

Эффективность затрат на парикальцитол у пациентов на гемодиализе с вторичным гиперпаратиреозом

А.В. Рудакова

Кафедра управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, 197022, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Cost-effectiveness of paricalcitol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

A.V. Rudakova

Chair of management and economy of pharmacy, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 197022, Russian Federation, St.-Petersburg, 14A Professora Popova Str.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперпаратиреоз, парикальцитол, эффективность затрат

Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности затрат на внутривенно вводимый парикальцитол по сравнению с неселективными активаторами рецепторов витамина D (ВДРА) у пациентов на гемодиализе с хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии в РФ.

Пациенты и методы: проведен анализ данных пациентов на гемодиализе с уровнем паратиреоидного гормона, превышающим 300 пг/мл, несмотря на стандартную терапию, включавшую ограничение потребления фосфора и прием фосфат-связывающих препаратов, без гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Использовано марковское моделирование на основе данных клинических исследований и эпидемиологических данных по РФ с учетом тарифов ОМС по Санкт-Петербургу. Оценка проводилась с позиции системы здравоохранения с использованием 15-летнего временного горизонта. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результат: в соответствии с результатами моделирования, терапия парикальцитолом может обеспечить увеличение средней продолжительности жизни по сравнению с неселективными ВДРА на 0,683 года (без дисконтирования). Эффективность дополнительных затрат на парикальцитол, с учетом сделанных допущений, составит 1820,7 тыс. руб./QALY и 1234,0 тыс. руб./дополнительный год жизни. На результаты оценки эффективности затрат существенное влияние оказывает тяжесть вторичного гиперпаратиреоза, влияющая на дозу парикальцитолола, назначаемую пациентам.

Выводы: терапия парикальцитолом пациентов на гемодиализе с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии может рассматриваться, с учетом сделанных допущений, в качестве экономически приемлемого для российской системы здравоохранения нововведения.

Abstract

The objective of this study was to determine the cost effectiveness of intravenous paricalcitol versus non-selective vitamin D receptor agonists (VDRA) in patients with chronic kidney disease (CKD) and a secondary hyperparathyroidism, although without hypercalcemia and hyperphosphatemia in Russian Federation.

Адрес для переписки: Алла Всеволодовна Рудакова
e-mail: rudakova_a@mail.ru

Corresponding author: Alla Rudakova
e-mail: rudakova_a@mail.ru

Patients and methods: the analysis was carried out for hemodialysis patients with the level of serum parathyroid hormone over 300 pg/ml despite the standard therapy including restriction of phosphorus consumption and phosphate-binding agents, without hypercalcemia and hyperphosphatemia. Markov modeling on the basis of clinical trials and epidemiological data on the Russian Federation taking into account tariffs of compulsory health insurances across St. Petersburg is used. Assessment was carried out from a health care payer perspective with use of the 15-year temporary horizon. Clinical and economic outcomes were discounted at 3.5% a year.

Results: according to results of modeling, paricalcitol can provide the increase in average life expectancy in comparison with non-selective VDRA for 0.683 year (without discounting). The cost effectiveness of paricalcitol, taking into account the made assumptions, will be 1820.7 thousand rubles/QALY and 1234.0 thousand rubles /LYG. The dose of a paricalcitol at therapy of this group of patients has significant effect on results of cost-effectiveness assessment.

Conclusions: paricalcitol in hemodialysis patients with CKD and a secondary hyperparathyroidism without hypercalcemia and hyperphosphatemia can be considered, taking into account assumptions made during modeling, as economically acceptable for the health care system in Russia.

Key words: chronic kidney disease, hyperparathyroidism, paricalcitol, cost-effectiveness

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире [1]. Заболеваемость ХБП в мире ежегодно возрастает на 8% [2]. У большинства пациентов с ХБП развиваются сердечно-сосудистые осложнения, а ХБП переходит в терминальные стадии [3]. У пациентов с тяжелой ХБП, находящихся на гемодиализе, увеличен риск переломов, в том числе, шейки бедра, кроме того, нередко развивается кальцификация сосудов, приводящая к увеличению частоты госпитализаций и смертности [4-7]. Экономическое бремя ХБП весьма велико [8].

