

I. С. ДАЦЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),

А. В. КАБАЧНА (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>), д-р фарм. наук, проф.

*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ*

## **ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СХЕМ СПЕЦИФІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

**Ключові слова:** легенева артеріальна гіпертензія, фармакоеконімічні дослідження, показники якості життя, витрати–корисність, QALY, багатофакторний аналіз

I. S. DATSENKO (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),

A. V. KABACHNA (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>)

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

## **PHARMACOECONOMIC JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF SPECIFIC THERAPY SCHEMES FOR THE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION**

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, pharmacoeconomic studies, quality of life indicators, cost-utility, QALY, multivariate analysis

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – це прогресуюче та виснажливе захворювання, яке сприяє потовщенню та звуженню кровоносних судин у легенях, що змушує серце перекачувати кров через легені під високим тиском. Це захворювання невинно прогресує, спричиняючи серйозне навантаження на серце, що призводить до серцевої недостатності та смерті [1].

В останні роки стала доступною значна кількість терапій для лікування ЛАГ. Фармакоеконімічне обґрунтування вибору специфічної фармакотерапії потребує зважування ефективності та вартості лікування цього захворювання та є вкрай актуальним.

Враховуючи обмеженість бюджету на охорону здоров'я, вибір лікарських засобів (ЛЗ) має ґрунтуватися не лише на порівняльній клінічній ефективності лікування, а й на порівняльній ефективності витрат, що забезпечує максимальну ефективність надання фармацевтичної допомоги хворим із ЛАГ.

ЛАГ є орфанним захворюванням, що загрожує життю, з поганим прогнозом, і в багатьох випадках може знадобитися застосування комбінації специфічних ЛЗ незалежно від їх вартості. Як і виживання пацієнтів, якість життя є основним фактором у разі фармакоеконімічного обґрунтування вибору специфічних ЛЗ для лікування ЛАГ [1].

Для вирішення проблеми прийняття рішення щодо технології лікування пацієнтів із ЛАГ необхідним стає виконання фармакоеконімічного аналізу, який дає змогу порівняти економічну ефективність різних підходів до специфічної терапії ЛАГ.

**Мета роботи:** фармакоеконімічне дослідження специфічної терапії лікування ЛАГ та визначення показників «витрати–корисність», «якість життя», «QALY» у різних підходах до фармакотерапії ЛАГ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом дослідження були результати аналізу схем фармакотерапій пацієнтів із ЛАГ відповідно до певного функціонального класу. Під час проведення дослідження використано аналітичний, документальний, інформаційний, графічний та математичний методи дослідження.

## Результати дослідження та обговорення

Нами було здійснено фармакоекономічне дослідження щодо фармакотерапії пацієнтів із ЛАГ, що перебувають у певному функціональному класі (ФК).

Визначено ФК як клінічно значущий результат ефективності лікування пацієнтів із ЛАГ. [2].

Для фармакоекономічної оцінки існуючих в Україні технологій специфічної терапії хворих на ЛАГ нами розроблено модель із трьома станами, які відображали хворих із ФК II – ФК IV.

З огляду на виконаний нами аналіз частоти застосування ЛЗ для специфічної терапії ЛАГ, в Україні порівняльними медичними технологіями були застосування простагландинів, блокаторів кальцієвих каналів (БКК), антагоністів рецепторів ендотеліну (АРЕ), інгібіторів фосфодіестерази-5 (ІФДЕ-5) та їх різні комбінації. Наші дослідження схем комбінованої терапії були спрямовані на оцінку додаткової корисності при фокусуванні на різних механізмах дії, що можуть допомогти вирішити фармакоекономічні наслідки комбінованої терапії [3] (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

### Параметри моделювання

Медична технологія	Ймовірність поліпшення ФК	Ймовірність погіршення ФК
Підтримуюча терапія	0,100–0,100	0,120–0,120
Простагландини*	0,350–0,390	0,000–0,132*
АРЕ	0,125–0,400	0,000–0,125
ІФДЕ-5	0,360–0,576	0,000–0,132
Блокатори кальцієвих каналів (БКК)**	0,125–0,576**	0,000–0,132**

П р и м і т к а: \* – припущення щодо верхньої границі ймовірності погіршення ФК у разі застосування простагландинів як максимальне значення серед відомих значень для інших ЛЗ; \*\* – припущення щодо нижньої та верхньої границі ймовірностей поліпшення та погіршення ФК у разі застосування АК як мінімальні та максимальні значення серед відомих значень для інших ЛЗ.

Перевага фармакоекономічної оцінки на основі ФК полягає в тому, що вона пов'язана з показниками якості життя (ЯЖ) у хворих на ЛАГ [4].

Показник ЯЖ все частіше використовують як кінцеву точку в клінічних дослідженнях хворих на ЛАГ, частково тому, що поліпшення показника ЯЖ є основною метою специфічної терапії. Одночасно багато клінічних досліджень беруть за основу ЯЖ, жодне з них не показало впливу лікування хворих на ЛАГ на зміну QALY. Саме тому корисність нами було прив'язано до ступеню тяжкості хворого на ЛАГ, вимірної за допомогою ФК. Корисності для кожного ФК було отримано з опублікованого дослідження, в якому були отримані значення корисності з використанням SF-36 за участю пацієнтів із ЛАГ. У цьому дослідженні було показано, що значення корисності зменшується зі збільшенням тяжкості стану хворих ЛАГ у кожному набутому ФК. При цьому вважають, що внутрішньовенні, підшкірні та інгаляційні методи введення мають додаткові побічні ефекти та знижують корисність (табл. 2) [4].

