



Экономическое бремя легочной артериальной гипертензии. Систематический обзор

Закиев В. Д.¹, Мартынюк Т. В.^{2,3}, Котовская Ю. В.¹

Цель. Систематический обзор исследований, посвященных оценке стоимости легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).

Материал и методы. Был произведен систематический поиск исследований, посвященных оценке стоимости ЛАГ, опубликованных до 30 ноября 2023г. Поиск осуществлялся в базе данных PubMed/MEDLINE, EMBASE для англоязычных публикаций и в базе данных РИНЦ для исследований на русском языке по заранее определенным критериям включения и исключения.

Результаты. В систематический обзор было включено 13 исследований. Средние прямые затраты на одного пациента с ЛАГ после верификации диагноза в месяц варьировали от 2023 до 9915 USD, медиана от 1141,5 до 8144 USD. Непрямые затраты оценивались только в 3 исследованиях: в Испании и США средние непрямые затраты составили 214 и 1226 USD на одного пациента в месяц, соответственно, в России медиана — 65 USD. Средние прямые затраты на одного пациента с ЛАГ до верификации диагноза в месяц составляли от 1017 до 9723 USD. Непрямые затраты до верификации диагноза оценивались только в 1 исследовании (медиана составила 102 USD на одного пациента в месяц). После верификации диагноза ЛАГ в целом наблюдалось увеличение затрат на терапию при снижении других прямых затрат.

Заключение. ЛАГ наносит обществу и системе здравоохранения большой социально-экономический ущерб. Снижение затрат, не связанных с лекарственной терапией, после верификации ЛАГ, может говорить не только о клинической эффективности ЛАГ-специфической терапии, но и ее потенциальной экономической эффективности при снижении ее стоимости.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, стоимость заболевания, прямые затраты, непрямые затраты, систематический обзор.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России — ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва; ²ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Закиев В. Д.* — м.н.с. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-4027-3727, Мартынюк Т. В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова; профессор кафедры кардиологии факультета ДПО, ORCID: 0000-0002-9022-8097, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-1628-5093.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zakiev739@gmail.com

КСГ — клиничко-статистическая группа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, USD — доллары США.

Рукопись получена 04.04.2024

Рецензия получена 24.04.2024

Принята к публикации 18.07.2024



Для цитирования: Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Котовская Ю. В. Экономическое бремя легочной артериальной гипертензии. Систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3S):5890. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5890. EDN ISIDTO

Economic burden of pulmonary hypertension. Systematic review

Zakiev V. D.¹, Martynyuk T. V.^{2,3}, Kotovskaya Yu. V.¹

Aim. A systematic review of studies on pulmonary hypertension (PH) cost estimates.

Material and methods. A systematic literature search was performed for studies assessing the cost of PH published up to November 30, 2023. The search was carried out in the PubMed/MEDLINE, EMBASE databases for publications in English and in the RSCI database for articles in Russian according to inclusion and exclusion criteria.

Results. The systematic review included 13 studies. The mean direct costs per patient with PH after verification of the diagnosis per month ranged from 2023 to 9915 USD, while the median from 1141.5 to 8144 USD. Indirect costs were assessed in only 3 following studies: in Spain and USA, the mean indirect costs were 214 and 1226 USD per patient per month, respectively, while in Russia the median was 65 USD. The mean direct costs per patient with PH per month before diagnosis verification ranged from 1017 to 9723 USD. Indirect costs before diagnosis verification were assessed in only 1 study (median \$102 per patient per month). After PH verification, in general, there was an increase in treatment costs with a decrease in other direct costs.

Conclusion. PH causes great socio-economic damage to society and healthcare system. A decrease in non-drug therapy costs after PH verification may indicate not only the clinical effectiveness of PH-specific therapy, but also its potential cost-effectiveness with reduced costs.

Keywords: pulmonary hypertension, cost of disease, direct costs, indirect costs, systematic review.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Moscow; ²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Zakiev V. D.* ORCID: 0000-0003-4027-3727, Martynyuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093.

*Corresponding author: zakiev739@gmail.com

Received: 04.04.2024 **Revision Received:** 24.04.2024 **Accepted:** 18.07.2024

For citation: Zakiev V. D., Martynyuk T. V., Kotovskaya Yu. V. Economic burden of pulmonary hypertension. Systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3S):5890. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5890. EDN ISIDTO

Ключевые моменты

- После верификации диагноза отмечается существенное увеличение затрат на лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), при этом основным драйвером затрат являются затраты на ЛАГ-специфическую терапию.
- Однако после верификации ЛАГ в ряде исследований наблюдалось снижение затрат, не связанных с лекарственной терапией.