Гемодиализ – основной вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) в Российской Федерации. В соответствии с Регистром Российского диализного общества (РДО), на 31.12.2015 г. в нашей стране на программном гемодиализе находились 75,6% пациентов на ЗПТ.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – часто встречающееся осложнение ХБП, нередко приводящее к клинически значимым заболеваниям костей [9]. ВГПТ развивается вследствие нарушений метаболизма витамина D, кальция и фосфора уже на ранних стадиях ХБП и прогрессирует по мере ухудшения функции почек. Клиническими проявлениями ВГПТ являются боли в костях и переломы, кроме того, он влияет и на другие системы организма, причем наиболее значимым является влияние на сердечно-сосудистую систему [10-12].

В российском эпидемиологическом исследовании, включавшем 1594 пациента в 19 диализных центрах Северо-Западного Федерального округа и Республики Бурятия, было показано, что концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) выше 300 пг/мл обнаружена в 60% случаев, в том числе, выше 600 пг/мл – в 29% случаев [13].

В 2015 г. были опубликованы Рекомендации Ассоциации нефрологов и Научного общества Нефрологов России "Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП),

в которых указывается, что первоначальный выбор препарата для коррекции ВГПТ, его смена или комбинация определяются показателями фосфорно-кальциевого обмена, профилем безопасности препарата и клиническим вариантом минеральных и костных нарушений¹. При тенденции к нарастанию уровня интактного паратиреоидного гормона в интервале от 300 до 600 пг/мл по результатам 2-х последовательных измерений или его уровне >600 пг/мл необходимо начать медикаментозную терапию. При этом у пациентов с ХБП 3-5 стадий медикаментозная коррекция вторичного гиперпаратиреоза при уровне P и Ca в целевом диапазоне или при гипокальциемии включает пероральный прием неселективных активаторов рецепторов витамина D (ВДРА) (кальцитриол, альфакальцидол) или селективных ВДРА (парикальцитол).

Хотя кальцитриол и альфакальцидол длительное время рассматривались в качестве основных средств терапии ВГПТ, они часто приводят к увеличению концентрации кальция и фосфора в плазме, что может повлечь за собой кальцификацию мягких тканей и сосудов [14].

Парикальцитол обеспечивает снижение уровня паратиреоидного гормона, но при этом оказывает минимальное влияние на уровни кальция и фосфора. Селективность парикальцитола в отношении паращитовидной железы влечет за собой расширение терапевтического окна по сравнению с неселективными ВДРА [15].

Доказательная база в отношении сравнительной эффективности ВДРА весьма противоречива. Так, мета-анализ 8 рандомизированных клинических исследований, включавших 759 пациентов, показал отсутствие статистически значимых различий между парикальцитолом и неселективными ВДРА у пациентов на диализе в отношении достижения целевого уровня интактного паратиреоидного гормона

¹ <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf>

(ОР 1,01; 95%ДИ, 0, 87-1,18; $p=0,85$), частоты гиперкальциемии (ОР 0,95; 95%ДИ 0,74-1,21; $p=0,65$) и гиперфосфатемии (ОР 0,94; 95%ДИ 0,77-1,16; $p=0,58$). Впрочем, данный мета-анализ характеризуется рядом ограничений и спорной трактовкой результатов некоторых исследований, и его авторы подчеркивают необходимость проведения качественного рандомизированного испытания с клиническими конечными точками, которое позволило бы оценить различия между препаратами, в том числе, в отношении смертности пациентов [16].

В ранее проведенном исследовании DOPPS, включавшем 38066 пациентов из 12 стран на гемодиализе, также было показано отсутствие достоверных различий в общей смертности у пациентов, получавших ВДРА внутривенно и перорально, при этом не было выявлено различий между внутривенными формами кальцитриола, доксеркальциферола и парикальцитола [17]. В связи с отсутствием прямых сравнительных рандомизированных исследований, авторами был сделан вывод о невозможности определения предпочтительного препарата витамина D.

В то же время, в масштабных когортных исследованиях было показано, что частота госпитализации в год при терапии парикальцитолом ниже, чем при терапии препаратами витамина D (кальцитриолом) (2,40 и 2,61, соответственно) [18], а смертность пациентов на 15% ниже при терапии внутривенно вводимым парикальцитолом по сравнению с пероральными препаратами витамина D [19].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности затрат на внутривенно вводимый парикальцитол по сравнению с неселективными ВДРА у пациентов на гемодиализе с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии в РФ.

