

LITTLEWOOD K.J.¹, GREINER W.², BAUM D.³, ZOELLNER Y.³

¹Mapi Values Netherlands BV, Houten, The Netherlands

²Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld, Germany

³Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Germany

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НИТРЕНДИПИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СООТНОШЕНИЕ ЗАТРАТ И ЭФФЕКТИВНОСТИ

Резюме. Введение. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) часто сопровождается системной артериальной гипертензией, которая может ускорить ее прогрессирование, приводя к терминальной стадии ХПН (ТСХПН). Рандомизированное двойное слепое шестимесячное клиническое исследование, проведенное среди пациентов с гипертонической болезнью и почечной недостаточностью, показало, что дополнительная терапия моксонидином, по-видимому, имеет преимущества в сравнении с дополнительной терапией нитрендипином. С целью определения долгосрочных последствий и затрат при терапии моксонидином была разработана аналитическая модель принятия решений, а также выполнен анализ соотношения затрат и эффективности. **Методы.** Для экстраполяции результатов клинического исследования на временной интервал в три года использовалась модель Маркова. Все пациенты на этапе включения в исследование не имели терминальной стадии ХПН. После каждого цикла пациенты, скорость клубочковой фильтрации у которых была ниже 15 мл/мин, относились к группе пациентов с ТСХПН. Анализ соотношения затрат и эффективности был основан на критериях голландской системы здравоохранения. Главным критерием эффективности являлись дополнительные или природные издержки в течение одного года жизни. Процент пациентов, у которых развивалась ТСХПН, и совокупные издержки также сравнивались по истечении трех лет. При анализе базового сценария всем пациентам с ХПН проводился диализ. **Результаты.** При использовании данной модели прогнозировалось, что по истечении трех лет ТСХПН разовьется у 38,9 % (95% доверительный интервал (ДИ) 31,8–45,8) пациентов, получавших терапию нитрендипином, и только у 7,5 % (95% ДИ 3,5–12,7) пациентов, принимавших моксонидин. Прогнозировалось, что стандартная антигипертензивная терапия в комплексе с дополнительной терапией моксонидином в течение трех лет приведет к уменьшению количества случаев ТСХПН на 81 % по сравнению с дополнительной терапией нитрендипином. Совокупные затраты на одного пациента были значительно ниже в группе принимавших моксонидин (9858 € (95% ДИ 5501–16 174)), чем в группе получавших нитрендипин (37 472 € (95% ДИ 27 957–49 478)). Данная модель показала, что моксонидин является более эффективным по сравнению с нитрендипином в плане увеличения продолжительности жизни на 0,044 года (95% ДИ 0,020–0,070), а также сокращения затрат на 27 615 € (95% ДИ 16 894–39 583) на одного пациента. Вероятностные анализы подтвердили, что в более чем 98,9 % случаев терапия моксонидином доминирует над терапией нитрендипином. Во всех выполненных анализах чувствительности с точки зрения совокупных затрат на протяжении 3 лет и количества прожитых лет жизни большее предпочтение все же отдается терапии моксонидином. **Выводы.** При использовании стандартной схемы антигипертензивной терапии и дополнительной терапии моксонидином у пациентов с артериальной гипертензией и выраженной почечной недостаточностью уменьшается число новых случаев ТСХПН в течение трех лет по сравнению с дополнительной терапией нитрендипином. Данная модель показала, что дополнительная терапия моксонидином может увеличивать продолжительность жизни на более длительный период и является экономически менее затратной.

Введение

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТСХПН) — это патологическое состояние, встречающееся во всем мире, которое связано с высокими экономическими затратами для общества, обусловленными необходимостью проведения диа-

лиза или трансплантации почки. В 1994 году в Нидерландах такую заместительную почечную терапию получали 7340 пациентов, прямые медицинские затраты на ее проведение составили 584 млн нидерландских гульденов (262 млн €), а косвенные — 3,5 млн гульденов (1,6 млн €). По оценкам De Wit и соавт., в 2003 году

заместительную почечную терапию, стоимость которой для общества составила свыше 900 млн гюльденов (405 млн €), получали 11 500 пациентов [1].

Системная артериальная гипертензия часто сопровождает хроническую почечную недостаточность (ХПН) и является сильным фактором риска развития ТСХПН [2]. Таким образом, в настоящее время медикаментозная терапия направлена на борьбу не только с системной гипертензией, но и с протеинурией с целью замедлить прогрессирование почечной недостаточности [3]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) являются препаратами выбора у пациентов с гипертонической болезнью и ХПН, а при недостаточном контроле артериального давления дополнительно применяются терапия диуретиками. Часто пациентам необходимо вводить третий препарат, который бы эффективно купировал гипертензию [4, 5].

Хорошим препаратом в дополнение к стандартной терапии может быть моксонидин, поскольку он предотвращает гиперактивность симпатической нервной системы [6], которая может приводить к развитию гипертензии у больных с ХПН [6–9].

В одном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании продолжительностью в 24 недели, проведенном у больных с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью, показаны краткосрочные преимущества дополнительной терапии моксонидином на фоне стандартного антигипертензивного лечения по сравнению с дополнительной терапией нитрендипином. Большинство пациентов получали стандартную терапию ИАПФ или БРА плюс мочегонные препараты. Хотя данное исследование было прежде всего направлено на изучение безопасности и переносимости, спустя 24 недели терапии наблюдалось существенное различие в снижении клиренса креатинина между группой пациентов, принимавших моксонидин, и контрольной группой [10]. На сегодняшний день в литературном обзоре это было единственное исследование, в котором сравнивали моксонидин и нитрендипин. Клиренс креатинина является показателем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почек. Снижение уровней клиренса креатинина указывает на снижение функции почек. В данном исследовании приблизительно у 60 % пациентов в каждой группе измерялся базовый уровень протеинурии, и было обнаружено, что в обеих группах уровни были похожими. Однако у 40 % пациентов уровни протеинурии не определялись, поэтому невозможно было судить о влиянии терапии на общие результаты испытаний, так как протеинурия является фактором риска прогрессирования почечной недостаточности. Поэтому серьезной предпосылкой для проведения нашего исследования являлось то, что различия в снижении клиренса креатинина не были вызваны другими факторами риска (например, основным заболеванием и уровнем протеинурии). Исходя из этого, была выдвинута гипотеза о том, что

дополнительная терапия моксонидином у пациентов с гипертонической болезнью и почечной недостаточностью может способствовать уменьшению степени тяжести ХПН, а именно предотвращать наступление ее терминальной стадии.