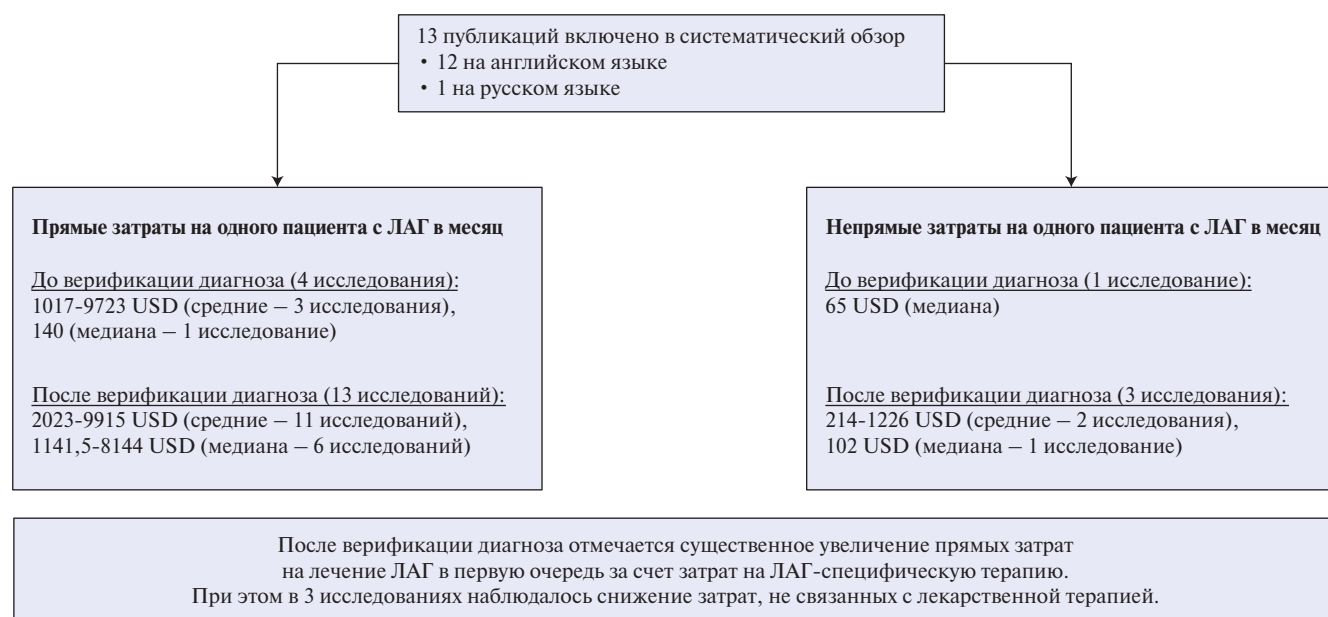
Key messages

- After diagnosis verification, there is a significant increase in the PH costs, with the main cost driver of PH-specific therapy.
- However, after verification of PH, a number of studies observed a decrease in costs not associated with therapy.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это группа патологических состояний, характеризующихся повышением давления в легочной артерии и ее ветвях, обусловленным ремоделированием легочной артерии и ее ветвей, приводящих к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1-4]. Помимо идиопатической и наследственной формы, ЛАГ также может быть ассоциирована с различными состояниями, такими как прием некоторых лекарств и/или токсинов, системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, ВИЧ-инфекцией [1, 3, 4]. Катетеризация правых отделов сердца является золотым стандартом диагностики различных форм легочной гипертензии, в т.ч. и ЛАГ [5, 6]. Согласно актуальным Европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии, диагностическими критериями ЛАГ являются повышение среднего давле-

ния в легочной артерии >20 мм рт.ст. и легочного сосудистого сопротивления >2 ЕД Вуда при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт.ст. [1]. ЛАГ — это редкое заболевание, заболеваемость которого, по данным метаанализа, составляет от 1,5 до 32 случаев на 1 млн человек, а распространенность — от 12,4 до 268 случаев на 1 млн человек [7].

Для лечения ЛАГ используется дорогостоящая патогенетическая терапия, к которой относятся ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан, амбризентан), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), аналоги простаглицина (трепростинил, илопрост, эпропростенол), селективные агонисты простаглицлиновых рецепторов (селексипаг) [1, 3, 4, 8]. Антагонисты кальция могут назначаться пациентам с положительной вазореактивной пробой [1, 4], которая, однако, встречается только у 10-15% пациентов с идиопатической легочной гипертензией [9]. В качестве поддерживающей терапии могут использоваться диуретики, анти-



агреганты и антикоагулянты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, и другие лекарственные средства [1, 4]. Кроме этого, доступно хирургическое лечение ЛАГ — трансплантация комплекса сердце-легкие, септостомия [1, 3, 4]. Однако все эти методы лечения ЛАГ обладают различной степенью доступности, многие пациенты сталкиваются с отменой и/или снижением дозы или временным обрывом ЛАГ-специфической терапии из-за финансовых проблем и трудностями с лекарственным обеспечением [10]. Кроме этого, у многих пациентов с ЛАГ отмечается значительная временная задержка от появления первых симптомов до верификации диагноза [11-13].

В настоящее время во многих странах мира возникло понимание, что для обеспечения максимально эффективной помощи требуется планирование объемов финансирования и рациональное использование средств [14]. Исследования бремени болезни или анализ стоимости заболевания (cost of illness — COI) могут выступать инструментом для выделения приоритетных направлений в развитии и повышении качества оказания медицинской помощи. Они позволяют рассчитать не только экономические исходы, но и оценить социальные последствия заболевания (заболеваемость, распространенность заболевания, уровень инвалидности, нетрудоспособность и т.д.). В исследованиях стоимости заболевания обычно оценивают прямые затраты (затраты системы здравоохранения на оказание медицинской помощи: амбулаторное и стационарное лечение, лекарственную терапию, расходные материалы, реабилитацию и т.д.), прямые немедицинские затраты (затраты, возникшие вследствие заболевания, но не связанные с процессом оказания медицинской помощи, например, выплаты по причине временной нетрудоспособности, выплаты по инвалидности и пр.) и не прямые (потери валового внутреннего продукта, обусловленные снижением производительности труда вследствие временной и стойкой нетрудоспособности и преждевременной смерти) [15].

Таким образом, оценка стоимости ЛАГ является актуальной проблемой для организаторов здравоохранения и позволяет планировать использование ресурсов здравоохранения у пациентов с данным заболеванием. В статье представлен систематический обзор исследований, посвященных оценке стоимости ЛАГ.