Материалы и методы

Анализ осуществляли для пациентов на гемодиализе с уровнем паратиреоидного гормона, превышающим 300 пг/мл, несмотря на стандартную терапию, включавшую ограничение потребления фосфора и прием фосфат-связывающих препаратов, без гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Оценку осуществляли на основе результатов клинических исследований [18-19], эпидемиологических данных по РФ [20-21] и тарифов ОМС по Санкт-Петербургуⁱⁱ. Несмотря на наличие выявленного в ряде случаев статистически значимого снижения ПТГ после перевода пациентов с альфа-кальцидола на кальцитриол [22], при моделировании предполагали равную клиническую эффективность препаратов.

Использованная марковская модель (Рис. 1) является модификацией модели, разработанной при проведении анализа эффективности затрат на парикальцитол в Великобритании [23]. Продолжительность цикла – 1 год, временной горизонт исследования – 15 лет.

Модель включала 3 постоянных клинических состояния: ХБП 5 (диализ), ХБП 5 (трансплантация) и смерть, а также 1 временное клиническое состояние (госпитализация).

Анализ проводился с позиции системы здравоохранения, т.е. учитывались только прямые медицинские затраты.

Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

В качестве интегрального показателя эффективности терапии использовали количество дополнительных лет жизни с учетом качества (quality-adjusted life years) – QALY. В связи с отсутствием отечественных данных по качеству жизни пациентов,

ii <http://www.spboms.ru>

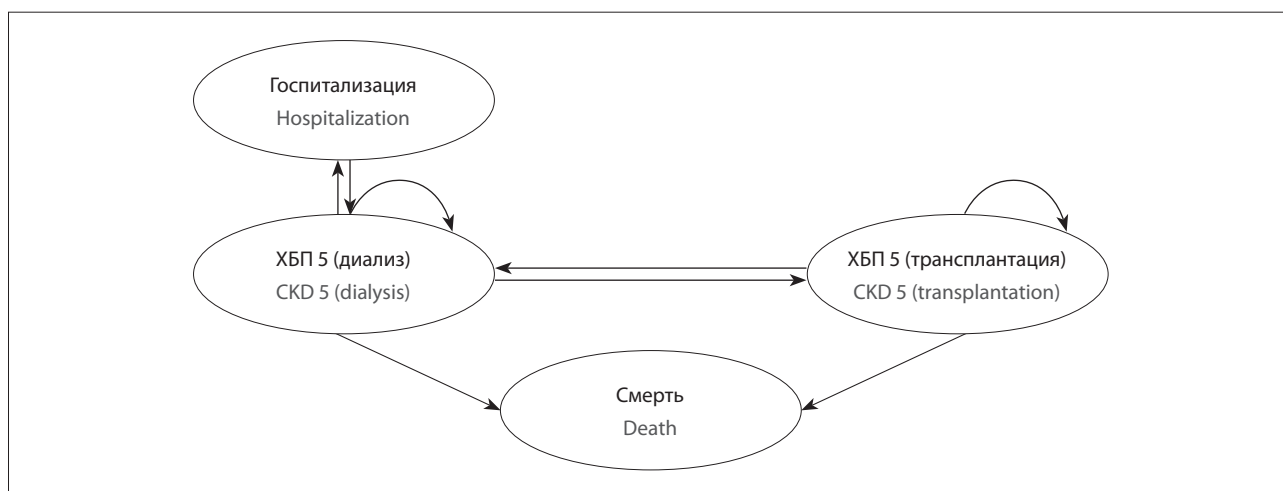


Рис. 1. Модель терапии пациентов с ХБП на диализе

Fig. 1. Model of therapy of dialysis patients with CKD

Таблица 1 | Table 1

Эффективность дополнительных затрат на парикальцитол по сравнению с неселективными ВДРА у пациентов на гемодиализе с ХБП и ВГПТ без гиперкальциемии и гиперфосфатемии (базовый вариант; горизонт – 15 лет; дисконтирование – 3,5% в год)

Incremental cost-effectiveness ratio of paricalcitol vs non-selective VDRA in hemodialysis patients with CKD and secondary hyperparathyroidism without hypercalcemia and hyperphosphatemia (base case; horizon – 15 years; discounting – 3.5% at year)

Параметры	Неселективные ВДРА	Парикальцитол	Различия
Затраты, тыс. руб.	2655,0	3286,8	631,8
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	4,522	4,869	0,347
Продолжительность жизни, лет	6,641	7,153	0,512
Коэффициент "затраты/эффективность", тыс. руб./QALY			1820,7
Коэффициент "затраты/эффективность", тыс. руб./дополнительный год жизни			1234,0

при моделировании данный показатель соответствовал данным для Великобритании: у пациентов на диализе – 0,65, у пациентов после трансплантации почки – 0,84 [24].

