© Колесник М.О., Бездетко Н.В., Новаковский В.В., 2015

УДК: 615.273.2:616.61

Н.А. КОЛЕСНИК¹, Н.В. БЕЗДЕТКО², В.В. НОВАКОВСКИЙ¹КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ
ЭРИТРОПОЭЗ СТИМУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХБП V ГД СТАДИИM. KOLESNYK¹, N. BEZDETKO², V. NOVAKIVSKYY¹CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF
USING OF LONG ACTION ERYTHROPOES STIMULATED AGENTS
FOR THE TREATMENT OF ANEMIA CKD V HD PATIENTS¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»²National University of Pharmacy Kharkiv

Ключевые слова: фармакоэкономика, анемия, ЕСС (эритропоэз стимулирующие средства), гемодиализ, гемодиализация, пегилированный эритропоэтин-β, дарбопоэтин-α, дарбопоэтин, активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия эпоэтин-бета, хроническая болезнь почек

Key words: pharmacoeconomic, anemia, ESA (erythropoiesis stimulating agents), hemodialysis, hemodiafiltration, pegylated erythropoietin-β, darbopoietin-α, Darbopoetin, long-continuous erythropoietin receptor activator (CERA), chronic kidney diseases (CKD).

Резюме: Представлены результаты клинико-экономического анализа лечения анемии у пациентов с ХБП V ГД.

Цель исследования — на основе клинико-экономического анализа применения ЕСС длительного действия определить объективную стоимость лечения анемии у больных ХБП V ГД.

Материалы и методы. Проведено сравнение клинической эффективности дарбопоэтина альфа (Д) и метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (М). Использованы фармакоэкономические методы моделирования и минимизации затрат. Рассчитана стоимость лечения анемии у больных ХБП V ГД. Расчет стоимости эритропоэтинотерапии проведен для трех вариантов закупки препаратов: по задекларированным, оптовым и розничным ценам.

Результаты. Установлено, что стоимость лечения препаратом «М» ниже, чем «Д» при любом варианте закупки. В зависимости от варианта закупки и вида диализа разница финансовых затрат составляет 25-60%.

Выводы. ЕСС «М» имеет фармакоэкономические преимущества по сравнению с ЕСС «Д» при лечении анемии у больных ХБП V ГД.

Summary. The article describes the ways to cost optimization of anemia treatment CKD-HD patients.

Aims. Clinical and economic analysis treatment of Anemia CKD V HD PTS with using long action Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA).

Methods. We calculated the true cost of anemia therapy with darbopoetin alfa compared to the methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta.

Results. It was established that average cost of therapy with methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta was lower than darbopoetin alfa provided declared, wholesale or retail prices of 25-60%.

Conclusions. The methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta has pharmacoeconomics advantages in comparison with the darbopoetin alfa in treatment of anemia CKD V HD patients.

ВВЕДЕНИЕ. Хроническая болезнь почек (ХБП) —наиболее актуальная проблема современной нефрологии [5, 8]. Частым осложнением ХБП является анемия. У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе она отмечается у большинства больных. Эффективная терапия анемии позволяет повысить качество жизни пациентов, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, частоту госпитализаций и смертность. Основной причиной анемии у больных ХБП является дефицит эритропоэтина [3, 10, 11, 12, 25, 31, 33].

Около десяти лет назад для лечения анемии у больных ХБП V Д начали использовать стимулятор эритропоэза второго поколения дарбопоэтин альфа (Д) и третьего поколения С.Е.Р.А. (М) [16, 17, 30, 39]. Эти лекарственные средства обладают необходимой эффективностью и безопасностью, доказанной результатами целого ряда РКИ [27, 28, 32] и мета-анализов [9,18, 21, 22, 24, 40]. В тоже время,

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

оба препарата отличаются достаточно высокой стоимостью, что с учетом необходимой длительности их применения делает экономические аспекты их применения исключительно актуальными. В зарубежных работах последних лет показано, что при отсутствии клинически значимых отличий в эффективности и безопасности различных ЕСС, выбор препарата для бюджетного/страхового финансирования должен основываться на экономических преимуществах [13, 15, 19, 20, 23, 26]. На сегодняшний день современные ЕСС широко применяются в нефрологических клиниках Украины [4, 5], но сравнение их фармакоэкономической эффективности до настоящего времени не проводилось. Этим и определяется актуальность настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сравнение клинико-экономической эффективности проведено между дарбэпоэтином альфа «Д» («Amgen Europe B.V.», Нидерланды) и активатором рецепторов эритропоэтина длительного действия (С.Е.Р.А.) – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета «М» («Hoffmann La-Roche», Швейцария).