Методология исследования

Мы произвели систематический поиск исследований, посвященных оценке стоимости ЛАГ, опубликованных до 30 ноября 2023г. Поиск осуществлялся в базе данных PubMed/MEDLINE, EMBASE для англоязычных публикаций и в базе данных РИНЦ для исследований на русском языке. Были использованы следующие поисковые запросы: "легочная

артериальная гипертензия", "легочная гипертензия" в сочетании с "затраты", "прямые затраты", "непрямые затраты", "экономическое бремя", "стоимость болезни", "затраты на здравоохранение". Запросы были адаптированы для поиска соответствующих исследований в каждой из приведенных выше баз данных. Дополнительно был применен фильтр: "возраст больше 18 лет". Результаты поиска были просмотрены и оценены двумя исследователями независимо друг от друга.

Исследования включались в обзор, если соответствовали заранее определенным критериям включения:

- 1) исследования, изучавшие экономическое бремя (стоимость) ЛАГ (группа I согласно клинической классификации легочной гипертензии), включая прямые и непрямые затраты или только одни из них,
- 2) в исследованиях изучались пациенты с различными формами ЛАГ (обобщенно) у взрослых пациентов (старше 18 лет),
- 3) в исследованиях учитывается стоимость ЛАГ-специфической терапии,
- 4) исследования на английском или русском языках.

Исследования исключались, если:

- 1) изучали легочную гипертензию другой этиологии (группа II-V согласно клинической классификации легочной гипертензии),
- 2) оценивали только одну форму ЛАГ,
- 3) не представлены отдельно результаты по стоимости терапии и отсутствие данных об использовании ЛАГ-специфической терапии,
- 4) оценивали эффективность конкретных лекарственных препаратов и методов лечения (исследования затраты-эффективности, влияния на бюджет, минимизации затрат и т.д.),
- 5) оценивали только один тип затрат (только затраты на терапию, только затраты на госпитализации и т.д.),
- 6) изучали ЛАГ у пациентов младше 18 лет,
- 7) были опубликованы только в виде тезисов конференций.

Извлеченные данные каждого исследования заносились в специальную форму, которая включала в себя название исследования, авторов, год публикации, страну, период исследования, дизайн исследования, источники данных, количество пациентов с ЛАГ, применяемую ЛАГ-специфическую терапию, основные результаты. Результаты исследований представлены как средние (медиана) на одного пациента в месяц в долларах США (USD), если не обговаривается иное. Если в публикациях данные о затратах были представлены в другой валюте, то они конвертировались в USD на основании средневзвешенного курса за 2022г. Учитывались только затраты, связанные с ЛАГ.

Результаты

Идентификация исследований

Исходно было выявлено 105 потенциальных публикаций, из которых 98 источников на английском и 7 на русском языках. После скрининга названий статей и абстрактов для дальнейшей оценки осталось 20 публикаций на английском и 1 на русском языках. После подробного анализа публикаций 8 статей были исключены, т.к. не соответствовали критериям включения и исключения. В конечном счете, 13 исследований (12 на английском и 1 на русском языках) были включены в систематический обзор (рис. 1).

Характеристика исследований

В систематический обзор были включены исследования, проведенные в различных странах: Россия, США, Испания, Канада, Германия (табл. 1). Большая часть исследований (n=10) представляли собой ретроспективный анализ административных баз данных, 2 исследования являлись комбинированными ретро-проспективными исследованиями, 1 исследование было моделированием, при этом исследования отличались по способу идентификации больных с ЛАГ, продолжительности наблюдения, доступной на период исследования терапии и анализируемым затратам. В 10 исследованиях анализировались только прямые затраты, в 4 исследованиях также анализировались затраты до верификации диагноза ЛАГ. Размер выборки в исследованиях варьирует от 33 до 3908 пациентов с ЛАГ. Большинство исследований предоставили достаточный объем данных о характеристиках пациентов, таких как сопутствующие заболевания, тип страхования, регион или тяжесть заболевания.

Стоимость ЛАГ

Прямые затраты. Средние прямые затраты на одного пациента с ЛАГ после верификации диагноза в месяц варьировали от 2023 до 9915 USD, медиана (для исследований, где данные представлены в виде медианы) от 1141,5 до 8144 USD. Средние затраты на лекарственную терапию составляли 309-4590 USD (медиана 1043-4053 USD) на 1 пациента в месяц, на госпитализации 134-6175 USD (медиана 46-1820 USD) на 1 пациента в месяц, амбулаторную помощь 23,5-1632 USD (медиана 4-551 USD) на 1 пациента в месяц. В большинстве исследований основным драйвером прямых затрат являлась ЛАГ-специфическая терапия, причем со временем отмечалась тенденция к увеличению затрат на терапию [16, 20-28]. Однако в нескольких работах основным драйвером прямых затрат являлись госпитализации [17-19].

Средние прямые затраты на 1 пациента с ЛАГ до верификации диагноза в месяц составляли от 1017 до 9723 USD, в 1 исследовании данные были представлены в виде медианы (140 USD) [28]. Период наблюдения до верификации диагноза варьировал

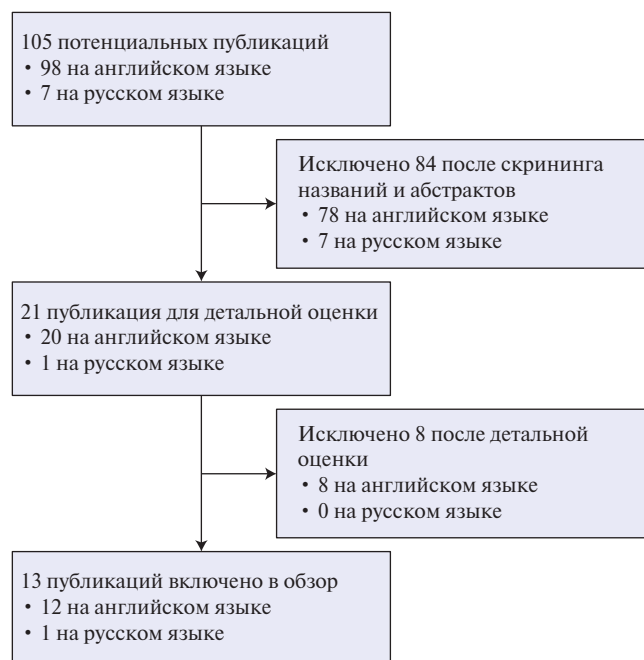


Рис. 1. Блок-схема поиска литературы.