Затраты на парикальцитол (Земплар®) рассчитывались на основе зарегистрированной цены с учетом НДС и 10% торговой надбавки. В базовом варианте доза парикальцитолола, в соответствии с результатами обсервационного исследования, проведенного в Германии и Австрии, составила 10 мкг/нед. [9]. При проведении анализа чувствительности оценивали также варианты с дозой парикальцитолола 15 мкг/нед. [25] и 20 мкг/нед. [26].

Доза перорального кальцитриола и альфакальцидола при расчете была принята равной DDD (1 мкг/сут) ⁱⁱⁱ. Стоимость средней суточной дозы неселективных ВДРА рассчитывалась с учетом структуры их потребления за январь-август 2018 г. в РФ (база данных "Курсор") (альфакальцидол 0,25 мкг № 30 – 33,0% DDDs; альфакальцидол 0,25 мкг № 60 – 32,0% DDDs; альфакальцидол 0,5 мкг № 30 – 2,4% DDDs; альфакальцидол 0,5 мкг № 60 – 2,4% DDDs; альфакальцидол 1 мкг № 30 – 28,9% DDDs; кальцитрол 0,25 мкг № 30 – 1,3% DDDs) и зарегистрированных цен с учетом НДС и 10% торговой надбавки.

В результате в базовом варианте средняя стоимость суточной дозы неселективных ВДРА составила 31,87 руб., парикальцитолола – 237,64 руб.

Результаты

При временном горизонте 15 лет, в соответствии с результатами моделирования, средняя продолжительность жизни увеличивается при терапии парикальцитололом на 0,683 года (без дисконтирования). При дисконтировании на 3,5% в год дополнительная продолжительность жизни при терапии парикальцитололом составит 0,512 года и 0,347 QALY. 15-летняя выживаемость составит в среднем 32,4% в группе парикальцитолола и 27,2% в группе неселективных ВДРА.

Результаты оценки эффективности затрат представлены в Таблице 1.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, медицинское вмешательство может рассматриваться как экономически приемлемое, если затраты на 1 QALY не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения. В РФ, по данным Росстата за 2017 г., величина ВВП на душу населения составила около 627 тыс. руб. Таким образом, порог готовности платить за 1 QALY равен 1,88 млн. руб., и терапия парикальцитололом пациентов на диализе с вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии, при которой инкрементные затраты на 1 QALY составляют 1,82 млн. руб., может рассматриваться в качестве экономически приемлемой.

Поскольку дозы парикальцитолола у пациентов на диализе варьируют в клинической практике в достаточно широких пределах [9, 25, 26], в рамках анализа чувствительности результатов к изменению параметров моделирования оценивали эффективность затрат на парикальцитол в дозе 15 мкг/нед и 20 мкг/нед. Анализ показал, что затраты на 1 дополнительный QALY при этом составят 2569,9 тыс. руб. и 3319,1 тыс. руб. соответственно. Таким образом, на результаты фармако-экономической оценки существенное влияние оказывает тяжесть вторичного гиперпаратиреоза, влияющая на назначаемую пациентам дозу парикальцитолола.

В настоящее время в российских рекомендациях по коррекции минеральных и костных нарушений при ХБП отмечается, что при:

- ВГПТ, резистентном к терапии препаратами витамина D;
- гиперкальциемии;
- трудно-контролируемой гиперфосфатемии, сопровождающейся повышением щелочной фосфатазы;
- кальцификации сосудов, клапанов сердца, мягких тканей или уремической кальцифилаксии препаратом выбора для коррекции ВГПТ является цинакальцет ^{iv}.

ⁱⁱⁱ <http://www.whocc.no>

^{iv} <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf>

Таким образом, парикальцитол и цинакальцет рекомендуется использовать в разных субпопуляциях пациентов, в связи с чем их фармакоэкономическое сравнение между собой некорректно.

Тем не менее, ранее были проведены сравнительные исследования, включавшие пациентов на гемодиализе с ВГПТ, в которых оценивалась сравнительная эффективность активаторов рецепторов витамина D и цинакальцета.