С целью понять влияние моксонидина на развитие почечной недостаточности и оценить затраты, связанные с длительным периодом терапии, была разработана аналитическая модель принятия решений и проведен анализ соотношения затрат и эффективности на основе критериев голландской системы здравоохранения.

Методы

Аналитическая модель принятия решений и допущения

С целью экстраполяции результатов шестимесячного клинического исследования, посвященного сравнению дополнительной терапии моксонидином с дополнительной терапией нитрендипином, в программе MS Excel была построена модель Маркова, в которую заносились данные исследования в течение трех лет (или шести циклов по шесть месяцев). Этот трехлетний временной интервал был приблизительно равен максимальному периоду наблюдения когорт пациентов с ТСХПН, найденных в литературе [11–14]. В данной модели все пациенты, включавшиеся в исследование, не имели ТСХПН (н-ТСХПН). В группу н-ТСХПН были отнесены больные с почечной недостаточностью и гипертензией, у которых СКФ была выше 15 мл/мин и которым не проводился диализ и не выполнялась трансплантация почки. После каждого цикла из шести месяцев считалось, что у пациентов с СКФ ниже 15 мл/мин развивалась ТСХПН. Это пороговое значение в 15 мл/мин было взято на основе рекомендаций Европейской ассоциации нефрологов [15] и Национального почечного фонда США [16]. Если пациенты, у которых развилась ТСХПН, были не в состоянии вернуться в группу н-ТСХПН, они уже либо оставались в этой стадии ХПН, либо же их состояние неизбежно прогрессировало вплоть до летального исхода (рис. 1).

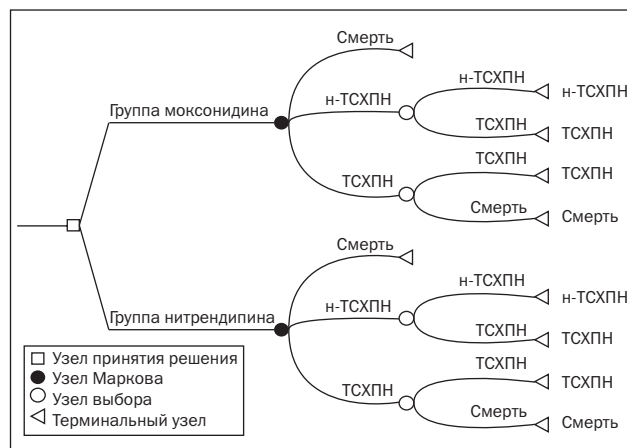


Рисунок 1. Аналитическая модель принятия решений

В данном исследовании клиренс креатинина непосредственно не определяли, а его значения были получены с помощью формулы Кокрофта — Голта и принимались равными измерениям СКФ в данной модели. Формула Кокрофта — Голта часто используется для оценки СКФ у взрослых. Хотя она была первоначально разработана для оценки клиренса креатинина, ее широко используют для расчета СКФ [17]. Для коррекции различий в мышечной массе и, следовательно, скорости образования креатинина используются возраст, пол и масса тела.

Вероятность перехода

Вероятность перехода из группы н-ТСХПН (СКФ > 15 мл/мин) в группу ТСХПН (СКФ < 15 мл/мин) была основана на экстраполяции результатов исследования. Среднее снижение СКФ в течение трехлетнего периода считалось линейным. Линейная прогрессия у таких больных с тяжелой степенью ХПН считалась приемлемой. Среднее снижение СКФ в период проведения исследования — от начальной точки (2-й визит) и завершая 24-й неделей (9-й визит) — составило 0,7 мл/мин в группе, принимавшей моксонидин, и 1,8 мл/мин у пациентов, получавших нитрендипин. Такие цифры среднего снижения на протяжении шести месяцев применялись к каждому шестимесячному периоду данной модели с сопутствующими стандартными отклонениями (СО), что поддерживало постоянное соотношение среднего значения и СО на протяжении многих циклов. Основываясь на представленных и расчетных средних значениях и СО, затем рассчитывали процент пациентов с ХПН (СКФ < 15 мл/мин) для каждого шестимесячного периода с использованием гамма-распределения (параметры в группе моксонидина: $\alpha = 1,445$, $\beta = 83,555$, нитрендипина: $\alpha = 12,403$, $\beta = 66,597$). Было обнаружено, что гамма-распределение лучше всего описывают данные исследования по сравнению с нормальным или логарифмически нормальным распределением (с положительной асимметрией без каких-либо отрицательных значений) [18, 19]. Следствием этого метода является то, что на этапе включения в обеих группах

было несколько пациентов с ТСХПН, и этим пациентам не проводился диализ и не была выполнена трансплантация почки. Поэтому для получения вероятности перехода в данной модели использовались только новые случаи ТСХПН.

Для каждого шестимесячного периода: вероятность перехода = число новых случаев ТСХПН/численность популяции н-ТСХПН (табл. 1).