Экономическая целесообразность применения различных ЕСС у больных ХБП V ГД оценена при помощи моделирования и фармакоэкономического метода минимизации затрат (cost-minimization analysis – CMA). Использование этого метода путем сравнения стоимости альтернативных схем лекарственной терапии позволяет выбирать способ лечения с минимальными затратами [7, 29, 36].

Расчет минимизации затрат проводился по формуле:

$$CMR = DC_1 - DC_2, \text{ где}$$

CMR – показатель разницы затрат (коэффициент минимизации затрат);

DC_1 – затраты на лечение ЕСС «Д»;

DC_2 – затраты на лечение ЕСС «М».

Моделирование стоимости 1 года лечения анемии у больных ХБП V ГД и ранее не лечившихся ЕСС проведено на основании действующих инструкций по их применению.

Диапазон реальных затрат на поддерживающую терапию рассчитан по результатам ретроспективного анализа данных 53 пациентов с ХБП V ГД, проходивших лечение в отделении нефрологии и диализа Института нефрологии НАМН Украины в период 2013-2014 гг.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины ЕСС могут приобретаться по задекларированному фармацевтическими компаниями ценам, по оптовым ценам (без учета розничной надбавки) и по розничным ценам. С учетом данного обстоятельства, расчет стоимости лечения проведен нами для всех возможных вариантов закупки.

Для удобства подбора индивидуальной дозы ЕСС в Украине зарегистрированы различные дозировки ЛП [2], однако, не для всех форм выпуска задекларированы цены, а также не все формы доступны в настоящее время для оптовых закупок [1]. В то же время, не зависимо от формы выпуска, цена 1 ЕД действующего вещества для каждого вида ЕСС практически не отличается, поэтому расчеты проведены для той лекарственной формы, закупка которой возможна как по декларированной, так и по оптовой или розничной цене. Для ЕСС «Д» это р-р д/ин. 100 мкг/мл шприц 0,4 мл, №1, для ЕСС «М» – р-р д/ин. 75 мкг шприц-тюбик 0,3 мл, №1. Стоимость препаратов по состоянию на 20.08.2015 [1] представлена в табл. 1

Таблица 1

Стоимость препаратов ЕСС в Украине

Препарат	Форма выпуска	Стоимость 1 упаковки (грн)		
		задекларированная цена	оптовая цена	средневзвешенная розничная цена
ЕСС «Д»	р-р д/ин. 100 мкг/мл шприц 0,4 мл, №1	1525,5	2047,9	2491,1
ЕСС «М»	р-р д/ин. 75 мкг шприц 0,3 мл, №1	2728,9	3149,3	2726,3

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база, свидетельствующая о равной клинической эффективности и переносимости различных

ЕСС при адекватном использовании. Соотношение доз при переводе с одного препарата ЕСС на другой (табл. 2) определено на основании РКИ [14, 34, 35, 38] и приводится в инструкции к препаратам [2].

Таблица 2

Рекомендованные дозы ЕСС «М» при переходе с ЕСС «Д»

Предшествующая доза ЕСС «Д» (мкг/неделя)	Доза ЕСС «М»	
	Один раз в месяц (мкг/месяц)	Один раз в две недели (мкг/2 недели)
<40	120	60
40 - 80	200	100
>80	360	180

В соответствии с данными рекомендациями, на первом этапе работы было проведено моделирование затрат на протяжении 1 месяца терапии соответствующими дозами ЕСС. Иными словами рассчитывалась стоимость одного месяца поддерживающей дозы лечения. Результаты расчетов приведены в табл. 3. Они свидетельствуют, что при потребности в ЕСС «Д» выше, чем 30 мкг в неделю, экономически выгодным является перевод пациента на лечение ЕСС «М».