Т а б л и ц я 2

### Значення корисності для кожного функціонального класу легеневої артеріальної гіпертензії

Метод введення	Функціональний клас		
	II	III	IV
Внутрішньовенно	0,6	0,54	0,47
Підшкірно	0,6	0,54	0,47
Інгаляційно	0,64	0,57	0,49
Оральні	0,67	0,6	0,52
За всіма методами введення	0,67	0,6	0,52

За відсутності довгострокових клінічних спостережень було зроблено припущення щодо тривалості впливу досліджуваних препаратів. У клінічних дослідженнях зазвичай фіксували зміни ФК на 12–16 тижні, тому вважали, що препарати для специфічної терапії ЛАГ призводять до поліпшення ФК протягом першого циклу моделі. Дані клінічних досліджень також підтверджують, що ці препарати знижують ризик погіршення стану хворих із відповідним ФК [5–7]. Тривалість цього ефекту не було досліджено в довгострокових контрольованих дослідженнях, в рамках аналізу базового випадку ми припустили, що він зберігався протягом усього життя пацієнта. Ці припущення відповідають іншим аналізам економічної ефективності.

Для виконання фармакоекономічного аналізу визначено частоту застосування ЛЗ у разі проведення підтримуючої терапії для пацієнтів хворих на ЛАГ, що відрізнялися залежно від певного ФК (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

**Частота використання препаратів для підтримуючої терапії хворих на легеневу артеріальну гіпертензію з певним функціональним класом**

ФК	Лікарські засоби для підтримуючої терапії хворих на ЛАГ					
	С03D A01 Спіронолактон	С01С A01 Фуросемід	С03С A04 Торасемід	В01А A03 Варфарин	В03АС Препарати заліза	С01А A05 Дигоксин
IV	0,50	0,50	0,50	0,25	0,00	0,25
III	0,71	0,37	0,34	0,10	0,16	0,16
II	0,52	0,05	0,43	0,05	0,38	0,00

Витрати, пов'язані з діагностикою хворих на ЛАГ, не було включено в аналіз, оскільки припускали, що вони будуть понесені всіма пацієнтами з ЛАГ, незалежно від початкової стратегії лікування. Передбачалося також, що усім пацієнтам проводиться стандартний набір моніторингових тестів на ЛАГ, що не вплине на ефективність витрат. В аналіз було включено витрати, пов'язані з підтримуючою та специфічною терапією. Дозування препаратів було засноване на вітчизняній клінічній настанові, інструкціях зі застосування та відповідних ключових клінічних дослідженнях (табл. 4) [8–10].

Т а б л и ц я 4

**Вартість лікарських засобів для фармакотерапії хворих на легеневу артеріальну гіпертензію**

МНН, включені до Адаптованої клінічної настанови	Вартість од., грн.	Дозування на добу, на цикл моделі (рік) та вартість
<i>В01А Антитромботичні засоби</i>		
Варфарин ( <i>Warfarinum</i> )	0,49 (0,26–0,71) грн. за мг	7,5 (5–10) мг на добу або 2 737,5 мг (1 341 грн.) на рік
<i>С03С Сечогінні</i>		
Спіронолактон ( <i>Spironolactone</i> )	0,045 (0,03–0,06) грн. за мг	87,5 (25–150) мг на добу або 31 937,5 мг (1 437 грн.) на рік
Фуросемід ( <i>Furosemide</i> )	0,0055 (0,0047–0,0063) грн. за мг	70 (20–120) мг на добу або 25 550 мг (141 грн.) на рік
Торасемід ( <i>Toraseמיד</i> )	0,58 (0,24–0,92) грн. за мг	7,5 (5–10) мг на добу або 2 737,5 мг (1 341 грн.) на рік

МНН, включені до Адаптованої клінічної настанови	Вартість од., грн.	Дозування на добу, на цикл моделі (рік) та вартість
<i>C01A Серцеві глікозиди</i>		
Дигоксин ( <i>Digoxinum</i> )	2,4 (0,9–3,9) грн. за мг	0,625 (0,25–1,0) мг на добу або 228,125 мг (548 грн.) на рік
<i>B03AB Препарати тривалентного заліза для перорального застосування</i>		
Мальтофер ( <i>Maltoferum</i> )	0,085 (0,05–0,12) грн. за мг	75 (50–100) мг на добу або 27 375 мг (2 327 грн.) на рік
<i>C08C Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини</i>		
Амлодипін ( <i>Amlodipine</i> )	0,45 (0,04–0,85) грн. за мг	15 (10–20) мг на добу або 5 475 мг (2 464 грн.) на рік
Дилтіазем ( <i>Diltiazem</i> )	0,11 (0,08–0,14) грн. за мг	420 (120–720 мг) на добу або 153 300 мг (16 863 грн.) на рік
<i>B01A Антитромботичні засоби(Простагландини)</i>		
Ілопрост ( <i>Iloprostum</i> )	29,38 грн. за мкг	37,5 (30–45) мкг на добу або 13 687,5 мг (402 138 грн.) на рік
<i>C02K Інші антигіпертензивні засоби (Антагоністи рецепторів ендотеліну)</i>		
Бозентан ( <i>Bosentanum</i> )	2,75 (2,5–3) грн. за мг	250 мг на добу на добу або 91 250 мг (250 938 грн.) на рік
<i>G04B Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики (Інгібітори фосфодіестерази-5)</i>		
Силденафіл ( <i>Sildenafilum</i> )	3,9 (0,36–7,44) грн. за мг	165 (60–270) мг на добу або 60 225 мг (234 878 грн.) на рік

Під час виконання фармакоеконімічного аналізу не враховано вплив побічних реакцій, що ґрунтується на даних проведених мета-аналізів, які виявили, що частота серйозних побічних реакцій і припинення лікування через це були порівнянними для специфічної та підтримуючої терапії хворих на ЛАГ [11].