от 6 до 12 мес. До верификации диагноза основным драйвером прямых затрат были госпитализации, средние затраты на которые были 355-6798 USD на 1 пациента в месяц. Средние затраты на терапию составили 45-537 USD на 1 пациента в месяц, амбулаторную помощь 961-1732 USD на 1 пациента в месяц, однако только в 2 исследованиях были представлены затраты на амбулаторную помощь до верификации диагноза [19, 22].

Во всех исследованиях [19, 22, 25, 28], где рассматривались прямые затраты как до верификации ЛАГ, так и после нее, кроме исследования Sikirica M, et al. [22], отмечалось существенное увеличение прямых затрат после верификации диагноза, что было связано с увеличением затрат на ЛАГ-специфическую терапию. В работе Sikirica M, et al. [22], наблюдалось снижение всех прямых затрат после верификации диагноза на 16%, несмотря на 6-кратное увеличение затрат на терапию. В то же время отмечалось 5-кратное снижение затрат на госпитализации, а также снижение других прямых затрат, не связанных с терапией, что привело к уменьшению общих прямых затрат после верификации диагноза. В 2 других исследованиях [25, 28] такого существенного снижения затрат на госпитализации не наблюдалось, хотя отмечалось уменьшение всех прямых затрат, не связанных с лекарственной терапией. Кроме этого, отмечалось уменьшение и не прямых затрат после верификации ЛАГ [28]. С другой стороны, в исследовании Said Q, et al. было выявлено увеличение всех видов прямых затрат после верификации диагноза [19].

Таблица 1

Характеристика и результаты исследований, включенных в систематический обзор

Статья, год публикации	Страна	Период исследования	Дизайн исследования, источники данных, продолжительность наблюдения, количество пациентов с ЛАГ	Применяемая ЛАГ-специфическая терапия	Затраты, ассоциированные с ЛАГ*
Wilkens, et al., 2010 [16]	Германия	2004-2006	<u>Дизайн исследования:</u> Проспективное и ретроспективное когортное исследование стоимости болезни. <u>Источники информации:</u> Медицинская документация, опросники врача и пациента. <u>Количество пациентов:</u> n=156, из которых 7% пациентов с впервые выявленной ЛАГ (принимали участие только в проспективной части). <u>Продолжительность наблюдения:</u> Ретроспективно в течение 12 мес., проспективно — 3 мес.	АПЭ; Ингибиторы ФДЭ-5; Аналоги простациклина (ингаляционные); Аналоги простациклина (для перорального применения). На момент последнего визита комбинированная терапия у 43% пациентов.	Прямые медицинские затраты: 4165 (3915) USD — Лекарственная терапия: 4008 (3803) USD — Амбулаторная помощь: 23,5 (23) USD — Госпитализации: 134 (208) USD
Angalakuditi, et al., 2010 [17]	США	2006-2008	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. Включали пациентов, которые принимали бозентан или силденафил в качестве стартовой терапии. <u>Количество пациентов:</u> n=706, из которых 251 принимали бозентан, 455 — силденафил в качестве стартовой терапии. <u>Продолжительность наблюдения:</u> Минимум 6 мес. с первого использования ЛАГ-специфической терапии (бозентан или силденафил) и до декабря 2008г.	Бозентан или силденафил, к которым при необходимости добавлялись аналоги простациклина и блокаторы кальциевых каналов. В конечном счете, комбинированная терапия у 18,1% пациентов.	Прямые медицинские затраты: 4236 (2110) USD — Лекарственная терапия: 1710 (879) USD — Амбулаторная помощь: 214 (53) USD — Госпитализации: 2526 (224) USD — Другие: 342 (0) USD
Kirson, et al., 2011 [18]	США	2002-2007	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. <u>Количество пациентов:</u> n=471. <u>Продолжительность наблюдения:</u> С момента включения и до достижения пациентов возраста 65 лет или до декабря 2007г.	АПЭ; Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил); Аналоги простациклина; Блокаторы кальциевых каналов. Данные по комбинированной терапии не представлены.	Прямые медицинские затраты: 2023 USD — Лекарственная терапия: 309 USD — Амбулаторная помощь: 774 USD — Госпитализации: 905 USD — Другие: 35 USD
Said, et al., 2012 [19]	США	2004-2009	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. <u>Количество пациентов:</u> n=1647. <u>Продолжительность наблюдения:</u> По крайней мере 12 мес. до верификации диагноза и по крайней мере 12 мес. после.	АПЭ; Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил); Аналоги простациклина; Блокаторы кальциевых каналов. Данные по комбинированной терапии не представлены.	<u>До верификации диагноза:</u> Прямые медицинские затраты: 2064 USD — Лекарственная терапия: 390 USD — Амбулаторная помощь: 961 USD — Госпитализации: 713 USD — Другие: 28 USD <u>После верификации диагноза:</u> Прямые медицинские затраты: 4021 USD — Лекарственная терапия: 648 USD — Амбулаторная помощь: 1632 USD — Госпитализации: 1741 USD — Другие: 55 USD