Вероятность перехода от ТСХПН к летальному исходу была основана на данных смертности голландских пациентов, находящихся на диализе, и пациентов после трансплантации. Базовый вариант модели предполагал, чтобы всем пациентам проводился диализ. Поскольку выживаемость больных с ТСХПН, находящихся на диализе, и тех, кто подвергся трансплантации, очень отличалась, процент пациентов по каждому из этих видов заместительной почечной терапии должен был корректироваться согласно анализам чувствительности [20] (табл. 1).

Резюме предположений

— Временной интервал в 3 года соответствует максимальному периоду наблюдения пациентов с ТСХПН.

— Разница в снижении СКФ, обнаруженная в ходе исследования, не была вызвана различиями других факторов риска снижения почечной функции (например, основного заболевания и уровня протеинурии).

— Формула Кокрофта — Голта является приемлемой для расчета уровней СКФ в исследуемой популяции.

— Среднее снижение СКФ на протяжении многих лет может быть описано в виде линейной функции.

— При экстраполяции средних цифр снижения, обнаруженного в течение первых 6 месяцев, не будет переоцениваться снижение в последующие периоды.

— Для наилучшей доли пациентов с СКФ < 15 мл/мин лучше всего использовать гамма-распределение.

— Всем пациентам с ТСХПН проводился диализ.

Таблица 1. Вероятность перехода от н-ТСХПН к ТСХПН

Цикл	От н-ТСХПН к ТСХПН ¹		От н-ТСХПН к летальному исходу ²			От ТСХПН к летальному исходу ³	
	Моксонидин	Нитрендипин	Все причины	Диализ	Трансплантация	Диал./Транспл. 64%/36%	Диал./Транспл. 50%/50%
1	0,019	0,077	0,0042	0,067	0,013	0,048	0,040
2	0,012	0,053	0,0042	0,067	0,013	0,048	0,040
3	0,013	0,069	0,0042	0,067	0,013	0,048	0,040
4	0,014	0,089	0,0042	0,067	0,013	0,048	0,040
5	0,016	0,118	0,0042	0,067	0,013	0,048	0,040
6	0,017	0,157	0,0042	0,067	0,013	0,048	0,040

Примечания: ¹ — по данным Vopend и соавт. (2003); ² — основываясь на данных Центрального бюро статистики о частоте смертности голландских пациентов от всех причин за 2005 год (8,4 на 1000 населения); ³ — по данным годового отчета ERA EDTA за 2002 год.

— Пациенты из группы н-ТСХПН могли продолжать оставаться в этой стадии ХПН или же перейти в группу ТСХПН.

— Пациенты с ТСХПН могли продолжать оставаться в этой стадии ХПН, или же их состояние прогрессировало вплоть до летального исхода, однако они были не в состоянии вернуться в группу н-ТСХПН.

Использование ресурсов и расходы на поддержание состояния здоровья

Затраты на каждый цикл для поддержания состояния пациентов из группы н-ТСХПН включали общие медицинские расходы (на консультации, диагностику и проведение лабораторных исследований), основанные на калькуляции данных, исходя из экономической оценки бенезеприла у голландских пациентов с ХПН [21], а также на использовании препаратов, оцениваемых в данном клиническом исследовании (моксонидин, нитрендипин и средняя стоимость лекарственных средств, применяемых для лечения гипертензии) [10]. Предполагалось, что стоимость мочегонных лекарственных препаратов будет входить в общие медицинские расходы. Затраты на каждый цикл для поддержания состояния пациентов с ТСХПН включали расходы на диализ или трансплантацию, консультации, общие препараты, на диагностические и лабораторные услуги, исходя из экономической оценки терапии ХПН в Нидерландах, выполненной Wit и соавт. [22]. Расходы, связанные с летальным исходом, основывались на затратах на поддержание состояния

пациентов в терминальной стадии ХПН согласно отчету Hout и соавт. [21] (табл. 2).

Все данные о затратах выражались в евро; расходы, выраженные в американских долларах, конвертировались в евро по паритетам покупательной способности [23]. Все затраты были пересчитаны в цены на 2004 год с помощью индексов цен в соответствии с голландским руководством «Рекомендации по расчетам стоимости: методы и рекомендуемые цены для экономических оценок в сфере здравоохранения». Все расходы на лекарственные препараты основывались на государственных ценах (без НДС) с использованием голландского Z-индекса. Для расчета цен на лекарственные препараты за один цикл обычно использовалась указанная суточная дозировка.

Как правило, в моделях Маркова предполагается, что переходы из одной фазы состояния здоровья в последующую происходят в конце цикла, однако в реальности этот переход может произойти в любой момент в течение цикла, поэтому учитывалась коррекция половины цикла.

Анализ соотношения затрат и эффективности

Анализ соотношения затрат и эффективности основывался на критериях голландской системы здравоохранения с временным интервалом в три года от начала терапии. Главным критерием эффективности являлась возрастающая стоимость за один год жизни. В течение этих трех лет также проводился сравнительный анализ доли пациентов с ТСХПН и совокупных издержек. В соответ-

Таблица 2. Распределение затрат (в евро) по состоянию здоровья

Составляющие затрат на один цикл (6 месяцев)	н-ТСХПН	ТСХПН Первые 2 цикла	ТСХПН Последующие циклы	Конечная стадия ХПН
Моксонидин в дозе 0,3 мг/сут ¹	82,80	–	–	–
Нитрендипин в дозе 20 мг/сут ¹	74,40	–	–	–
Другие антигипертензивные препараты ¹	93,90	–	–	–
Консультации, диагностика, лабораторные услуги, диуретики ²	213,00	–	–	–
Диализ, включая консультации, лекарственные препараты, диагностику и лабораторные услуги*	–	34 522,00	32 627,00	–
Трансплантация, включая консультации, лекарственные препараты, диагностику и лабораторные услуги*	–	22 850,00	4570,00	–
Уход за пациентами в конечной стадии ХПН ²	–	–	–	1416,00

Примечания: ¹ — Z-индекс: стоимость антигипертензивных препаратов на основе применения препарата пациентом: 89 % пациентов принимали ингибиторы АПФ (эналаприл в установленной суточной дозе 25 мг) и 11 % — БРА (лозартан в установленной суточной дозе 50 мг), 35,6 % пациентов использовали бета-блокатор (атенолол в установленной суточной дозе 75 мг) и 27,4 % — альфа-блокатор (доксазозин в установленной суточной дозе 4 мг). Основываясь на оригинальных данных Van Hout и соавт., предполагалось, что затраты на диуретики были включены в затраты на поддержание пациентов из группы н-ТСХПН; ² — по данным Van Hout и соавт.; * — по данным De Wit и соавт.