Фармакоеконімічне моделювання ґрунтувалось на тому факті, що для кожного пацієнта з ЛАГ із певним ФК існує проблема прийняття рішення вибору найкращої технології лікування. Отже, функція вибору технології лікування  $T$  може бути використана для визначення застосування певного  $i$ -го ЛЗ у комплексній технології фармакотерапії:

$$T_i = \begin{cases} 1 = \text{технологія фармакотерапії застосовується} \\ 0 = \text{технологія фармакотерапії не застосовується} \end{cases}$$

Під час моделювання припускається, що схема фармакотерапії хворих на ЛАГ є незмінною протягом одного року моделювання. Враховуючи цей обмежений річний інтервал, моделювання допускає використання простагладинів, АРЕ, ІФДЕ-5 для специфічної фармакотерапії хворих у різних комбінаціях, причому хворий з окремими ФК комбінації ЛЗ враховувалися окремо.

Таким чином, для пацієнтів, що можуть перебувати у початковому стані ФК II, ФК III або ФК IV, систематичний підхід давав змогу визначити функцію  $T$  як матрицю розмірністю  $3 \times 3$ , кожний елемент якої може приймати значення 0 або 1.

Моделювання враховувало, що всі досліджувані технології специфічної фармакотерапії були пов'язані з перебуванням хворих із різними ФК, корисностями, а отже різними оціночними значеннями показника QALY та відповідними витратами.

Схеми фармакотерапії вважали взаємовиключними, маючи на увазі, що протягом досліджуваного інтервалу може бути реалізована лише одна оптимальна програма

лікування для кожного ФК. Таким чином, в аналізі було застосовано стандартизовані правила прийняття рішень щодо порівняльної економічної ефективності взаємовиключних технологій фармакотерапії [12].

Домінування певної медичної технології вказує на те, що одне лікування є ефективнішим і менш витратним за інше, а це означає, що домінантне лікування є більш економічно ефективним. У випадках, коли одна схема лікування є дорожчою і ефективнішою, ніж інша, має прийматися компромісне рішення.

Ця умова вимагала перетворення класичного методу фармакоеконічного аналізу «витрати–корисність» та використання в аналізі не різниці, а середнього значення QALY для ФК до та після лікування, а отже й модифікованого коефіцієнта «витрати–корисність» CER\*:

$$CER^* = \frac{(QALY_1 + QALY_2)/2}{Costs}$$

де QALY<sub>1</sub> – якісні роки життя у ФК до лікування;

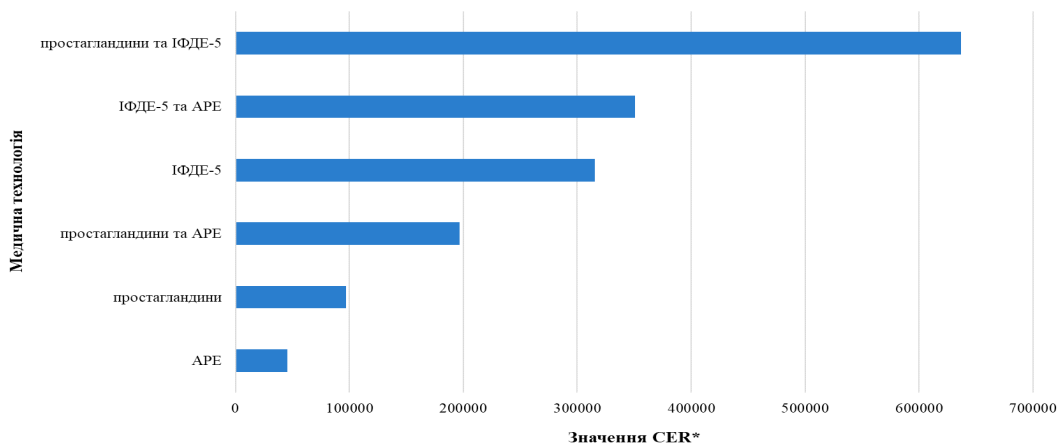
QALY<sub>2</sub> – якісні роки життя у ФК після лікування;

Costs – сумарні витрати на лікування пацієнта з ЛАГ у рік у разі застосування обраної медичної технології.

Вибір оптимальної технології фармакотерапії хворих на ЛАГ передбачає не лише зміну ФК, але й можливість хворого залишитися з ліпшим ФК.

Першим етапом дослідження стало створення рейтингового списку з усіма варіантами технологій лікування, упорядкованими відповідно до зменшення витрат на лікування протягом року. Було визначено, що в цілому найбільший вплив на витрати має комбіноване застосування простагландинів та ІФДЕ-5, а найменший – застосування простагландинів як специфічної монотерапії.