В рандомизированном многоцентровом открытом исследовании IMPACT-SHPT в страте внутривенного введения парикальцитолола (у цинакальцета существует только пероральная форма), доля пациентов с достигнутым уровнем паратиреоидного гормона 150-300 пг/мл через 21-28 недель составила 57,7% в группе парикальцитолола и 32,7% в группе цинакальцета ($p=0,016$). В страте перорального введения парикальцитолола доля пациентов с достигнутым целевым уровнем паратиреоидного гормона через 21-28 недель в группе парикальцитолола составила 56,0% по сравнению с 38,2% в группе цинакальцета (56,0%) ($p=0,01$). При этом гиперкальциемия при терапии парикальцитололом отмечалась у 7,7% пациентов и 0% при внутривенном и пероральном введении, соответственно, а гипокальциемия – у 46,9% и 54,7% пациентов, получавших цинакальцет во внутривенной и пероральной стратах, соответственно [27].

В открытом рандомизированном многоцентровом исследовании PARADIGM оценивали эффективность активаторов рецепторов витамина D (38,7% пациентов данной группы получали парикальцитолол внутривенно) и цинакальцета. В целом, существенных различий в эффективности между сравниваемыми вариантами терапии ни по доле пациентов с достигнутым уровнем ПТГ <300 пг/мл (24% и 30%; $p=0,35$ в группах ВДРА и цинакальцета, соответственно), ни по доле пациентов, у которых было достигнуто снижение ПТГ на 30 и более процентов по сравнению с базовым уровнем (53% и 66%; $p=0,11$ в группах парикальцитолола и цинакальцета, соответственно) выявлено не было [26]. Средняя доза аналогов витамина D в пересчете на парикальцитолол

составила 20 мкг/неделю, а средняя доза цинакальцета – 83,1 мг/сут. Однако в исследовании были представлены результаты эффективности только по всей группе активаторов D-рецепторов, отдельных результатов сравнения с группой цинакальцета подгруппы больных, получавших парикальцитолол, представлено не было.

Оценка на основе зарегистрированных цен с учетом НДС и 10% торговой надбавки на цинакальцет (Мимпара®, Амджен, втор. уп., вып. к. – ООО "Добролек" – Россия; таб. 30 мг №28 – 11922,25 руб.) и парикальцитолол показывает, что терапия парикальцитололом в 2,48 раза дешевле цинакальцета. Если оценить затраты на терапию ВГПТ в расчете на пациента с достигнутым уровнем ПТГ <300 пг/мл и пациента со снижением ПТГ на 30 и более процентов по сравнению с базовым уровнем (хотя различия между группами сравнения и не были в исследовании PARADIGM статистически значимыми), и в этом случае затраты для парикальцитолола будут ниже, чем для цинакальцета, в 1,99 раза (Таблица 2).

Хотя подобный расчет, как отмечалось выше, не может рассматриваться в качестве доказательства экономических преимуществ парикальцитолола по сравнению с цинакальцетом, он позволяет сделать вывод о том, что лекарственная терапия ВГПТ у пациентов без гиперкальциемии и гиперфосфатемии требует меньших затрат, чем у пациентов с наличием указанных нарушений.

Безусловно, результаты любого моделирования нужно трактовать с определенной осторожностью. При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать противоречивость доказательной базы, касающейся сравнительной эффективности селективных и неселективных ВДРА. Важно учитывать, что клинические испытания не полностью соответствуют реальной клинической практике. Однако в основу данной модели были положены масштабные когортные исследования (в исследование Dobrez были включены данные по 11443 взрослым пациентам на гемодиализе, а в исследование Teng – по 67399 пациентам) [18, 19], обладающие высокой внешней валидностью. Основным ограничением в данном случае является то, что данные этих исследований отражают клиническую практику не РФ, а США.

Таблица 2 | Table 2

Затраты на лекарственную терапию ВГПТ цинакальцетом и парикальцитололом в течение года
(расчет на основе исследования PARADIGM [26])*
Cost of secondary hyperparathyroidism therapy with cinacalcet and paricalcitol within a year
(calculation on the basis of a trial PARADIGM [26])*

Параметры	Парикальцитолол	Цинакальцет
Затраты на лекарственную терапию ВГПТ, тыс. руб./год	173,5	430,5
Затраты на пациента с достигнутым уровнем ПТГ <300 пг/мл, тыс. руб.	722,9	1435,0
Затраты на пациента со снижением уровня ПТГ на 30 и более процентов по сравнению с базовым уровнем, тыс. руб.	327,4	652,3

* – При расчете было сделано допущение о равной эффективности парикальцитолола и других активаторов рецепторов витамина D

Заключение

Проведенное исследование показало, что, с учетом сделанных допущений, терапия парикальцитолом пациентов на гемодиализе с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии может рассматриваться в качестве экономически приемлемого для российской системы здравоохранения вмешательства.