Таблица 1. Продолжение

Статья, год публикации	Страна	Период исследования	Дизайн исследования, источники данных, продолжительность наблюдения, количество пациентов с ЛАГ	Применяемая ЛАГ-специфическая терапия	Затраты, ассоциированные с ЛАГ*
Copher, et al., 2012 [20]	США	2004-2008	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. <u>Количество пациентов:</u> n=521. <u>Продолжительность наблюдения:</u> По крайней мере 6 мес. после верификации диагноза.	Амбризентан; Бозентан; Илопрост для ингаляционного применения; Трепростинил для п/к и в/в применения; Эпопростенол для в/в применения; Силденафил; Комбинированная терапия исходно у 6% пациентов.	Прямые медицинские затраты: 6617 (3638) USD — Лекарственная терапия: 2333 (1408) USD — Амбулаторная помощь: 294 (68) USD — Госпитализации: 3175 (151) USD — Визиты к врачу первичной практики: 72 (36) USD — Другие: 734 (4) USD
Berger, et al., 2012 [21]	США	2005-2008	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. Включали пациентов, которые принимали силденафил (при этом до начала использования силденафила могли использоваться другие ЛАГ-специфические препараты). <u>Количество пациентов:</u> n=567. <u>Продолжительность наблюдения:</u> 6 мес. после начала использования силденафила.	Силденафил; АРЭ; Аналоги простагличина; Блокаторы кальциевых каналов. Данные по комбинированной терапии не представлены.	<u>До начала использования силденафила (могли использоваться другие ЛАГ-специфические препараты):</u> Прямые медицинские затраты: 6207 USD — Лекарственная терапия: 1642 USD — Амбулаторная помощь: 1445 USD — Госпитализации: 2290,5 USD — Другие: 830 USD <u>После начала использования силденафила (могли использоваться другие ЛАГ-специфические препараты):</u> Прямые медицинские затраты: 6950 USD — Лекарственная терапия: 2828,5 USD — Амбулаторная помощь: 1289 USD — Госпитализации: 1934 USD — Другие: 898,5 USD
Sikirica, et al., 2014 [22]	США	2004-2010	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. <u>Количество пациентов:</u> n=504. <u>Продолжительность наблюдения:</u> В течение 6 мес. до постановки диагноза и 12 мес. в период наблюдения.	Бозентан; Амбризентан; Тадалафил; Силденафил; Илопрост; Трепростинил; Эпопростенол. Данные по комбинированной терапии не представлены.	<u>До верификации диагноза:</u> Прямые медицинские затраты: 9723 USD — Лекарственная терапия: 537 USD — Амбулаторная помощь: 1732 USD — Госпитализации: 6798 USD — Другие: 656,5 USD <u>После верификации диагноза:</u> Прямые медицинские затраты: 8187 USD — Лекарственная терапия: 3209,5 USD — Амбулаторная помощь: 1508 USD — Госпитализации: 1243 USD — Другие: 1233 USD
Vaid, et al., 2016 [23]	Канада	2010-2011	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. <u>Количество пациентов:</u> n=326. <u>Продолжительность наблюдения:</u> В течение 12 мес.	Бозентан; Амбризентан; Тадалафил; Силденафил; Илопрост; Трепростинил; Комбинированная терапия у 22,9% пациентов.	<u>Когорта умерших пациентов в период наблюдения:</u> Данные представлены в виде медианы на одного пациента в месяц. Прямые медицинские затраты, кроме терапии: 2021 USD — Амбулаторная помощь: 551 USD — Госпитализации: 1820 USD — Другие: 213 USD <u>Когорта выживших в период наблюдения:</u> Данные представлены в виде медианы на одного пациента в месяц. Прямые медицинские затраты, кроме терапии: 264 USD — Амбулаторная помощь: 160 USD — Госпитализации: 405 USD — Другие: 62 USD <u>Затраты на терапию во всех когортах:</u> Данные представлены в виде средних затрат на одного пациента в месяц: — Монотерапия: 2801 USD — Комбинированная терапия: 4569 USD