Наступним кроком став розрахунок CER\* для кожної існуючої медичної технології та складання рейтингового списку відповідно до зменшення CER\*. При цьому, як і у випадку витрат, порівнювані медичні технології вважали взаємовиключними. Результатом такого аналізу стало визначення оптимальної технології лікування для всієї вибірки пацієнтів – застосування специфічної монотерапії АРЕ (рис. 1).



**Рис. 1. Рейтинговий аналіз медичних технологій за значенням CER\* для всієї вибірки пацієнтів**

Для оцінки стійкості результатів моделювання до варіації вхідних параметрів, а саме – ймовірностей поліпшення або погіршення у хворого ФК упродовж одного року та витрат на специфічну фармакотерапію, було здійснено багатофакторний аналіз чутливості. Результати аналізу показали, що навіть в умовах невизначенності застосування АРЕ буде найліпшим вибором для проведення специфічної фармакотерапії хворих на ЛАГ в існуючій популяції пацієнтів (рис. 2).

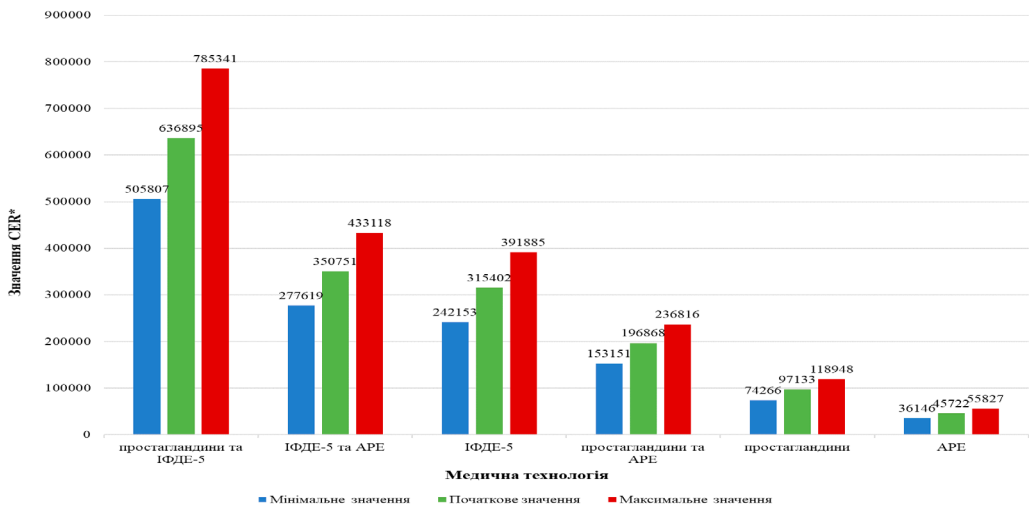


Рис. 2. Багатофакторний аналіз чутливості результатів моделювання для всієї вибірки пацієнтів

Домінування певної медичної технології серед усієї вибірки пацієнтів із ЛАГ не означає, що така фармакотерапія буде очікувано найбільш економічно ефективною в межах кожного ФК.

Результати аналізу витрат та ефективності свідчать, що у разі лікування пацієнтів із ФК II застосування простагландинів, АРЕ або комбінації АРЕ та простагландинів було однаково менш витратно-ефективним і призводило до збільшення середнього показника QALY. Але з огляду на те, що за аналізом витрат менш вартісною була технологія застосування АРЕ, то саме ця технологія має бути вибором у разі лікування пацієнтів із ФК II.

Багатофакторний аналіз чутливості показав стійкість рентабельності застосування простагландинів, АРЕ або комбінації АРЕ та простагландинів для проведення специфічної фармакотерапії хворих на ЛАГ із ФК II (рис. 3).

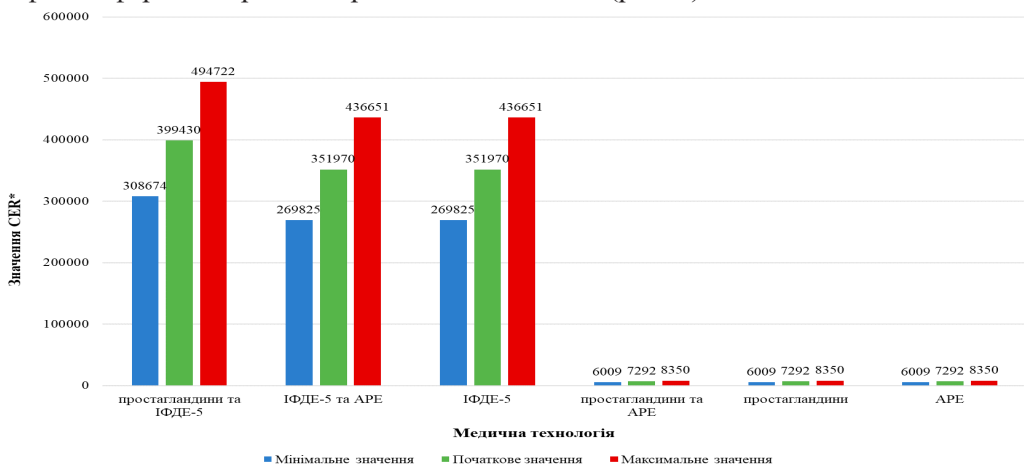


Рис. 3. Багатофакторний аналіз чутливості результатів моделювання для пацієнтів із функціональним класом II

Схожі результати було отримано при аналізі витрат та рентабельності різних технологій фармакотерапії ЛАГ у пацієнтів із ФК III. Використання АРЕ для лікування пацієнтів у ФК III також призводить до більшого приросту показника QALY відносно витрат на рік лікування. Всі інші медичні технології виявилися менш рентабельними порівняно з АРЕ з найгіршими показниками для комбінованої схеми фармакотерапії

простагландинами з ІФДЕ-5. Застосування такої схеми як і у попередніх розрахунках показало себе більш дорожчим і з меншим середнім показником QALY, порівняно з іншими видами фармакотерапії, більш ніж у два рази.