ствии с голландскими рекомендациями была применена учетная ставка к издержкам в размере 4 % и к продолжительности жизни — в размере 1,5 % в год [24].

Анализ соотношения затрат и эффективности был выполнен в гипотетической когорте пациентов, подобных пациентам, включенным в данное исследование. Критериями включения были: взрослые пациенты с выраженной почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) и артериальной гипертензией (диастолическое артериальное давление 80–100 мм рт.ст.). Пациенты уже получали терапию диуретиками и ингибиторами АПФ или БРА; в качестве дополнительной терапии в одной группе был назначен моксонидин (в дозе 0,3 мг/сут), а в другой — нитрендипин (в дозе 20 мг/сут). Критериями исключения были: наличие синдрома слабости синусового узла, более высокая степень синоатриальной или атриовентрикулярной блокады, брадикардия, злокачественные аритмии, сердечная недостаточность III или IV стадии (согласно критериям Нью-йоркской кардиологической ассоциации), тяжелая хроническая ишемическая болезнь сердца, симптоматические сердечно-сосудистые заболевания, нестабильная стенокардия, тяжелые заболевания печени, наличие в анамнезе злокачественного заболевания в течение последних двух лет, беременность или кормление грудью, наличие в анамнезе депрессии, наркомании или алкоголизма.

Анализы сценариев

При анализе базового сценария предполагалось, что всем пациентам с ТСХПН проводилась диализная терапия, к издержкам и компенсациям была применена учетная ставка, к прогрессированию ХПН применялось линейное снижение и не было ни одного случая смерти пациента из группы н-ТСХПН. Анализ сценариев проводился для оценки соотношения затрат и эффективности, если:

— у 64 % пациентов проводилась диализная терапия, а у 36 % выполнялась трансплантация (разделение с учетом уровня заболеваемости согласно Голландскому реестру почечных заболеваний за 2002 год [20]);

— у 50 % пациентов проводился диализ, а у 50 % выполнялась трансплантация (разделение на основе распространенности заболевания в Голландском реестре почечных заболеваний за 2002 год [20]);

— оба анализа выполнялись в соотношении «живого донора к мертвому донору» 34 к 66 % [20];

— к издержкам и компенсациям применялась учетная ставка, равная 0 %;

— при прогрессировании в ТСХПН использовалось экспоненциальное снижение СКФ;

— к голландским пациентам из группы н-ТСХПН применялись показатели смертности от всех причин.

Вероятностный анализ чувствительности

Исходные данные характеризуются неопределенностью. Для количественной оценки неопределенности в результатах моделей был проведен вероятностный анализ чувствительности. Из распределений, отражающих уровень неопределенности исходных входных данных, включенных в модель, неоднократно отбиралась случайная величина, после чего рассчитывался результат модели. Каждый результат модели был представлен с точечной оценкой и неопределенностью, смоделированной 2,5-м и 97,5-м перцентилями распределения неопределенности. Неопределенность в вероятностях переходов из группы н-ТСХПН в ТСХПН была основана на исследовании и выражалась с помощью бета-распределений (альфа- и бета-распределения определялись по среднеквадратической ошибке). Неопределенность данных о ресурсах выражалась треугольными распределениями с низкими и высокими значениями, равными 80 и 120 % от ожидаемого значения. Вероятностный анализ чувствительности был проведен как для базового сценария, так и для анализов сценариев.

Результаты Эффекты

Моделирование показало, что спустя три года ТСХПН развилась у 38,9 % (95% ДИ 31,8–45,8) пациентов, принимавших нитрендипин, и только у 7,5 % (95% ДИ 3,5–12,7) получавших моксонидин. Таким образом, было предположено, что стандартная терапия в комбинации с моксонидином может предотвратить 31,4 % новых случаев ТСХПН по сравнению с дополнительной терапией нитрендипином (рис. 2) или уменьшить число случаев ХПН на 81 %.

Доля выживших пациентов в группе моксонидина по прошествии трех лет составила 98,6 % в сравнении с 93,9 % в группе принимавших нитрендипин. Таким образом, модель предполагает, что продолжительность жизни пациентов, получавших моксонидин, могла быть в среднем на 0,044 (95% ДИ 0,020–0,070) года больше, чем у принимавших нитрендипин (увеличение продолжительности

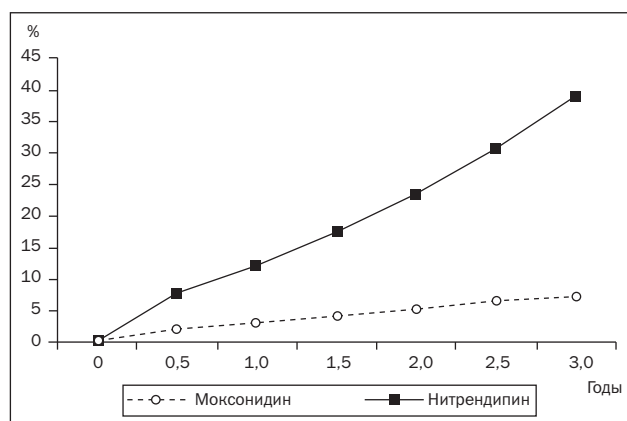


Рисунок 2. Суммарная доля пациентов с ТСХПН по истечении 3 лет

жизни при приеме этих препаратов составило соответственно 2,950 (95% ДИ 2,937–2,959) года и 2,907 (95% ДИ 2,882–2,927) года).

