

Анализ чувствительности. Было проведено многократное одностороннее исследование чувствительности полученных результатов к изменению таких параметров как стоимость препаратов и вероятность

летального исхода. Сравнение коэффициентов ICER, рассчитанных при изменении параметров, представлено в табл. 7.

Одностороннее изменение параметров (стоимость препаратов, а также частота летальных исходов) не оказывает влияния на результаты, полученные в основном сценарии. Анализ чувствительности подтверждает результаты, полученные в основном сценарии: стратегия лечения севеламером являлась более эффективной, но при этом более затратной.

Таким образом, севеламер обеспечивает большую эффективность в сравнении с препаратами кальция, что выражается в увеличении общей выживаемости в среднем на 1,62 года для каждого пациента. Увеличение общей выживаемости в целевой группе пациентов является критическим параметром, поскольку определяет возможность проведения трансплантации почки, обеспечивая

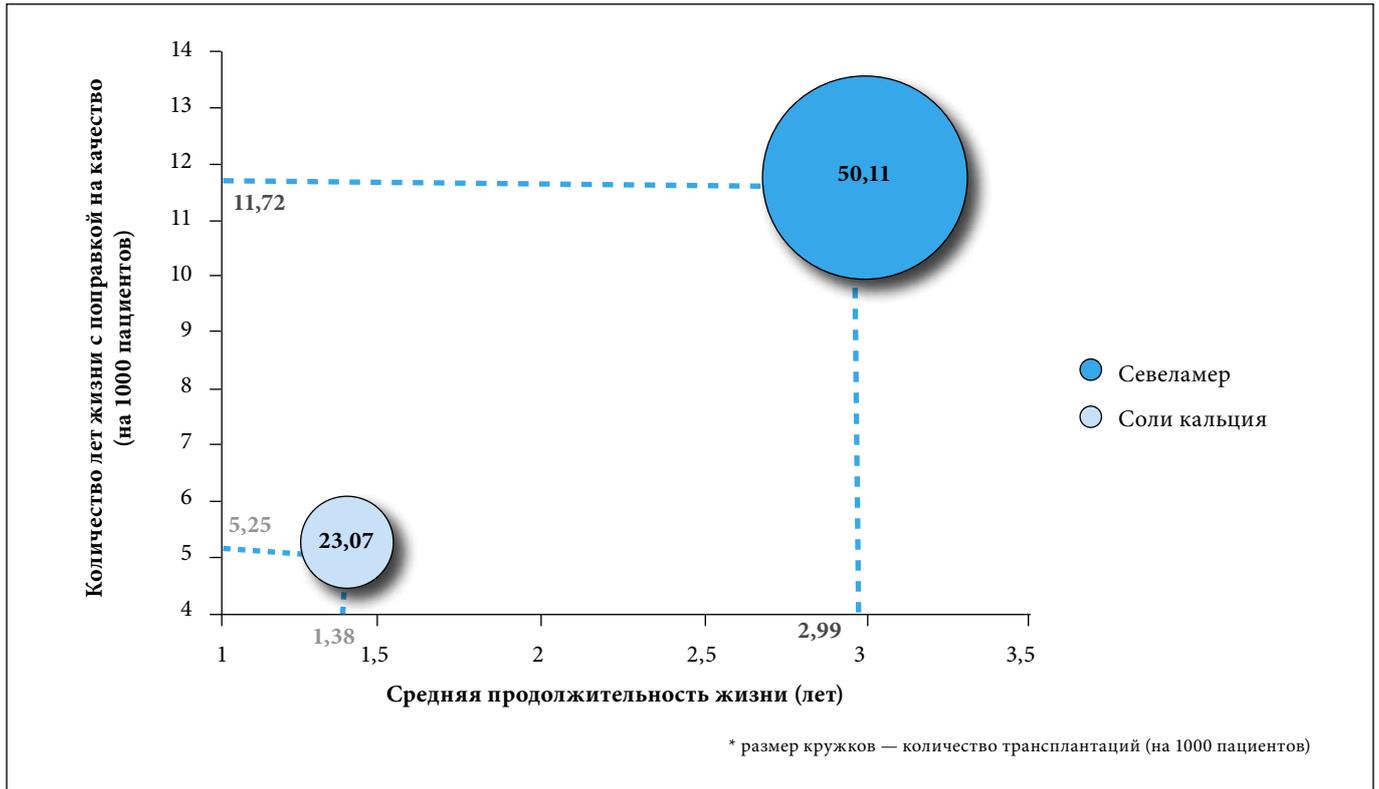


Рис. 9. Суммарные показатели эффективности по группам сравнения

тем самым существенное повышение качества жизни таких пациентов. В результате моделирования было так же показано, что при применении севеламера возможно увеличить количество трансплантаций.

Применение севеламера более затратно, по сравнению с кальцием на 22%. Терапия севеламером по оценке числа НПР безопаснее, количество сердечно-сосудистых событий так же меньше, чем при использовании кальция. Применение севеламера делает возможным увеличение числа трансплантаций вдвое (на 117%) при сохранении жизни и увеличении ее качества. Причем максимальное расчетное количество лет до трансплантации для одного пациента увеличилось на 10 лет по сравнению с препаратами кальция. Для того чтобы продлить жизнь пациента на 1,62 года при переходе с солей кальция на севеламер, необходимо дополнительно потратить 11 709 руб./мес. Эти затраты в течение года в 7,6 раз меньше порога готовности общества платить. Результаты альтернативного сценария и анализа чувствительности подтвердили результаты основного сценария. При этом с точки зрения чистой денежной выгоды применение севеламера становится более выгодным, чем применение кальция. Критерии