Багатофакторний аналіз чутливості не виявив відмінностей від одержаних результатів зі сталими параметрами та підтвердив економічну та клінічну ефективність застосування АРЕ для проведення специфічної фармакотерапії хворих на ЛАГ із ФК ІІІ (рис. 4).

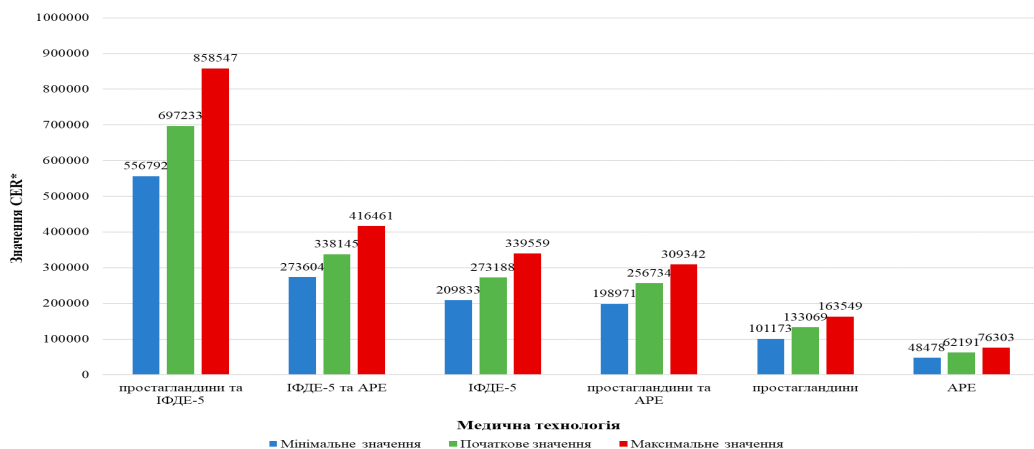


Рис. 4. Багатофакторний аналіз чутливості результатів моделювання для пацієнтів із функціональним класом ІІІ

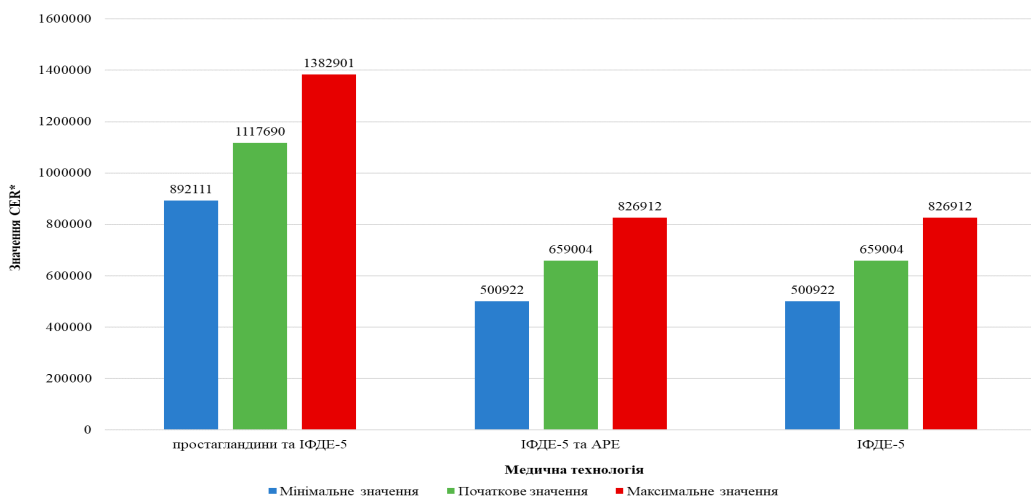
Результати дослідження показали, що застосування ІФДЕ-5 у фармакотерапії хворих на ЛАГ було більш витратним відносно збільшення показника QALY порівняно з іншими технологіями. Винятком стало застосування ІФДЕ-5 у лікуванні пацієнтів із ФК ІV, яке було більш рентабельною технологією на рівні з АРЕ. Інші технології, а саме застосування простагландинів або монотерапії, не було представлено для пацієнтів із ФК ІV, що може бути пояснено як малою вибіркою пацієнтів у цьому класі, так й існуючими протоколами лікування важкої форми хворих на ЛАГ.

Рентабельність застосування ІФДЕ-5 як монотерапії, так й у комбінації з простагландинами у разі лікування тяжкої форми ЛАГ виявилась стійкою до коливань параметрів у широкому діапазоні. Витрати на середнє QALY для обох медичних технологій виявилися співставними (рис. 5).

Результати виконаного аналізу є інструментом, який допоможе експертам вирішувати, які ЛЗ для специфічної терапії хворих на ЛАГ ліпше використовувати для лікування пацієнтів як із різними ФК, так і без виокремлення окремих ФК.