Затраты

По истечении трех лет совокупные расходы на одного пациента в группе моксонидина (9858 € (95% ДИ 5501–16 174)) оказались ниже, чем в группе принимавших нитрендипин (37 472 € (95% ДИ 27 957–49 478)) (рис. 3). Таким образом, прием моксонидина способствовал экономии затрат на сумму 27 615 € (95% ДИ 16 894–39 583).

Экономическая эффективность

В данной модели было подсчитано, что терапия моксонидином позволяла экономить затраты на сумму 27 615 € (95% ДИ 16 894–39 583) и увеличивать продолжительность жизни на 0,044 (95% ДИ 0,020–0,070) года по сравнению с терапией нитрендипином. Следовательно, терапия моксонидином являлась более эффективной и доминирующей (табл. 3). Терапия моксонидином называется доминирующей, поскольку она может обеспечить большую эффективность при меньших затратах. Вероятностный анализ чувствительности подтвердил, что стратегия терапии моксонидином доминирует над стратегией терапии нитрендипином в более чем 98,9 % случаев.

Затраты и результаты терапии

Таким образом, если бы 100 пациентов в течение трех лет получали каждый свою терапию, модель прогнозировала бы, что спустя три года у 7 пациентов на фоне приема моксонидина и у 39 пациентов на фоне приема нитрендипина развилась бы

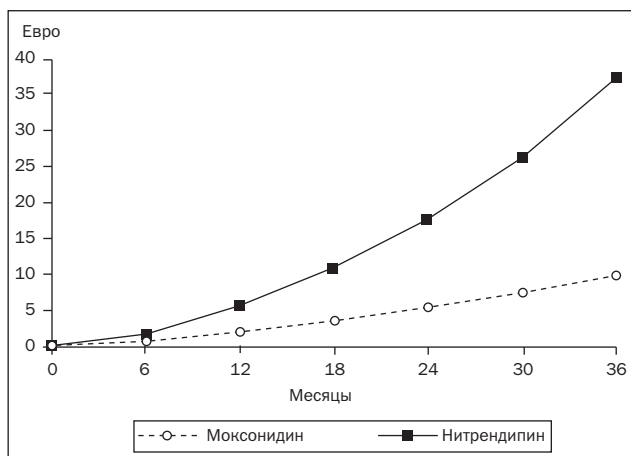


Рисунок 3. Ожидаемые совокупные затраты на одного пациента в течение 3 лет

Таблица 3. Результаты модели базового сценария спустя 3 года

	Прогрессирование в ТСХПН, % (95% ДИ)	Увеличение продолжительности жизни, лет (95% ДИ)	Расходы, евро (95% ДИ)
Моксонидин	7,5 (3,5–12,7)	2,950 (2,937–2,959)	9858 (5501–16 174)
Нитрендипин	38,9 (31,8–45,8)	2,907 (2,882–2,927)	37 472 (27 957–49 478)

ТСХПН и 1 пациент из группы моксонидина умер бы (среди принимавших нитрендипин таких было бы 6). Затраты на лечение пациентов, получавших моксонидин, составили бы 985 800 € по сравнению с 3 747 200 € в группе принимавших нитрендипин, что было бы связано с высокой стоимостью терапии пациентов, у которых бы развилась ТСХПН.

Анализ сценариев

Доля больных с ТСХПН, которым проводился диализ или выполнялась трансплантация, варьировала при анализах чувствительности. Модель показала, что если у 64 % пациентов проводился диализ (и у 36 % выполнялась трансплантация), совокупные затраты в течение 3 лет в группе моксонидина были ниже, чем в группе нитрендипина (8496 € (95% ДИ 4920–13 367) по сравнению с 31 035 € (95% ДИ 23 618–40 163) соответственно), а увеличение продолжительности жизни было больше у пациентов, принимавших моксонидин (2,954 (95% ДИ 2,944–2,960) года по сравнению с 2,923 (95% ДИ 2,907–2,936) года соответственно). В случае если у 50 % пациентов проводился диализ (и у 50 % выполнялась трансплантация), совокупные затраты в течение 3 лет и продолжительность жизни также продолжали свидетельствовать в пользу терапии моксонидином в сравнении с нитрендипином (7953 € (95% ДИ 4603–12 546) и 2,955 (95% ДИ 2,946–2,960) года у пациентов, принимавших моксонидин, по сравнению с 28 649 € (95% ДИ 21 938–36 392) и 2,929 (95% ДИ 2,915–2,941) года у пациентов, получавших нитрендипин).

Если к издержкам и компенсациям применялась учетная ставка, равная 0 %, были обнаружены следующие результаты: совокупные издержки в группе моксонидина составили 10 349 € (95% ДИ 5572–17 282), а в группе нитрендипина — 39 035 € (95% ДИ 29 324–50 003), в результате при применении моксонидина экономлено 28 686 € (95% ДИ 17 772–41 347). Продолжительность жизни пациентов, принимавших моксонидин, увеличивалась на 2,987 (95% ДИ 2,971–2,996) года, а у получавших нитрендипин — на 2,943 (95% ДИ 2,919–2,963) года, в результате в группе моксонидина продолжительность жизни была на 0,044 (95% ДИ 0,019–0,070) года больше.