Таблица 1. Продолжение

Статья, год публикации	Страна	Период исследования	Дизайн исследования, источники данных, продолжительность наблюдения, количество пациентов с ЛАГ	Применяемая ЛАГ-специфическая терапия	Затраты, ассоциированные с ЛАГ*
Dufour, et al., 2017 [24]	США	2009-2014	<u>Дизайн исследования:</u> ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. <u>Количество пациентов:</u> n=476. <u>Продолжительность наблюдения:</u> Не менее 6 мес. для выживших пациентов.	АРЭ; Ингибиторы ФДЭ-5; Аналоги простациклина; 26,7% пациентов перешли на второй ЛАГ-специфический препарат.	Прямые медицинские затраты: 9560 (8144) USD — Лекарственная терапия: 4590 (4053) USD — Прямые медицинские затраты, за исключением терапии: 4970 (1712) USD
Burger, et al., 2018 [25]	США	2010-2014	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. <u>Количество пациентов:</u> n=3908. <u>Продолжительность наблюдения:</u> В течение 6 мес. до верификации диагноза и 6 мес. после.	АРЭ; Ингибиторы ФДЭ-5; Стимуляторы рГЦ; Аналоги простациклина; Комбинированная терапия исходно у 4,9% пациентов. Постепенное добавление второго препарата у 4,7%.	<u>До верификации диагноза:</u> Прямые медицинские затраты: 1017 USD — Лекарственная терапия: 45 USD — Госпитализации: 355 USD — Прямые медицинские затраты, за исключением терапии: 972 USD <u>После верификации диагноза:</u> Прямые медицинские затраты: 3524 USD — Лекарственная терапия: 2784 USD — Госпитализации: 219 USD — Прямые медицинские затраты, за исключением терапии: 739,5 USD
Zozaya, et al., 2022 [26]	Испания	2020	<u>Дизайн исследования:</u> Моделирование. <u>Источники информации:</u> Эпидемиологические данные и данные по использованию ресурсов здравоохранения из литературных источников. <u>Количество пациентов:</u> NA <u>Продолжительность наблюдения:</u> Затраты рассчитывались за 1 год.	Силденафил; Тадалафил; Риоцигуат; АРЭ; Селексипаг; Аналоги простациклина. Данные по комбинированной терапии не представлены.	<u>Среди пациентов с вновь диагностированной ЛАГ:</u> Прямые медицинские затраты: 2959 USD — Лекарственная терапия: 2313 USD — Амбулаторная помощь: 59 USD — Госпитализации: 294 USD — Другие: 294 USD Прямые немедицинские затраты: 525 USD Непрямые затраты: 214 USD <u>Среди пациентов с ранее диагностированной ЛАГ:</u> Прямые медицинские затраты: 5423 USD — Лекарственная терапия: 4332 USD — Амбулаторная помощь: 117 USD — Госпитализации: 588 USD — Трансплантация: 146 USD — Другие: 238 USD Прямые немедицинские затраты: 525 USD Непрямые затраты: 214 USD
Ogbomo, et al., 2022 [27]	США	2015-2018	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Административная база данных. <u>Количество пациентов:</u> n=1293, среди которых 455 пациентов с вновь диагностированной ЛАГ. <u>Продолжительность наблюдения:</u> Средняя продолжительность наблюдения составила 587 дней для всех пациентов и 499 дней для пациентов с вновь диагностированной ЛАГ.	АРЭ; Ингибиторы ФДЭ-5; Стимуляторы рГЦ; Аналоги простациклина; Селексипаг. Данные по комбинированной терапии не представлены.	<u>Среди всех пациентов:</u> Прямые медицинские затраты: 9915 USD — Лекарственная терапия: 4390 USD — Амбулаторная помощь: 163 USD — Госпитализации: 4623 USD — Другие: 90 USD Непрямые затраты: 1226 USD <u>Среди пациентов с вновь диагностированной ЛАГ:</u> Прямые медицинские затраты: 9353 USD — Лекарственная терапия: 2621 USD — Амбулаторная помощь: 193 USD — Госпитализации: 6175 USD — Другие: 107 USD Непрямые затраты: 1706 USD

Таблица 1. Продолжение

Статья, год публикации	Страна	Период исследования	Дизайн исследования, источники данных, продолжительность наблюдения, количество пациентов с ЛАГ	Применяемая ЛАГ-специфическая терапия	Затраты, ассоциированные с ЛАГ*
Закиев и др., 2023 [28]	Россия	2022	<u>Дизайн исследования:</u> Ретроспективное и проспективное когортное исследование. <u>Источники информации:</u> Опрос пациентов и данные медицинской документации. <u>Количество пациентов:</u> n=33 с вновь диагностированной ЛАГ. <u>Продолжительность наблюдения:</u> В течение 12 мес. до верификации диагноза и в течение 12 мес. после.	Не представлено.	<u>До верификации диагноза:</u> Данные представлены в виде медианы на одного пациента в месяц. Прямые медицинские затраты: 140 USD — ЛАГ-специфическая терапия: 0 USD — Другая лекарственная терапия: 1 USD — Амбулаторная помощь: 12 USD — Госпитализации: 97 USD Прямые немедицинские затраты: 3 USD Непрямые затраты: 102 USD <u>После верификации диагноза:</u> Данные представлены в виде медианы на одного пациента в месяц. Прямые медицинские затраты: 1141,5 USD — ЛАГ-специфическая терапия: 1043 USD — Другая лекарственная терапия: 7 USD — Амбулаторная помощь: 4 USD — Госпитализации: 46 USD — Прямые затраты, без учета затрат на ЛАГ-специфическую терапию: 75 USD Прямые немедицинские затраты: 94 USD Непрямые медицинские затраты: 65 USD

Примечание: * — представлены как средние (медиана) на 1 пациента в месяц в долларах США (USD), если не оговаривается иное.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза.

В США [17-22, 24, 25, 27], Германии [16], Канаде [23] и Испании [26] не отмечается существенных различий по затратам, в то время как в России [28] все типы затрат были существенно ниже, чем в других странах, как до верификации диагноза, так и после нее.

Непрямые затраты. Непрямые затраты оценивались только в 3 исследованиях: в Испании и США средние непрямые затраты составили 214 и 1226 USD на 1 пациента в месяц, соответственно [26, 27], в России медиана — 65 USD [28]. Непрямые затраты до верификации диагноза оценивались только в 1 исследовании (медиана непрямых затрат составила 102 USD на 1 пациента в месяц) [28].

Обсуждение

ЛАГ наносит большой социально-экономический ущерб обществу и системе здравоохранения в различных странах мира, однако имеющихся данных о непрямых затратах недостаточно. Основным драйвером прямых затрат являются затраты на ЛАГ-специфическую терапию, а также госпитализации. Расхождения в прямых затратах в различных исследованиях обусловлены различиями в дизайне исследований, используемой специфической терапии и долей пациентов с комбинированной терапией на момент проведения исследования. Из-за различий в активных фармацевтических ингредиентах, путях

введения, суточных дозах и ценах на каждое лекарство затраты на лекарственную терапию могут значительно различаться у пациентов, получающих разные режимы лечения, при этом они значительно выше при использовании комбинированной специфической терапии [17, 20]. Кроме этого, наблюдается тенденция к увеличению прямых затрат и затрат на терапию со временем, что обусловлено появлением новых лекарственных средств, стоимость которых выше, а также накоплением данных о большей эффективности комбинированной терапии, в т.ч. в качестве стартовой [29-31], что получило отражение в клинических рекомендациях: если в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии, опубликованных в 2015г, допускалась постепенная эскалация ЛАГ-специфической терапии, начиная с монотерапии [32], то в последних рекомендациях от 2022г использование комбинированной стартовой терапии выходит на первое место [1].