На следующем этапе был проведен расчет стоимости лечения анемии у больных ХБП V ГД и ранее не получавших лечение ЕСС. Расчет был проведен для пациента весом 70 кг на 1 год лечения при

условии, что больной ЕСС чувствительный, т.е. уровень гемоглобина поддерживается в пределах целевых значений, фаза коррекции длится 2 месяца, а поддерживающая фаза — 10 месяцев (табл. 4). Проведенные расчеты выявили, что лечение ЕСС «М» дешевле по сравнению с лечением ЕСС «Д». В зависимости от варианта закупки ЕСС показатель минимизации затрат (CMR) при замене ЕСС «Д» на ЕСС «М» колеблется от 20987,5 грн до 57518,3 грн на одного пациента в год. Это показатель означает, что при использовании рекомендуемых доз ЕСС длительного действия применение ЕСС «М» позволяет снизить затраты на лечение на 36% - 61% по сравнению с ЕСС «Д».

Таблица 3

**Стоимость эквивалентных доз ЕСС длительного действия
при лечении анемии различной степени тяжести**

Доза ЕСС «Д» ЕД/неделя	Доза ЕСС «М» ЕД/месяц	ЕСС «Д»			ЕСС «М»		
		задекларированная цена	оптовая цена	средневзвешенная розничная	задекларированная цена	оптовая цена	средневзвешенная розничная
		Стоимость 1 месяца лечения (грн)					
10	120	1525,5	2047,9	2491,0	4366,2	5038,9	4362,1
20	120	3051,0	4095,8	4982,0	4366,2	5038,9	4362,1
30	120	4576,5	6143,7	7473,0	4366,2	5038,9	4362,1
40	120	6102,0	8191,6	9964,0	4366,2	5038,9	4362,1
50	200	7627,5	10239,5	12455,0	7277,1	8398,1	7270,1
60	200	9153,0	12287,4	14946,0	7277,1	8398,1	7270,1
70	200	10678,5	14335,3	17437,0	7277,1	8398,1	7270,1
80	200	12204,0	16383,2	19928,0	7277,1	8398,1	7270,1
90	360	13729,5	18431,1	22419,0	13098,7	15116,6	13086,2
100	360	15255,0	20479,0	24910,0	13098,7	15116,6	13086,2

Таблица 4

**Затраты на лечение анемии ЕСС длительного действия при использовании доз,
рекомендуемых инструкцией к препарату**

	Доза для пациента весом 70 кг/раз в нед/к-во мес		Стоимость 1 года эритропозитинотерапии (грн)					
			ЕСС «Д»			ЕСС «М»		
	ЕСС «Д»	ЕСС «М»	задекларированная цена	оптовая цена	средневзвешенная розничная цена	задекларированная цена	оптовая цена	средневзвешенная розничная цена
Фаза коррекции	31,5/4/2	42/2/2	9610,7	12901,8	15693,3	6112,7	7054,4	6106,9
Поддерживающая терапия	63/2/10	84/1/10	48053,3	64508,9	78466,5	30563,7	35272,2	30534,6
1 год лечения			57663,9	77410,6	94159,8	36676,4	42326,6	36641,5

Любое фармако-экономическое моделирование, на каких бы допущениях оно основывалось, уступает по достоверности и воспроизводимости результатам конкретного клинико-экономического исследования. Поэтому на следующем этапе работы был проведен расчет затрат на лечение анемии ЕСС «М» и «Д» на основании ретроспективного анализа дан-

ных 53 больных ХБП V ГД. Критериями включения в исследование: письменное информированное согласие на участие в исследовании, мужчины и женщины от 18 до 75 лет с диагнозом ХБП V ГД, гемоглобин 100-120 г/л, пациент находится на поддерживающем лечении ЕСС, длительность лечения ГД/ГДФ не менее 6 месяцев, отсутствие резистентности к ЕСС.