Конфликт интересов: исследование проводилось при финансовой поддержке Abbvie

Conflict of interests: this research was performed with financial support of Abbvie-company

Список литературы

1. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005. 67(6): 2089-100.
2. Alebiosu C.O., Ayodele O.E. The global burden of chronic kidney disease and the way forward. *Ethn Dis.* 2005. 15(3): 418-23.
3. Dirks J.H., de Zeeuw D., Agarwal S.K., et al. International Society of Nephrology Commission for the Global Advancement of Nephrology Study Group 2004. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity--the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int. Suppl.* 2005; 98: S1-6.
4. Stehman-Breen C.O., Sherrard D.J., Alem A.M., et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000. 58: 2200-2205.
5. Mazhar A.R., Johnson R.J., Gillen D., et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001. 60: 324-332.
6. Ahmed S., O'Neill K.D., Hood A.F., Evan A.P., Moe S.M. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am. J. Kidney Dis.* 2001. 37: 1267-1276.
7. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T., Port F.K. Association of elevated serum PO₄, Ca_{PO4} product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. 12: 2131-2138.
8. Zandi-Nejad K., Brenner B.M. Strategies to retard the progression of chronic kidney disease. *Med. Clin. North Am.* 2005. 89 (3): 489-509.
9. Obermüller N., Rosenkrantz A., Müller H.-W., et al. Long-Term Therapy Outcomes When Treating Chronic Kidney Disease Patients with Paricalcitol in German and Austrian Clinical Practice (TOP Study). *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18: 2057.
10. Block G.A., Port F.K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphataemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am. J. Kidney Dis.* 2000. 35: 1226-1237.
11. 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: 1478-83.
12. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic HD patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998. 31: 607-617.
13. Новокшионов К.Ю., Карелина Ю.В., 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.
14. Novokshonov K.YU., Karelina YU.V., Zemchenkov A. YU. i dr. Rezul'taty skringinga na markery mineral'nyh i kostnyh narushenij pri hronicheskoy bolezni pochek sredi dializnyh pacientov Severo-Zapadnogo Federal'nogo Okruga. *Nefrologiya* 2016; 20(1):36-50.
15. Goodman W.G. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin. Dial.* 2004. 17(3): 209-16.
16. Bover J, Egado J, Fernández-Giráldez E et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2015. 35(1): 28-41.
17. Xie Y, Su P, Sun Y, et al. Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):272.
18. Tentori F, Albert JM, Young EW et al. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24(3):963-72.
19. Dobrez D., 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. Transplant.* 2004. 5: 1174-1181.
20. Teng M., Wolf M., Lowrie E., et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003. 349: 446-56.
21. Bikbov B., Bieber B., Andrushev A., Tomilina N., Zemchenkov A., Zhao J., Port F., Robinson B., Pisoni R. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. *Hemodial Int.* 2017. 21 (3): 393-408.
22. Бикбов Б.Т., Томиллина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 2009. 11 (3): 144-233.
23. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostoyanie zamestitel'noj terapii bol'nyh s hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu v Rossijskoj Federacii v 1998-2007 gg. (Analiticheskij otchet po dannym Rossijskogo registra zamestitel'noj pochechnoj terapii. *Nefrologiya i dializ* 2009. 11 (3): 144-233.
24. Rauscher S., Lafrance J.-P., Pichette V., et al. Conversion of oral alfacalcidol to oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology.* 2017. 49 (2): 325-328.
25. Nuijten M., Andress D.L., Marx S.E., Curry A.S., Stergachis R. 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): 545-57.

24. Roderick P, Nicholson T, Armitage A, et al. An evaluation of the costs, effectiveness and quality of renal replacement therapy provision in renal satellite units in England and Wales. *Health Technol Assess.* 2005. 9 (24): 1-178.

25. Zawierucha J, Małyżko J, Małyżko J, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol with or without cinacalcet in hemodialysis patients. *Polish archives of internal medicine* 2017. 127 (12): 840-845.

26. Wetmore J, Gurevich K, Sprague S., et al. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D. Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10: 1031-1040.

27. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012. 27(8): 3270-8.

Дата получения статьи: 02.11.2018

Дата принятия к печати: 24.11.2018

Submitted: 02.11.2018

Accepted: 24.11.2018