Данные об изменении затрат после верификации диагноза противоречивы: в большинстве работ отмечалось уменьшение прямых затрат, за исключением затрат на терапию [22, 25, 28], в то время как в более ранней работе отмечалось увеличение всех затрат [19]. Одной из возможных причин различий могут быть различия в используемой ЛАГ-специфической терапии и ее влиянии на частоту госпитализаций, за

счет которых в первую очередь отмечалось уменьшение нефармакологических затрат после верификации диагноза. Эффективность ЛАГ-специфической терапии в отношении риска госпитализаций была продемонстрирована в различных рандомизированных клинических исследованиях. Например, в исследовании SERAPHIN мацитентан по сравнению с плацебо уменьшал риск госпитализаций, связанных с ЛАГ, и их продолжительность на 51,6% ($p < 0,0001$) и 52,3% ($p = 0,0003$), соответственно [33]. Положительный эффект силденафила на продолжительность госпитализаций был показан у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани [34]. В исследовании GRIPHON у пациентов, принимавших селексиап, отмечалось снижение первичной и вторичных комбинированных конечных точек, которые включали госпитализации из-за ухудшения течения ЛАГ [35]. В исследовании AMBITION стартовая комбинированная терапия была ассоциирована со снижением риска госпитализаций из-за ЛАГ на 63% при сравнении с монотерапией (отношение рисков = 0,372, 95% доверительный интервал: 0,217–0,639, $p = 0,0002$) [31].

В России все типы затрат существенно ниже, чем в других странах, что может быть обусловлено не только различным дизайном исследований, но и особенностями системы здравоохранения, оплаты и стоимостью госпитализаций [36]. В частности, в настоящее время в России не сформированы отдельные клиничко-статистические группы (КСГ) для ЛАГ¹, врачи вынуждены использовать КСГ для других нозологий (обычно для застойной сердечной недостаточности), из-за чего занижается стоимость каждой госпитализации с ЛАГ, при этом очевидно, что затраты на лечение и диагностику ЛАГ существенно отличается от других нозологий [15]. Несмотря на это, в России сохраняется тот же тренд на увеличение общих прямых затрат после верификации диагноза при уменьшении прямых затрат, не связанных с ЛАГ-специфической терапией [28]. Необходимы дальнейшие исследования стоимости ЛАГ в России с большей выборкой пациентов и использованием более точной методологии оценки затрат на госпитализации.

Наблюдаемое после верификации ЛАГ в 3 исследованиях [22, 25, 28] снижение затрат, не связанных с лекарственной терапией, может говорить о потенциальной экономической эффективности ЛАГ-специфической терапии в реальной клинической практике при снижении ее стоимости.

Стоит отметить, что стоимость заболевания, в первую очередь терапии, является одним из важнейших факторов, влияющих на клинические результаты. В литературе существует понятие "неприверженности из-за стоимости", которое определяется как низкая приверженность к лечению, возникающая вследствие отсутствия возможности у пациента заплатить за назначенное лечение или получить его по льготному обеспечению. Типичными сценариями неприверженности из-за стоимости является уменьшение дозы или полное прекращение приема препарата из-за задержек в его получении [37]. По данным литературы, в России более половины пациентов с ЛАГ сталкиваются с данной проблемой из-за финансовых соображений или трудностей с лекарственным обеспечением [10]. Однако в отличие от других причин неприверженность из-за стоимости представляет собой особый путь, в котором финансовые инвестиции в лекарственное обеспечение могут привести к прямому улучшению доступа к лекарствам и улучшению результатов лечения пациентов [38, 39].

Заключение

ЛАГ наносит обществу и системе здравоохранения в различных странах мира большой социально-экономический ущерб, который в первую очередь обусловлен затратами на лекарственную терапию и госпитализации. Наблюдаемое в некоторых исследованиях снижение затрат, не связанных с лекарственной терапией после верификации ЛАГ, может говорить не только о клинической эффективности ЛАГ-специфической терапии, но и ее потенциальной экономической эффективности в реальной клинической практике при снижении ее стоимости. Необходимы дальнейшие исследования для изучения данного вопроса, а также исследования, оценивающие непрямые затраты ЛАГ, в т.ч. и до верификации диагноза. В России также необходима разработка КСГ для данной нозологии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022.
- Andre P, Joshi SR, Briscoe SD, et al. Therapeutic Approaches for Treating Pulmonary Arterial Hypertension by Correcting Imbalanced TGF- β Superfamily Signaling. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:814222. doi:10.3389/fmed.2021.814222.
- McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1976–97. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.540.
- Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78–122. (In Russ.) Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Шмалец А. А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). Евразийский