эффективности по группам сравнения приведены на рис. 9.

Анализ расходов при различных уровнях пересадки почки

Для определения сравнительных точек эффективности при использовании севеламера и препаратов кальция при различных целевых уровнях пересадок (5–25%) сделано моделирование дожития в каждый год в течение 5-ти лет с учетом стоимости пересадки почки и последующей иммуносупрессивной терапии, направленной на предупреждение отторжения трансплантата [40, 41]. Исходя из стоимостных параметров пересадки почки, отраженных в нормативах высокотехнологичной медицинской помощи, в 808,5 тыс. руб./трансплантация и стоимости иммуносупрессивной терапии: лечение острого криза отторжения — 79,8 тыс. руб. и прием ЛС в течение года 175,1 тыс. руб./больной, общая сумма расходов на 1 трансплантацию составит 1 063 тыс. руб./трансплантация. Севеламер в сравнении с кальцием позволяет у большего количества больных осуществить жизнеспасующую пересадку почки, вследствие чего применение

Таблица 8

Сравнительные экономические параметры севеламера и препаратов кальция при ТХПН в зависимости от различного уровня трансплантации почки (в расчете на 100 больных за 5 лет)

Вероятность трансплантации (%)	Трансплантации (n)		Затраты на 1 трансплантацию (тыс. руб.)*		Затраты на 1 выжившего без трансплантации (тыс. руб.)**		Стоимость 1 сохраненной жизни (тыс. руб.)***		Разница в стоимости одной сохраненной жизни на севеламере в сравнении с кальцием (тыс. руб.)
	СЕВ	Са	СЕВ	Са	СЕВ	Са	СЕВ	Са	
5	24	18	2311	2063	1262	1021	2054	2091	- 37
10	38	30	2309	2062	1260	1017	2211	2255	- 43
15	49	40	2308	2062	1257	1014	2352	2424	- 71
20	56	46	2308	2063	1255	1011	2476	2566	- 89
25	61	50	2308	2063	1253	1008	2596	2676	- 79

Примечание: СЕВ — севеламер; Са — кальций; * — включают стоимость трансплантации, иммуносупрессивной терапии, осложнений ХПН и стоимость препарата; ** — включают стоимость препарата, осложнений ХПН; *** — включают средневзвешенные расходы на 1 больного из общей группы