Таблиця 5

Динамика уровня гемоглобина у пациентов с ХБП, получавших поддерживающую терапию нефрогенной анемии ЕСС «М» и «Д»

ЕСС	Исходный уровень Нв	Динамика уровня гемоглобина (% пациентов)			Уровень Нв через 6 мес
		Стаб	НВ	ВВ	
«М»	111,8±1,12	52	26	22	113,6±1,10
«Д»	104,4±1,18	40	25	29	109,3±1,16

Стаб — стабильный уровень гемоглобина в период наблюдения

ВВ — высокая вариабельность уровня гемоглобина в период наблюдения

НВ — низкая вариабельность уровня гемоглобина в период наблюдения

В исследование были включены 27 пациентов, лечившихся методом гемодиализа (ГД), 26 — методом гемофильтрации (ГДФ). Изменения уровня гемоглобина на протяжении исследования пред-

ставлены в таблице 5. Дозы ЕСС, необходимые для поддержания целевого уровня гемоглобина в течении 6 месяцев, приведены в табл. 6.

Таблиця 6

Дозы ЕСС в течении 6 месяцев исследования

ЕСС	Вид терапии	Доза препарата в течение периода наблюдения (мкг/месяц)						
		1-й мес	2-ой мес	3-й мес	4-ый мес	5-ый мес	6-ой мес	Сред. за 6 мес.
«М»	ГДФ	96,2±19,16	96,15±24,33	65,38±18,24	57,7±18,64	57,69±18,64	61,54±16,17	73,15±49,6
	ГД	91,67±26,7	100,0±27,52	108,33±28,1	100,0±62,3	70,0±48,3	65,0±66,0	74,4±41,03
«Д»	ГДФ	102,86±9,8	117,14±4,62	104,3±13,94	91,43±15,8	82,88±14,35	70,0±14,1	95,0±31,3
	ГД	120,0±16,34	128,57±13,86	111,43±19,75	107,14±19,06	122,14±17,92	94,28±17,47	113,46±55,46

Таблиця 7

Стоимость ЕСС, применявшихся для поддержания целевого уровня гемоглобина (закупка ЕСС)

ЕСС	Вид терапии		Диапазон затрат на препарат в течение периода наблюдения (грн/месяц)						
			1-й мес	2-ой мес	3-й мес	4-ый мес	5-ый мес	6-ой мес	Всего за 6 мес.
«М»	ГДФ	от	4039,1	4037,0	2745,1	2422,6	2422,2	2583,9	18249,9
		до	4843,6	5058,6	3510,9	3205,3	3204,8	3262,8	23085,9
	ГД	от	3848,9	4198,7	4548,4	4198,7	2939,1	2729,1	22462,9
		до	4970,0	5354,1	5728,2	6814,4	4967,0	5500,3	33334,1
«Д»	ГДФ	от	5266,4	5997,6	5340,2	4681,2	4243,5	3584,0	29112,8
		до	5768,2	6234,1	6053,9	5490,2	4978,2	4305,9	32830,5
	ГД	от	6144,0	6582,8	5705,2	5485,6	6253,6	4827,1	34998,3
		до	6980,6	7292,4	6716,4	6461,4	7171,1	5721,6	40343,6

Соответственно с дозами были рассчитаны финансовые затраты на лечение анемии ЕСС (табл. 7 и 8). Данные, приведенные в таблице, убедительно свидетельствуют, что, как в случае ГДФ, так и на ГД, независимо от того, по декларированной, оптовой или розничной цене закупается ЛП, затраты на лечение ЕСС «М» меньше, чем на лечение ЕСС «Д».

Таким образом, при сравнимой клинической эффективности и безопасности применение ЕСС «М» предпочтительней, чем использование ЕСС «Д» для лечения анемии у больных ХБП VГД. Представленные результаты подтверждают такие же данные других авторов, полученные в условиях фармацевтического рынка других стран [6, 37].

В целях проверки устойчивости полученных результатов был проведен анализ чувствительности рассчитанных данных при изменении

цены на изучаемые ЛП [7]. Он показал устойчивость результатов при колебании цены в пределах + 30%.