- Кардиологический Журнал. 2020;(1):78-122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
5. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, et al. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues. *Heart Fail Clin*. 2018; 14(3):467-77. doi:10.1016/j.hfc.2018.03.011.
 6. Gonzalez-Hermosillo LM, Cueto-Robledo G, Roldan-Valadez E, et al. Right Heart Catheterization (RHC): A Comprehensive Review of Provocation Tests and Hepatic Hemodynamics in Patients With Pulmonary Hypertension (PH). *Curr Probl Cardiol*. 2022; 47(12):101351. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101351.
 7. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1):2045894020977300. doi:10.1177/2045894020977300.
 8. Spaczynska M, Rocha SF, Oliver E. Pharmacology of Pulmonary Arterial Hypertension: An Overview of Current and Emerging Therapies. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020; 3(4):598-612. doi:10.1021/acspsci.0c00048.
 9. Halliday SJ, Hemnes AR, Robbins IM, et al. Prognostic value of acute vasodilator response in pulmonary arterial hypertension: beyond the "classic" responders. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(3):312-8. doi:10.1016/j.healun.2014.10.003.
 10. Zakiev VD, Martynyuk TV, Kotovskaya YV, et al. Features of treatment, hospitalization and working ability of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension before and after diagnosis verification. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(3):258-71. (In Russ.) Закиев В.Д., Мартынюк Т.В., Котовская Ю.В. и др. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(3):258-71. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404.
 11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC.
 12. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ*. 2013;3(1):89-94. doi:10.4103/2045-8932.109919.
 13. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*. 2011;140(1):19-26. doi:10.1378/chest.10-1166.
 14. Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DY. Basic concepts in medical technology assessment. Moscow: OKI Publishing House, 2013. p.42 (In Russ.) Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий. Москва: Издательство ОКИ, 2013. с. 42.
 15. Zakiev VD, Gvozdeva AD, Martynyuk TV. Socio-economic burden of pulmonary hypertension: relevance of assessment in Russia and the world. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):125-31. (In Russ.) Закиев В.Д., Гвоздева А.Д., Мартынюк Т.В. Социально-экономическое бремя легочной гипертензии: актуальность оценки в России и мире. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):125-31. doi:10.26442/00403660.2020.03.000591.
 16. Wilkens H, Grimminger F, Hoeper M, et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med*. 2010;104(6):902-10. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.002.
 17. Angalakuditi M, Edgell E, Beardsworth A, et al. Treatment patterns and resource utilization and costs among patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. *J Med Econ*. 2010;13(3):393-402. doi:10.3111/13696998.2010.496694.
 18. Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova JL, et al. Excess costs associated with patients with pulmonary arterial hypertension in a US privately insured population. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011;9(5):293-303. doi:10.2165/11592430-000000000-00000.
 19. Said Q, Martin BC, Joish VN, et al. The cost to managed care of managing pulmonary hypertension. *J Med Econ*. 2012;15(3):500-8. doi:10.3111/13696998.2012.665109.
 20. Copher R, Cerulli A, Watkins A, Laura Monsalvo M. Treatment patterns and healthcare system burden of managed care patients with suspected pulmonary arterial hypertension in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(5):947-55. doi:10.3111/13696998.2012.690801.
 21. Berger A, Edelsberg J, Teal S, et al. Changes in healthcare utilization and costs associated with sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:75. doi:10.1186/1471-2466-12-75.
 22. Sikirica M, Iorga SR, Bancroft T, Potash J. The economic burden of pulmonary arterial hypertension (PAH) in the US on payers and patients. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:676. doi:10.1186/s12913-014-0676-0.
 23. Vaid HM, Camacho X, Granton JT, et al. The Characteristics of Treated Pulmonary Arterial Hypertension Patients in Ontario. *Can Respir J*. 2016;2016:6279250. doi:10.1155/2016/6279250.
 24. Dufour R, Pruett J, Hu N, et al. Healthcare resource utilization and costs for patients with pulmonary arterial hypertension: real-world documentation of functional class. *J Med Econ*. 2017;20(11):1178-86. doi:10.1080/13696998.2017.1363049.
 25. Burger CD, Ozbay AB, Lazarus HM, et al. Treatment Patterns and Associated Health Care Costs Before and After Treatment Initiation Among Pulmonary Arterial Hypertension Patients in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):834-42. doi:10.18553/jmcp.2018.17391.
 26. Zozaya N, Abdalla F, Casado Moreno I, et al. The economic burden of pulmonary arterial hypertension in Spain. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):105. doi:10.1186/s12890-022-01906-2.
 27. Ogbomo A, Tsang Y, Mallampati R, Panjabi S. The direct and indirect health care costs associated with pulmonary arterial hypertension among commercially insured patients in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(6):608-16. doi:10.18553/jmcp.2022.28.6.608.
 28. Zakiev VD, Martynyuk TV, Vedernikov AA, et al. Socio-economic burden of newly diagnosed pulmonary arterial hypertension and early specific treatment initiation impact on the costs in real clinical practice in Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;(1):99-113. (In Russ.) Закиев В.Д., Мартынюк Т.В., Ведерников А.А. и др. Социально-экономическое бремя впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и влияние ранней инициации патогенетической терапии на затраты по данным реальной клинической практики в России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;(1):99-113. doi:10.17116/medtech20234501199.
 29. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834-44. doi:10.1056/NEJMoa1413687.
 30. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:894-901. doi:10.1016/S2213-2600(16)30307-1.
 31. Vachiéry JL, Galiè N, Barberá JA, et al.; AMBITION Study Group. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):194-202. doi:10.1016/j.healun.2018.11.006.
 32. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
 33. Channick RN, Delcroix H, Ghofrani HA, et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):1-8. doi:10.1016/j.jchf.2014.07.013.
 34. Yang X, Sanders KN, Mardekian J, et al. Associations Between Sildenafil Use and Changes in Days of Hospitalization in a Population With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Clin Ther*. 2015;37(5):1055-63. doi:10.1016/j.clinthera.2015.02.025.
 35. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al.; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-33. doi:10.1056/NEJMoa1503184.
 36. Figueroa JF, Papanicolaou I, Riley K, et al. International comparison of health spending and utilization among people with complex multimorbidity. *Health Serv Res*. 2021;56 Suppl 3(Suppl 3):1317-34. doi:10.1111/1475-6773.13708.
 37. Cantres-Fonseca O, Kennedy JLW. Where's the Easy Button? The Many Barriers to Care for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(22):e027967. doi:10.1161/JAHA.122.027967.
 38. Khera R, Valero-Elizondo J, Das SR, et al. Cost-Related Medication Nonadherence in Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States, 2013 to 2017. *Circulation*. 2019;140(25):2067-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041974.
 39. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:2088-97. doi:10.1056/NEJMsa1107913.