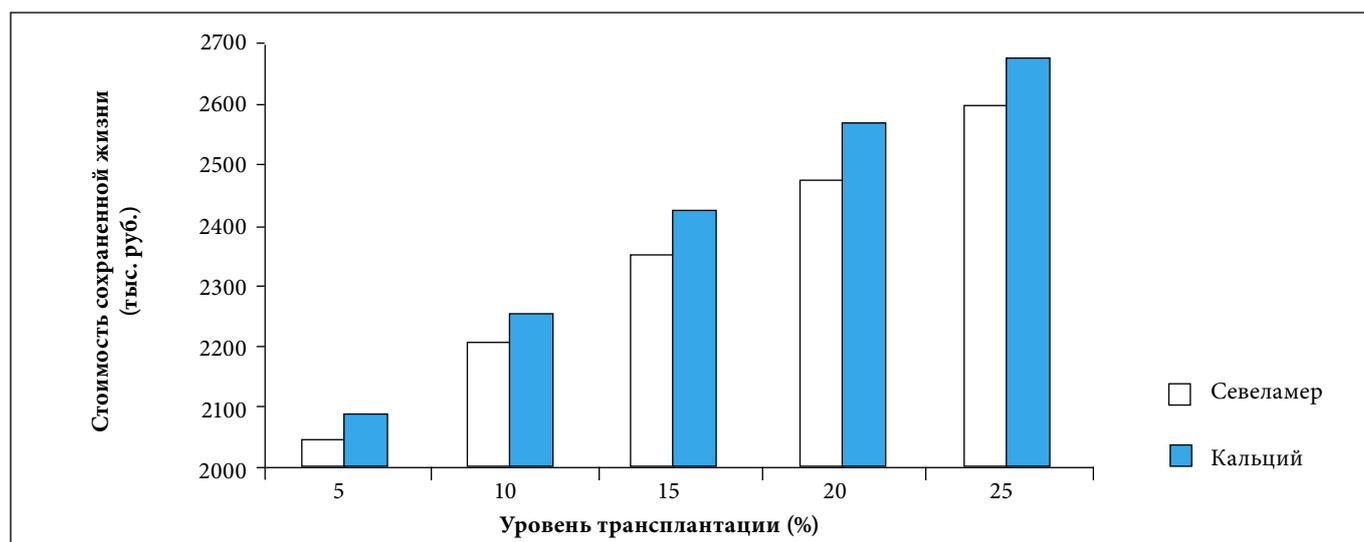


Рис. 10. Стоимость сохраненной жизни при различном уровне трансплантаций почки при ТХПН

севеламера становится более выгодным, чем кальция (табл. 8, рис. 10).

Выводы и рекомендации:

1) применение севеламера у пациентов с ХПН для коррекции гиперфосфатемии позволяет достигнуть повышения средней продолжительности жизни одного пациента на 1,62 года без трансплантации почки в сравнении с препаратами кальция;

2) необходимые дополнительные затраты при замене менее эффективных солей кальция на севеламер составляют всего 14% от порога готовности общества платить, что оправданно, поскольку ожидаемые

экономические выгоды превосходят дополнительные затраты;

3) севеламер позволяет увеличить число трансплантаций почки на 117% и количество добавленных лет качественной жизни на 123% в сравнении с препаратами кальция;

4) в широком диапазоне доступности пересадок почки при ТХПН (от 5 до 25%) применение севеламера является более экономически выгодным, чем использование кальция, поскольку стоимость сохраненной жизни при использовании севеламера меньше, чем кальция;

5) в виду экономической выгоды применения севеламера он может быть рекомендован к возме-

щению в государственных (страховых) программах комплексного лечения больных с ХПН.

Ограничения исследования

Для оценки эффективности использовали данные одного открытого исследования. Данные об эффективности были взяты из клинических

исследований, в которых наряду с гемодиализом и коррекцией гиперфосфатемии пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости у таких пациентов. Определенные обоснованные предположения допущены при оценке QALY.