В случае если в отношении снижения СКФ использовались экспоненциальные значения, эффективность терапии моксонидином по-прежнему была выше таковой при приеме нитрендипина. У всех пациентов, получавших ни-

трендипин, спустя 2 года развилась ТСХПН; для сравнения: ТСХПН развивалась только у 25 % пациентов, принимавших моксонидин (или у 74 % пациентов данной группы спустя 3 года). Таким образом, терапия моксонидином продлевала жизнь на 0,084 (95% ДИ 0,059–0,108) года при экономии затрат на сумму 48 364 € (95% ДИ 37 966–59 198) спустя 3 года.

Если к голландским пациентам из группы н-ТСХПН применяли данные о смертности от всех причин, то увеличение продолжительности жизни в группе моксонидина составило 0,041 (95% ДИ 0,035–0,112) года, а сокращение затрат — 27 252 € (95% ДИ 16 652–38 854). Терапия моксонидином была доминирующей в 90 % случаев.

Обсуждение

С помощью этой модели показано, что дополнительная терапия моксонидином на фоне стандартного антигипертензивного лечения у пациентов с выраженными нарушениями функции почек, вероятно, является экономически более эффективной по сравнению с дополнительной терапией нитрендипином, что в результате приводит к снижению затрат на лечение (на сумму 27 615 € (95% ДИ 16 894–39 583)) и увеличению продолжительности жизни на 0,044 (95% ДИ 0,020–0,070) года, если результаты шестимесячного клинического исследования экстраполируются на промежуток более трех лет. Анализ чувствительности показал, что эти результаты являются надежными. Таким образом, учитывая допущения модели, мы можем сделать вывод, что прием моксонидина может задерживать прогрессирование ХПН у большего числа пациентов, тем самым уменьшая число нуждающихся в диализе или трансплантации, по сравнению со стандартной терапией в комбинации с нитрендипином. Следовательно, терапия моксонидином может способствовать снижению экономического бремени ТСХПН и продлению жизни у пациентов из группы н-ТСХПН.

Ограничения модели

Данные, используемые в настоящей модели, были взяты из единственно имевшегося на тот момент исследования, в котором проводился сравнительный анализ дополнительной терапии моксонидином и нитрендипином. Это было шестимесячное клиническое испытание, в котором участвовал 171 пациент, у 103 из них определялись уровни протеинурии. В данном исследовании клиренс креатинина рассчитывался с помощью формулы Кокрофта — Голта. Поскольку клиренс креатинина является результатом СКФ и секреции креатинина в канальцах, модель предполагала, что оба препарата не оказывали влияния на секрецию, и, таким образом, СКФ сама по себе приравнивалась к уровню клиренса креатинина.

В исследовании предполагалось, что разница в снижении СКФ не была связана с различиями в факторах риска, вызывающих прогрессивное сни-

жение почечной функции, таких как уровень протеинурии (альбуминурии). Данные об альбуминурии были доступны только у некоторых пациентов в исследовании (52 из 89 пациентов, принимавших моксонидин, и 51 из 82 пациентов, получавших нитрендипин). Эти данные не показали никаких существенных различий между группами, хотя средние значения альбуминурии были ниже в группе моксонидина (исходные данные составляли $1,3 \pm 1,8$; $0,8$ по сравнению с $1,9 \pm 2,1$; $1,1$). Ограничением данного исследования является то, что недостающие данные для остальных пациентов могут означать, что эти две группы не соответствовали друг другу в достаточной мере по уровням альбуминурии — основному прогностическому фактору почечной недостаточности [10].

Считалось, что в среднем снижение СКФ в течение трехлетнего периода было линейным. Это не редкость в литературе [25–27]. Экстраполяция значений СКФ из шестимесячного исследования также подразумевала, что снижение СКФ в течение первых трех месяцев после начала терапии существенно не отличалось от снижения в последующие периоды, как это иногда предполагается в литературе [18]. Однако некоторые врачи полагают, что с течением времени это снижение имеет экспоненциальный темп. Если снижение носит экспоненциальный характер, а заболевание прогрессирует быстрее, то терапия моксонидином будет еще более эффективной, поскольку моксонидин, вероятно, в большей мере замедляет прогрессирование по сравнению с нитрендипином.

Результаты анализа сценариев показывают, что абсолютно у всех пациентов, принимавших нитрендипин, развилась ТСХПН; при этом она развивалась только у 25 % пациентов, принимавших моксонидин, спустя два года.

В данной модели учитывались только прямые затраты. Однако добавление косвенных затрат, как ожидалось, было бы еще одним плюсом в пользу моксонидина, поскольку состояние здоровья пациентов было лучше в течение более длительного времени, и поэтому терапия моксонидином является более эффективной.

Предполагается, что качество жизни пациентов с ТСХПН гораздо хуже, чем на ранних стадиях ХПН. Значение полезности, найденное в литературе, у диализных больных составляет 0,41 [28] по сравнению с 0,60 у пациентов с хронической почечной недостаточностью [29]. Более высокое значение полезности связано с лучшим состоянием здоровья. Таким образом, можно было бы ожидать, что при анализе полезности затрат лучшие результаты будут получены при дополнительной терапии моксонидином по сравнению с дополнительной терапией нитрендипином, так как у пациентов, получавших моксонидин, более длительное время не развивалась ТСХПН.

Предполагалось, что дополнительная терапия моксонидином обладает ренопротективным эф-

фектом, который данный препарат оказывает независимо от контроля артериального давления в течение шести месяцев клинического исследования. Данный эффект может подтверждаться результатами недавнего исследования, в котором прием моксонидина являлся единственным фактором, существенно уменьшавшим риск снижения клиренса креатинина на 50 % и более, необходимость проведения диализа или риск летального исхода у больных после трансплантации почки. При многомерном анализе снижение относительного риска на фоне терапии моксонидином составило 0,3 (95% ДИ 0,1–0,6) [30]. Результаты небольшого исследования, проведенного в Нидерландах, также могут подтвердить преимущества дополнительной терапии моксонидином при хронической почечной недостаточности. В данном исследовании при приеме моксонидина нормализовывалась симпатическая гиперактивность, которая играет важную роль при почечной гипертензии, у пациентов, длительное время принимавших эпросартан [19].