Встановлено, що ІФДЕ-5 є найбільш економічно ефективною технологією з точки зору системи охорони здоров'я США у пацієнтів із ФК ІІІ та ІV. Також в цьому аналізі ймовірність переходу зі стану в стан для всіх препаратів була заснована на коригуванні швидкості поліпшення та погіршення ФК порівняно зі застосуванням АРЕ на основі тесту 6-хвилинної ходьби [13].

Результати фармакоеконічного аналізу були подібними для пацієнтів, які розпочинали терапію з ФК ІІ, так і з ФК ІІІ. В обох варіантах АРЕ або комбінація АРЕ з простагландинами була найменш витратною стратегією і давала найбільші середні показники QALY, тобто домінувала над усіма іншими технологіями фармакотерапії. Тільки у хворих із ФК ІV спостерігали найбільше підвищення середнього показника QALY, що було пов'язано з найбільшим терапевтичним ефектом ІФДЕ-5 щодо поліпшення ФК ІV порівняно з іншими видами лікування. Однофакторний аналіз чутливості свідчить, що результати виявилися стійкими до припущень моделі.



**Рис. 5. Багатофакторний аналіз чутливості результатів моделювання для пацієнтів із функціональним класом IV**

Реалізація розробленої моделі показала, що початкове лікування АРЕ в комбінації з простагландинами є найбільш економічно ефективним, ніж застосування ІФДЕ-5. ІФДЕ-5 (*Sildenafil*) та комбінації з ним виявилися більш витратними і не призвели до значного збільшення показника QALY. Ці результати вказують на те, що АРЕ можуть бути логічною відправною точкою для пацієнтів, які готові розпочати прийом пероральних ЛЗ. Водночас рентабельність застосування простагландинів наближається за своїми показниками до АРЕ, саме тому рішення лікаря та пацієнта може відігравати велику роль.

Значення корисності, використані в аналізі, були агрегованими для внутрішньовенного, підшкірного та інгаляційного введення ЛЗ. Нещодавні висновки про поліпшення якості життя у суб'єктів, які перейшли від підшкірного введення ліків до перорального лікування, дають змогу робити корекції в наступних дослідженнях [14]. У виконаному дослідженні було реалізовано спрощений підхід, а у клінічній практиці необхідно враховувати більше параметрів, таких як графік дозування та незручність проведення інфузійної терапії. Усі ці недоліки необхідно зважити, коли пацієнт починає приймати новий препарат.

Аналіз рішень базується на наявній інформації, і часто даних занадто мало або вони взагалі відсутні. Відсутність даних вимагає робити припущення, а відмінності в цих припущеннях можуть значно впливати на результат аналізу рішення. Дози, використані в ключових дослідженнях, були основними параметрами, використаними в аналізі. Водночас в подальшому слід точно оцінити вплив різних доз на клінічну ефективність.

Окрім того, необхідно зазначити, що для специфічної фармакотерапії хворих на ЛАГ в Україні застосовують блокатори кальцієвих каналів (БКК). Водночас була відсутньою будь-яка інформація щодо ефективності АК для поліпшення ФК хворих на ЛАГ, що не дало змоги включити цю групу ЛЗ у розрахунки. Водночас такі дослідження є перспективним напрямом у майбутньому.

У разі виконання фармакоеконічного аналізу технологій фармакотерапії хворих на ЛАГ необхідно враховувати той факт, що зазвичай клінічні дослідження є нетривалими, а це вимагає розширення часового горизонту моделювання, приймаючи той факт, що ефект від проведеної фармакотерапії буде зберігатися постійно.



## Висновки

1. Розроблено математичну модель переходів пацієнтів із ЛАГ із різними ФК, на основі якої було запропоновано модифікований метод фармакоеконічного аналізу «витрати–корисність» та використання в аналізі різних підходів до фармакотерапії хворих на ЛАГ не різниці, а середнього значення QALY для ФК до та після лікування, а отже – модифікованого коефіцієнта «витрати–корисність». Основні параметри моделі, а саме якість життя, було визначено при аналізі опублікованих у літературі результатів клінічних досліджень, а витрати на ЛЗ було отримано з Реєстру оптово-відпускних цін та іншої відкритої інформації, наявної на момент дослідження.

2. Результати фармакоеконічного аналізу показали, що для пацієнтів із ФК II та ФК III ЛАГ APE або комбінація APE з простагландинами була найменш витратною стратегією і давала найбільші середні показники QALY. Тільки для пацієнтів із ФК IV спостерігали найбільше підвищення середніх показників QALY відносно витрат на фоні застосування ІФДЕ-5, що можна пояснити більшим ефектом поліпшення ФК IV, ніж за інших видів лікування.

3. Одержані результати дослідження є основою розроблення диференційного фінансування терапії ЛАГ для пацієнтів із різними ФК. Поточний аналіз надає оцінки економічної ефективності, стратифіковані за ФК, що представляє особливий інтерес для розроблення настанов щодо диференційного охоплення фармацевтичною допомогою пацієнтів із різними ФК.

4. Для оцінки стійкості результатів моделювання до варіації вхідних параметрів, а саме – ймовірностей поліпшення або погіршення ФК упродовж одного року та витрат на специфічну фармакотерапію, було здійснено багатофакторний аналіз чутливості. Результати аналізу показали стійкість результатів дослідження до невизначеності параметрів.