Литература

1. Sambuis C., Dugardin F., Barbier S. et al. Retrospective analysis of vascular complications in renal allograft after five years: single center study. *Prog Urol.* 2010;20 (1):40–48.
2. Nankivell B. J., Kuypers D. R. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet.* 2011;378 (9800):1428–1437.
3. Tentori F., Blayney M. J., Albert J. M. 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;52:519–530.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42: S1–201.
5. CKD-MBD Work Group. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). 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: S1–130.
6. Barreto F. C., de Oliveira R. A., Oliveira R. B., et al. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12 (17):2627–2640.
7. Mathewson A. M., Fouque D., Toft A. J. Dietary phosphate assessment in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2010;20:351–358.
8. Shutto Y., Shimada M., Kitajima M. et al. Lack of awareness among future medical professionals about the risk of consuming hidden phosphate-containing processed food and drinks. *PLoS One.* 2011;6 (12): e29105.
9. Spaia S. Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. *Hippokratia* 2011;15 (Suppl. 1): 22–26.
10. Ellam T. J., Chico T. J. Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis* 2012; 220 (2):310–318.
11. Ossareh S. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. Mechanisms and Clinical Implications. *IJKD* 2011;5:285–299.
12. London G. M., Guerin A. P., Marchais S. J. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1731–1740.
13. Bessette R. W., Carter R. L. Relating illness complexity to reimbursement in CKD patient. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:121–130.
14. Goodman W. G., Goldin J., Kuizon B. D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478–1483.
15. 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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241819>).
16. Davins M., Llagostera S., Jimenez R. et al. Aortofemoral bypass to bridge end-stage renal disease patients with severe iliac calcification to kidney transplantation. *Vascular.* 2009;17 (5):269–272.
17. Taylor M. J., Elgazzar H. A., Chaplin S. et al. An economic evaluation of sevelamer in patients new to dialysis. *Curr Med Res* 2008; 24 (2) 601–608.
18. Huybrechts K. F., Caro J., Wilson D. A. et al. Health and economic consequences of sevelamer use for hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Value Health* 2005;8:549–561.
19. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 163 от 27.05.2002. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001–2002.
20. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
21. Walley T., Naucok A., Boland A. *Pharmacoeconomics* — Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 p.
22. 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; 4 (1):7–13.
23. Сигитова О. Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике//Вестник современной клинической медицины. 2008; 1 (1): 87.
24. www.zakupki.gov.ru по состоянию на 1 декабря 2011 г.
25. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». — 2012 (www.pharmindex.ru на 11 января 2012 г.).
26. 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.
27. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. QALY: история, методология и будущее метода//Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — 2010; 3 (1):7–11.
28. 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.
29. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–481.
30. 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.
31. Borzecki A. M., Lee A., Wang S. W. et al. Survival in end stage renal disease: calcium carbonate vs. sevelamer. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32 (6): 617–624.
32. 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.

33. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ № 150 от 13.03.2006. Стандарт медицинской помощи больным с хронической почечной недостаточностью.
34. *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.
35. 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.
36. 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.
37. Комитет по здравоохранению Администрации г. Санкт-Петербурга. Закон Санкт-Петербурга № 766–9 от 09.01.2011. Приложение № 4 к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2011 г.
38. *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.
39. *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.
40. Приказ Минздравсоцразвития России от 1 сентября 2011 г. № 1010 н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета».
41. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Толкушин А. Г., Столяревич Е. С.* Фармакоэкономические аспекты иммуносупрессивной терапии Сандиммуном Неоралом и генерическими препаратами циклоспорина при трансплантации почки//Нефрология и диализ. — 2007; 9 (4): 395–400.
42. *Колбин А. С., Бисерова И. Н., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А., Татарский Б. А., Белоусов Д. Ю., Загородникова К. А.* Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации//Клиническая фармакология и терапия. 2010; 19 (4):17–22.