Выводы

В данной модели результаты 6-месячного клинического исследования экстраполировались на временной интервал в три года. Прогнозировалось, что стандартная схема антигипертензивной терапии (ингибитор АПФ или БРА + петлевой диуретик) в комплексе с моксонидином у больных с артериальной гипертензией и выраженной почечной недостаточностью сократит число случаев ХПН на 81 % в течение трех лет по сравнению с дополнительной терапией нитрендипином. Модель продемонстрировала, что лечение моксонидином является доминирующим по сравнению с терапией нитрендипином в плане увеличения продолжительности жизни на 0,044 (95% ДИ 0,020–0,070) года и существенной экономии затрат в размере 27 615 € (95% ДИ 16 894–39 583) на одного пациента.

Список литературы

1. De Wit G.A., Polder J.J., Jager K.J., De Charro F.Th. De maatschappelijke kosten van nierziekten in Nederland // TSG 2001, 79: 49–54.
2. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L., Neaton J.D., Brancati F.L., Ford C.E., Shulman N.B., Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men // N. Engl. J. Med. 1996 Jan 4, 334(1): 13–8.
3. Yu H.T. Progression of chronic renal failure // Arch. Intern. Med. 2003 Jun 23, 163(12): 1417–29.
4. Epstein M., Tobe S. What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression off renal failure // Curr. Hypertens. Rep. 2001, 3(5): 422–8.
5. Schwenger V., Ritz E. Audit of antihypertensive treatment in patients with renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. 1998, 13(12): 3091–5.
6. Rump L.C. The role of sympathetic nervous activity in chronic renal failure // Journal of Clinical and Basic Cardiology 2001, 4(3): 179–182.
7. Preston R.A., Singer I., Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management // Arch. Intern. Med. 1996 Mar 25, 156(6): 602–11.
8. Converse R.L., Jacobson T.N., Toto R.D., Jost C.M., Cosenzino F., Fouad-Tarazi F., Victor R.G. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure // N. Engl. J. Med. 1992, 327(27): 1912–8.

9. Neumann J., Ligtenberg G., Oey L., Koomans H., Blankestijn P.J. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15: 2902–7.

10. Vonend O., Marsalek P., Russ H., Wulkow R., Oberhauser V., Rump L.C. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure // J. Hypertens. 2003, 21 (9): 1709–17.

11. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., Garini G., Zoccali C., Salvadori M., Scolari F., Schena F.P., Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // Lancet 1999, 354: 359–64.

12. The GISEN Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // Lancet 1997, 349: 1857–63.

13. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., Ritz E., Atkins R.C., Rohde R., Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2001, 345(12): 851–60.

14. Giatras I., Lau J., Levey A.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials // Ann. Intern. Med. 1997 Sep 1, 127(5): 337–45.

15. ERA Guideline 1.3: Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17: 10–11.

16. US National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm]. Accessed 25 July 2005.

17. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Estimation of GFR. ERA guideline // Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17 (Suppl. 7): 7–15.

18. Fernandez-Abascal H., Guijarro M.M., Rojo J.L., Sanz J.A. Calculo de probabilidades y Estadística. Barcelona (Spain): Ariel, 1994.

19. Johnson N.L. Distributions in Statistics. In 1992, 1994, 1997. Copyright 2001 J.L. Rojo Volume 1–4. J. Wiley y Houghton M. Co.

20. ERA EDTA Annual report 2002 [http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2002.pdf]. Accessed 25 July 2005.

21. Van Hout B.A., Simeon G.P., McDonnell J., Mann J.F. Economic evaluation of benazepril in chronic renal insufficiency // Kidney Int. Suppl. 1997, 63: S159–62.

22. De Wit G.A., Ramsteijn P.G., de Charro F.T. Economic evaluation of end stage renal disease treatment // Health Policy 1998, 44(3): 215–32.

23. OECD [http://www.oecd.org]. Accessed 25 July 2005.

24. Oostenbrink J.B., Bouwmans C.A.M., Koopmanschap M.A., Rutten F.F.H. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor Zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie, 2004.

25. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J., Caggiula A.W., Hunsicker L., Kusek J.W., Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // N. Engl. J. Med. 1994 Mar 31, 330(13): 877–84.

26. Del Vecchio L., Locatelli F. The renoprotective effect of combined antihypertensive drugs // J. Nephrol. 2001, 14(1): 7–14.

27. Locatelli F., Del Vecchio L., D'Amico M., Andrulli S. Is it the agent or the blood pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? // J. Am. Soc. Nephrol. 2002, 13 (Suppl. 3): S196–201.

28. Kiberd B.A. Should Hepatitis C-infected kidneys be transplanted in the United States? // Transplantation 1994, 57(7): 1068–72.

29. Katz D.A., Cronenwett J.L. The cost-effectiveness of early surgery versus watchful waiting in the management of small abdominal aortic aneurysms // J. Vasc. S. 1994, 19(6): 980–90.

30. Radermacher J., Mengel M., Ellis S., Stuhl S., Hiss M., Schwarz A., Eisenberger U., Burg M., Luft F.C., Gwinner W., Haller H. The renal arterial resistance index and renal allograft survival // N. Engl. J. Med. 2003 July 10, 349(2): 115–24.