5. Виконане дослідження є першим в Україні та може бути основою для подальших досліджень, підсилених додатковою інформацією та прямим вимірюванням впливу специфічного лікування на якість життя пацієнтів за допомогою спеціально розроблених українських запитників, які можна використовувати для оцінювання приросту показника QALY під час лікування, що дасть краще уявлення щодо ефективності цих методів лікування.

## Список використаної літератури

1. *Даценко І. С., Кабачна А. В.* Клінічна характеристика хворих, госпіталізованих до Українського експертно-консультативного центру легеневої гіпертензії для дорослих // Фармац. журн. – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 12–21. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.02>
2. *Konstantinides S. V., Guy Meyer., Becattini C. et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2021. – N 41. – P. 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
3. *Klinger J. R., Elliott C. G., Levine D. J. et al.* Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* – 2019. – N 153. – P. 565–586. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>
4. *Highland K. B., Crawford R., Classi P. et al.* Development of the Pulmonary Hypertension Functional Classification Self-Report: a patient version adapted from the World Health Organization Functional Classification measure // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2021 – N 202. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01782-0>
5. *Nazzareno G., Channick R. N., Frantz R. P. et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respiratory J.* – 2019. – N 53. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
6. *Simonneau G., Montani D., Celermaje D. S. et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur. Respiratory J.* – 2019. – N 53. – P. 1–22. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
7. *Ghofrani H.-A., Nazzareno G., Grimminger F. et al.* Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension // *New Eng. J. Med.* – 2013. – N 369. – P. 330–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
8. ДУ «Державний експертний центр» МОЗ України. Адапована клінічна настанова. – Режим доступу: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_614\\_akn\\_leggipert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf)

9. Tanaka Y., Hino M., Gemma A. Potential benefit of bosentan therapy in borderline or less severe pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis – an interim analysis of results from a prospective, single-center, randomized, parallel-group study // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – N 200. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0523-2>

10. Lilyasari O., Subekti Y., Atika N. et al. Economic evaluation of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Indonesia // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2021. – N 202. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4422-5>

11. Ya-Guo Zheng, Hong Ma, En-Ci Hu et al. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2014. – N 29. – P. 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.08.005>

12. Gabrio A., Mason A. J., Baio G. Handling Missing Data in Within-Trial Cost-Effectiveness Analysis: A Review with Future recommendations // *Pharmacoeconomics Open.* – 2017. – N 1. – P. 79–97. <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0015-6>

13. Frantz R. P., Hill J. W., Lickert C. A. et al. Medication adherence, hospitalization, and healthcare resource utilization and costs in patients with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists or phosphodiesterase type-5 inhibitors // *Pulmonary Circulation.* – 2020. – N 10. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1177/2045894019880086>

14. Keogh A. M., Jabbour A., Weintraub R. et al. Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension // *The Journal of Heart and Lung Transplantation* – 2007. – N 26. – P. 1079–1083. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.040>

## References

1. Datsenko I. S., Kabachna A. V. Klinichna kharakterystyka khvorykh, hospitalizovanykh do Ukrainskoho ekspertno-konsultatyvnoho tsentru lehenevoi hipertenzii dlia doroslykh // *Farmats. zhurn.* – 2022. – T. 77, № 3. – С. 12–21. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.02>

2. Konstantinides S. V., Guy Meyer, Becattini C. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2021. – N 41. – P. 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

3. Klinger J. R., Elliott C. G., Levine D. J. et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* – 2019. – N 153. – P. 565–586. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>

4. Highland K. B., Crawford R., Classi P. et al. Development of the Pulmonary Hypertension Functional Classification Self-Report: a patient version adapted from the World Health Organization Functional Classification measure // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2021 – N 202. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01782-0>

5. Nazzareno G., Channick R. N., Frantz R. P. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respiratory J.* – 2019. – N 53. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>

6. Simonneau G., Montani D., Celermajer D. S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur. Respiratory J.* – 2019. – N 53. – P. 1–22. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>

7. Ghofrani H.-A., Nazzareno G., Grimminger F. et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension // *New Eng. J. Med.* – 2013. – N 369. – P. 330–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>

8. DU «Derzhavnyi ekspertnyi tsentr» MOZ Ukrainy. Adaptovana klinichna nastanova. – Rezhym dostupu: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_614\\_akn\\_leggipert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf)

9. Tanaka Y., Hino M., Gemma A. Potential benefit of bosentan therapy in borderline or less severe pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis – an interim analysis of results from a prospective, single-center, randomized, parallel-group study // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – N 200. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0523-2>

10. Lilyasari O., Subekti Y., Atika N. et al. Economic evaluation of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Indonesia // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2021. – N 202. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4422-5>

11. Ya-Guo Zheng, Hong Ma, En-Ci Hu et al. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2014. – N 29. – P. 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.08.005>

12. Gabrio A., Mason A. J., Baio G. Handling Missing Data in Within-Trial Cost-Effectiveness Analysis: A Review with Future recommendations // *Pharmacoeconomics Open.* – 2017. – N 1. – P. 79–97. <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0015-6>

13. Frantz R. P., Hill J. W., Lickert C. A. et al. Medication adherence, hospitalization, and healthcare resource utilization and costs in patients with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists or phosphodiesterase type-5 inhibitors // *Pulmonary Circulation.* – 2020. – N 10. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1177/2045894019880086>

14. Keogh A. M., Jabbour A., Weintraub R. et al. Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension // *The Journal of Heart and Lung Transplantation* – 2007. – N 26. – P. 1079–1083. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.040>

Надійшла до редакції 2 серпня 2022 р.  
Прийнято до друку 9 серпня 2022 р.