Таблиця 8

Финансовые затраты на 1 мес. поддерживающей фазы лечения анемии

Вид диализа	ЕСС	Средние затраты на 1 мес. поддерживающей терапии (грн)		
		задекларированная цена	оптовая цена	средневзвешенная розничная цена
ГДФ	«Д»	3623,1	4864,0	5916,4
	«М»	2707,1	3071,3	2659,1
	D затрат (%)	25,3%	36,9%	55,1%
ГД	«Д»	4327,1	5809,2	7066,0
	«М»	2661,6	3123,8	2704,5
	D затрат (%)	38,5%	46,2%	61,7%

ВЫВОДЫ. Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что в условиях современного фармацевтического рынка Украины ЕСС «М» имеет фармакоэкономические преимущества по сравнению с ЕСС «Д» для лечения анемии у больных ХБП VД.

Целесообразно проведение дальнейших исследований, посвященных оптимизации финансовых затрат на лечение анемии у пациентов с ХБП VГД.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аптека on line. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.pharmbase.com.ua>
2. Державний формуляр лікарських засобів – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.dec.gov.ua>
3. Дудар І. О., Гончар Ю.І. Якість життя пацієнтів із хронічними хворобами нирок, яких лікують з використанням методів ниркової замісної терапії // Therapia. – 2007. – № 11. – С. 75-80.
4. Колесник М.О., Суржко Л.М. Використання дарбепоетину альфа для лікування анемії у хворих нефрологічного профілю. //Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 2. – С. 71-79.
5. Колесник Н.А. Специализированная медицинская помощь больным нефрологического профиля в мире и в Украине: оценка ситуации и прогнозы. // Therapia. – 2011. – № 1. – С. 6-8.
6. Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Анализ минимизации затрат на терапию нефрогенной анемии эритропоэз-стимулирующими средствами у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих диализ. // Фармакоэкономика. – 2009. – Т. 2. – №4. – С.34-37.
7. Фармакоэкономика. /Л.В.Яковлева, Н.В. Бездітко, О.О. Герасимова та інш. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.
8. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. // Нефрология. – 2012. – №1. – С. 89-115.
9. Alsalmiy N, Awaisu A. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa for anemia in non-dialysis-dependent CKD: a systematic review. //Int. J. Clin. Pharm. – 2014. – Vol. 36. – №6. – P. 1115-1125.
10. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: Partial Update 2015 NICE Guideline, No. 8. – National Clinical Guideline Centre (UK), London: Royal College of Physicians (UK). – 2015. 276 p.
11. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new. /S. Chalhoub, C. Langston, A. Eatroff //J. Feline. Med. Surg. – 2011. – Vol. 13. – №9. – P.629-640.
12. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients /M.A. Brookhart, S.Schneeweiss, J.Avon et al. //Jama. – 2010. – Vol. 303. – №9. – P.857-864.
13. Comparison between short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients: target hemoglobin, variability, and outcome. /B.Bernieh, S.Abouchacra, Y.Boobes et al. //Int. Urol. Nephrol. – 2014. – Vol. 46. – №2. – P. 453-459.
14. Conversion of darbepoetin to low doses of CERA maintains hemoglobin levels in non-dialysis chronic kidney disease patients. /R.Minutolo, P.Zamboli, P. Chiodini et al. //Blood Purif. – 2010. – Vol.30. – P.186-194.
15. Cost-Utility Analysis of Erythropoietin for Anemia Treatment in Thai End-Stage Renal Disease Patients with Hemodialysis /T. Thaweethamcharoen, R. Sakulbumrungsil, C. Nopmaneejumrulers et al. //Value in Health regional issues. – 2014. № 3. – P. 44-49.
16. Curran M.P., McCormack P.L. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. //Drugs – 2008. – Vol. 68. – №8. – P.1139-1156.
17. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. /S.Palmer, V.Saglimbene, C.Craig et al. //Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Mar 31; 3. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.thecochranelibrary.com>
18. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. /I.Koulouridis, M. Alfayez, T.Trikalinos et al. //Am. J. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61. – №1. – P. 44-56.
19. Dosing patterns, drug costs, and hematologic outcome in anemic patients with chronic kidney disease switch-