Перевод с англ. П. Огилько
Впервые опубликовано в BMC Nephrology 2007, 8: 9
Получено 03.02.15 ■

Littlewood K.J.¹, Greiner W.², Baum D.³, Zoellner Y.³

¹Mapi Values Netherlands BV, Houten, The Netherlands

²Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld, Germany

³Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Germany

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДОДАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ МОКСОНІДИНОМ І ДОДАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ НІТРЕНДИПІНОМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: СПІВВІДНОШЕННЯ ВИТРАТ І ЕФЕКТИВНОСТІ

Резюме. *Вступ.* Хронічна ниркова недостатність (ХНН) часто супроводжується системною артеріальною гіпертензією, яка може прискорити її прогресування, призводячи до термінальної стадії ХНН (ТСХНН). Рандомізоване подвійне сліпе шестимісячне клінічне дослідження, проведене серед пацієнтів із гіпертонічною хворобою та нирковою недостатністю, показало, що додаткова терапія моксонідином, мабуть, має переваги в порівнянні з додатковою терапією нітрендипіном. З метою визначення довгострокових наслідків і витрат при терапії моксонідином була розроблена аналітична модель прийняття рішень, а також виконаний аналіз співвідношення витрат і ефективності. *Методу.* Для екстраполяції результатів клінічного дослідження на часовий інтервал у три роки використовувалася модель Маркова. Усі пацієнти на етапі включення в дослідження не мали термінальної стадії ХНН. Після кожного циклу пацієнти, швидкість клубочкової фільтрації у яких була нижче 15 мл/хв, відносилися до групи пацієнтів із ТСХНН. Аналіз співвідношення витрат і ефективності був заснований на критеріях голландської системи охорони здоров'я. Головним критерієм ефективності були додаткові або природні витрати протягом одного року життя. Відсоток пацієнтів, у яких розвивалася ТСХНН, і сукупні витрати також порівнювалися після закінчення трьох років. При аналізі базового сценарію всім пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю проводився діаліз. *Результати.* При використанні цієї моделі прогнозувалося, що після закінчення трьох років ТСХНН розвинеться у 38,9 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 31,8–45,8) пацієнтів, які отримували терапію нітрендипіном, і лише у 7,5 % (95% ДІ 3,5–12,7) пацієнтів, що приймали моксонідин. Прогнозувалося, що стандартна антигіпертензивна терапія в комплексі з додатковою терапією моксонідином протягом трьох років приведе до зменшення кількості випадків ТСХНН на 81 % порівняно з додатковою терапією нітрендипіном. Сукупні витрати на одного пацієнта були значно нижчими в групі тих, хто приймав моксонідин (9858 € (95% ДІ 5501–16 174)), ніж в групі тих, хто отримував нітрендипін (37 472 € (95% ДІ 27 957–49 478)). Ця модель показала, що моксонідин є більш ефективним порівняно з нітрендипіном у плані збільшення тривалості життя на 0,044 року (95% ДІ 0,020–0,070), а також скорочення витрат на 27 615 € (95% ДІ 16 894–39 583) на одного пацієнта. Імовірнісні аналізи підтвердили, що в більш ніж 98,9 % випадків терапія моксонідином домінує над терапією нітрендипіном. У всіх виконаних аналізах чутливості з точки зору сукупних витрат протягом 3 років і кількості прожитих років життя більшу перевагу все ж віддається терапії моксонідином. *Висновки.* При використанні стандартної схеми антигіпертензивної терапії та додаткової терапії моксонідином у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та значною нирковою недостатністю зменшується число нових випадків ТСХНН протягом трьох років порівняно з додатковою терапією нітрендипіном. Ця модель показала, що додаткова терапія моксонідином може збільшувати тривалість життя на більш тривалий період і є економічно менш витратною.

Littlewood K.J.¹, Greiner W.², Baum D.³, Zoellner Y.³

¹Mapi Values Netherlands BV, Houten, The Netherlands

²Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld, Germany

³Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Germany

ADJUNCTIVE TREATMENT WITH OXONIDINE VERSUS NITRENDIPINE FOR HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ADVANCED RENAL FAILURE: A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS

Summary. *Background.* Systemic hypertension often accompanies chronic renal failure and can accelerate its progression to end-stage renal disease (ESRD). Adjunctive moxonidine appeared to have benefits versus adjunctive nitrendipine, in a randomised double-blind six-month trial in hypertensive patients with advanced renal failure. To understand the longer term effects and costs of moxonidine, a decision analytic model was developed and a cost-effectiveness analysis performed. *Methods.* A Markov model was used to extrapolate results from the trial over three years. All patients started in a non-ESRD state. After each cycle, patients with a glomerular filtration rate below 15 ml/min had progressed to an ESRD state. The cost-effectiveness analysis was based on the Dutch healthcare perspective. The main outcome measure was incremental cost per life-year gained. The percentage of patients progressing to ESRD and cumulative costs were also compared after three years. In the base case analysis, all patients with ESRD received dialysis. *Results.* The model predicted that after three years, 38.9 % (95% CI 31.8–45.8) of patients treated with nitrendipine progressed to ESRD compared to 7.5 % (95% CI 3.5–12.7) of patients treated with moxonidine. Treatment with standard antihypertensive therapy and adjunctive moxonidine was predicted to reduce the number of ESRD cases by 81 % over three years compared to adjunctive nitrendipine. The cumulative costs per patient were significantly lower in the moxonidine group € 9,858 (95% CI 5,501–16,174) than in the nitrendipine group € 37,472 (95% CI 27,957–49,478). The model showed moxonidine to be dominant compared to nitrendipine, increasing life-years lived by 0.044 (95% CI 0.020–0.070) years and at a cost-saving of € 27,615 (95% CI 16,894–39,583) per patient. Probabilistic analyses confirmed that the moxonidine strategy was dominant over nitrendipine in over 98.9 % of cases. The cumulative 3-year costs and LYL continued to favour the moxonidine strategy in all sensitivity analyses performed. *Conclusion.* Treatment with standard antihypertensive therapy and adjunctive moxonidine in hypertensive patients with advanced renal failure was predicted to reduce the number of new ESRD cases over three years compared to adjunctive nitrendipine. The model showed that adjunctive moxonidine could increase life-years lived and provide long term cost savings.