I. С. Даценко (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),

A. В. Кабачна (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>)

*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ*  
**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СХЕМ СПЕЦИФІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

**Ключові слова:** легенева артеріальна гіпертензія, фармакоеконімічні дослідження, показники якості життя, витрати–корисність, QALY, багатофакторний аналіз  
**A N O T A Ц І Я**

Легенева артеріальна гіпертензія – це прогресуюче та виснажливе захворювання, яке сприяє потовщенню та звуженню кровоносних судин у легенях, що змушує серце перекачувати кров через легені під високим тиском.

В останні роки стала доступною значна кількість терапій для лікування ЛАГ. Фармакоеконімічне обґрунтування вибору специфічної фармакотерапії потребує зважування ефективності та вартості лікування цього захворювання та є вкрай актуальним.

Враховуючи обмеженість бюджету на охорону здоров'я, вибір лікарських засобів має ґрунтуватися не лише на порівняльній клінічній ефективності лікування, а й на порівняльній ефективності витрат, що забезпечує максимальну ефективність надання фармацевтичної допомоги хворим із легеневою артеріальною гіпертензією.

Легенева артеріальна гіпертензія є орфанним захворюванням, що загрожує життю, з поганим прогнозом, і в багатьох випадках може знадобитися застосування комбінації специфічних ЛЗ незалежно від їх вартості. Як і виживання пацієнтів, якість життя є основним фактором при фармакоеконімічному обґрунтуванні вибору специфічних ЛЗ для лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

Мета роботи – фармакоеконімічне дослідження специфічної терапії лікування пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією та визначення показників «витрати–корисність», «якість життя», «QALY» у різних підходах до фармакотерапії.

Об'єктом дослідження були результати аналізу схем фармакотерапій пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією відповідно до певного функціонального класу. Під час виконання дослідження використано аналітичний, документальний, інформаційний, графічний та математичний методи дослідження.

Зроблений нами фармакоеконімічний аналіз щодо фармакотерапії пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, що перебували у певному функціональному класі, свідчить, що для пацієнтів із функціональним класом II та III антагоністи рецепторів ендотеліну або комбінація їх із простагландінами була найменш витратною стратегією лікування і давала найбільші середні показники QALY.

Водночас, одержані результати дослідження є основою розроблення диференційного фінансування терапії легеневої артеріальної гіпертензії для пацієнтів із різними функціональними класами.

Слід зазначити, що виконане дослідження є першим в Україні та може бути основою для подальших досліджень, підсиленних додатковою інформацією та прямим вимірюванням впливу специфічного лікування на якість життя пацієнтів за допомогою спеціально розроблених українських запитників, які можна використовувати для оцінки приросту показника QALY під час лікування, що дасть краще уявлення щодо ефективності цих методів лікування.

I. S. Datsenko (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),

A. V. Kabachna (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>)

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*  
**PHARMACOECONOMIC JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF SPECIFIC THERAPY SCHEMES FOR THE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION**

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, pharmacoeconomic studies, quality of life indicators, cost-utility, QALY, multivariate analysis

**A B S T R A C T**

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and debilitating disease that causes the blood vessels in the lungs to thicken and narrow, forcing the heart to pump blood through the lungs at high pressure.

In recent years, a significant number of therapies have become available for the treatment of PAH. Pharmacoeconomic justification of the choice of specific pharmacotherapy requires weighing the effectiveness and cost of treatment of this disease and is extremely relevant.

Given the limited budget for health care, the choice of drugs (drugs) should be based not only on the comparative clinical effectiveness of treatment, but also on the comparative cost-effectiveness, which ensures the maximum effectiveness of providing pharmaceutical care to patients with PAH.

PAH is a life-threatening orphan disease with a poor prognosis, and in many cases a combination of specific drugs may be required regardless of their cost. Like patient survival, quality of life is the main factor in the pharmacoeconomic justification of the choice of specific drugs for the treatment of PAH.

The objective of the paper – pharmacoeconomic research of specific therapy for the treatment of PAH and determination of «cost–utility», «quality of life», «QALY» indicators in various approaches to pharmacotherapy of PAH.

The object of the study was the results of the analysis of pharmacotherapy schemes of patients with PAH in accordance with a certain functional class. Analytical, documentary, informational, graphic and mathematical research methods were used during the research.

Our pharmacoeconomic analysis of the pharmacotherapy of patients with PAH who were in a certain functional class (FC) showed that for patients with FC II and FC III PAH, endothelin receptor antagonists (APE) or the combination of APE with prostaglandins was the least expensive treatment strategy and gave the largest average QALYs.

At the same time, the obtained research results are the basis for the development of differential financing of PAH therapy for patients with different FCs.

It should be noted that the study conducted by us is the first in Ukraine and can be the basis for further studies, strengthened by additional information and direct measurement of the impact of specific treatment on the quality of life of patients with the help of specially developed Ukrainian questionnaires, which can be used to estimate the increase in the QALY indicator during treatment, which will give a better idea about the effectiveness of these treatment methods.

*Електронна адреса для листування з авторами: 2840870@gmail.com*  
(Даценко І. С.)