- ing from darbepoetin alfa to epoetin alfa. /J.Hymes, T.Bickimer, J.Jackson et al. //Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23. — №8. — P.1931-1937.
20. Epoetin zeta in the management of anemia associated with chronic kidney disease, differential pharmacology and clinical utility. /M.Davis-Ajami, J.Wu, K.Downton et al.//Biologics : Targets & Therapy. — 2014 —№8. — P. 155-167.
21. Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for preventing the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis of 19 studies. /A. Covic, I.Nistor, M.Donciu et al. // Am. J. Nephrol. — 2014. — Vol. 40. — №3. — P.263-279.
22. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. /S.Palmer, V.Saglimbene, D.Mavridis et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014. — Dec 8; 12. — [Електронний ресурс]. — Режим доступа к сайту <http://www.thecochranelibrary.com>
23. Erythropoiesis-stimulating agents in anaemia due to chronic kidney disease: a cost-minimization analysis. /V Escudero-Vilaplana, C.Mart nez-Nieto, M. L pez-G mez et al. //Int. J. Clin. Pharm. — 2013. — Vol. 35. — №3. — P.463-468.
24. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients. /D.Hahn, J. Cody, E. Hodson //Cochrane Database Syst. Rev. — 2014. — May 28; 5. — [Електронний ресурс]. — Режим доступа к сайту <http://www.thecochranelibrary.com>
25. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. /G.F. Strippoli, C. Manno, F.P.Schena et al. //Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — Is. 4. — 77 p.
26. Hörl W.H. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. //Drugs. — 2013. — Vol. 73. — №2. — P.117-130.
27. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. /B.Canaud, G.Mingardi, J.Braun et al. //Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — №11. — P. 3654-3661.
28. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). /N.Levin, S.Fishbane, F.Cafiedo et al. //Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P.1415-1421.
29. Kruep E., Basskin L. Cost-minimization analysis of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in the hospital setting. // Am. J. Health-Syst. Pharm. — 2005. — Vol 62 — P. 2596-2603.
30. Longer-term Outcomes of Darbepoetin Alfa Versus Epoetin Alfa in Patients With ESRD Initiating Hemodialysis: A Quasi-experimental Cohort Study. /W.C. Winkelmayer, T.I. Chang, A. Mitani et al //Am. J. Kidney. Dis. — 2015. — Vol. 66. — №1. — P. 106-113.
31. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. / T. Akizawa, A.Saito, F.Gejoy et al //Ther. Apher. Dial. — 2014. — Vol.18. — № 5. — P. 404-413.
32. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. /F.Carrera, C.Lok, A.de Francisco et al. //Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 25. — P. 4009-4017.
33. Mortality and cardiovascular morbidity associated with haemoglobin levels: a pooled analysis of randomised controlled trials. /F. Locatelli, A.de Francisco, G. Deray et al. //Nephron Clin. Pract. — 2014. — Vol.128. — №3-4. — P.323-332.
34. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. /Y.Vanrenterghem, P.Barany, J.F. Mann et al. //Kidney Int. — 2002. — Vol. 62. — P.2167-2175
35. Randomized, controlledtrial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. /A.Nissenson, S.Swan, J.Lindberg et al. //Am. J. Kidney Dis. — 2002. — Vol. 40. — P. 110-118.
36. *Rascati K.L.* Essentials of Pharmacoeconomics. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. — 250 p.
37. *Schmid H.* Cost-effectiveness of continuous erythropoietin receptor activator in anemia. //Clinicoecon. Outcomes Res. —2014. — Vol. 6. — P.319-330.
38. Switch of methoxy-polyethylene-glycol-epoetin beta to darbepoetin alfa in 263 dialysis patients. /J. Rieger, T.Krummel, P.Petitjean et al. // Ann. Pharm. Fr. — 2015. — Vol. 73. — Is. 5.
39. *Topf J.M.* CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent. //Expert. Opin. Pharmacother. — 2008. — №9. — P.839-849.
40. *Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C.* Mortality Risk of Darbepoetin Alfa Versus Epoetin Alfa in Patients With CKD: Systematic Review and Meta-analysis. //Am. J. Kidney. Dis. — 2015 — Vol. 66. — №1. — P. 69-74.

Надійшла до редакції 26.07.2015

Прийнята до друку 25.08.2015