

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Даценко Ірина Сергіївна

УДК: 615.1:614.27:616.24:616.131:616.141]-008.331:001.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**Науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичного
забезпечення хворих на легеневу гіпертензію**

15.00.01 - Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

226 - Фармація, промислова фармація

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ І. С. Даценко

Науковий керівник:
Гульпа Вадим Серафимович,
кандидат фармацевтичних наук,
доцент

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Даценко І. С. Науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 15.00.01 - технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. - Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2023.

Охорона здоров'я та фармацевтичне забезпечення дорослих хворих на легеневу гіпертензію (ЛГ) є важливим сектором реалізації соціальної політики держави та являє собою надзвичайно значущу соціогуманітарну проблему. В Україні фармацевтичне забезпечення хворих на ЛГ, як рідкісне (орфанне) захворювання (РОЗ) є однією з важливих складових політики держави.

Незважаючи на перманентне реформування медичного і фармацевтичного сектору, значна кількість проблем щодо формування, збалансованої системи забезпечення необхідними лікарськими засобами (ЛЗ) цієї категорії хворих досі не вирішена.

ЛГ – це група рідкісних, злоякісних за характером захворювань, яка характеризується первинним ураженням легеневого кровообігу за рахунок потовщення та звуження кровоносних судин, що змушує серце перекачувати кров через легені під високим тиском >25 мм рт. ст. Орієнтовно захворюваність на ЛГ в загальній популяції оцінюється 1 %, а у віці понад 65 років зустрічається близько у 10 % населення. Існує загальносвітова тенденція зростання кількості хворих на ЛГ, що свідчить про актуальність досліджень щодо удосконалення механізмів забезпечення їх медичною, фармацевтичною та соціальною допомогою.

У дисертації представлено результати комплексного фармакоеконімічного дослідження щодо удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ.

Проаналізовані теоретичні аспекти організації фармакоекономічних досліджень терапії ЛГ.

Проведено маркетинговий аналіз українського фармацевтичного ринку ЛЗ для фармакотерапії ЛГ. Встановлено, що сучасний вітчизняний фармацевтичний ринок ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих хворих є імпортозалежним. Доля імпортованих ЛЗ складає близько 60,0 % основного асортименту ЛЗ для необхідної фармакотерапії.

Проаналізовано поширеність, захворюваність, ускладнення від хвороби в Україні й світі та її соціально-економічна значущість.

Результати дослідження організації фармацевтичного забезпечення киян, хворих на ЛГ, свідчить про відсутність фінансових гарантій надання повної, безоплатної медичної допомоги хворим на РОЗ. Важливим напрямом для розв'язання цієї проблеми є проведення досліджень, пов'язаних, наприклад, з оцінкою медичних технологій лікування орфанних хворих та її впливу на Державний бюджет України та бюджет м. Києва.

Підкреслено необхідність перегляду і створення фармацевтичної складової Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Легенева гіпертензія у дорослих”, розробленого на основі адаптованої клінічної настанови “Легенева гіпертензія” за умов проведення фармакоекономічних досліджень щодо встановлення клінічної ефективності та економічної доцільності внесених ЛЗ.

Однозначно відсутність Державного реєстру громадян, які страждають на РОЗ не дає можливості чітко визначити кількість хворих та їхню потребу в ЛЗ.

З'ясовано, що діагностичний скринінг є відносно унікальною медичною технологією стосовно інших медичних втручань та може визначити систематичне використання діагностичних технологій в осіб із групи ризику для виявлення захворювання до появи симптомів.

В дослідженні запропоновано системну концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу ЛГ для визначення її оптимального дизайну.

Водночас дана концепція уособлює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ, який виражається у позитивній динаміці клінічних показників, зниження показників смертності та підвищення якості життя.

Зазначено, що низка нових інструментів і підходів для проведення діагностичного скринінгу дають надію на те, що досягнення в діагностиці ЛГ також вплинуть на ефективність надання медичної допомоги.

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні ЛГ, все ж таки багато пацієнтів залишаються недіагностованими через роки після початку захворювання. Оцінка впровадження ранніх технологій діагностики ЛГ все частіше використовується для розробки економічних даних для охорони здоров'я на ранніх стадіях діагностики. Розробка моделей технології ранньої діагностики ЛГ є вельми актуальною та може використовуватися при розробці та управлінні новими медичними технологіями.

В основі проведеного нами аналізу економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ лежить модель “витрати-корисність”, що оцінює виживаність пацієнтів, яка значно покращується шляхом зменшення затримки діагностики ЛГ та свідчить про запобігання передчасної смерті недіагностованих пацієнтів. Аналіз вхідних даних був проведений із застосуванням системно-оглядового, документального, інформаційного та графічного методів дослідження.

Результат дослідження показав, що вибір цільової групи населення та рівень охоплення цієї групи ризику діагностикою, є критичним для рентабельності впровадження діагностичного скринінгу ЛГ. Зменшення цих показників призводить до зниження гранично допустимої вартості діагностичного скринінгу, а отже до зниження його рентабельності в умовах реальної медичної практики. Впровадження нових методів лікування та відповідне збільшення корисності виявлення ЛГ є найбільш позитивно впливовим на рентабельність програми діагностичного скринінгу ЛГ.

Представлена фармакоекономічна модель описує не тільки структуру

захворюваності ЛГ в досліджуваній групі ризику чи на рівні всього населення, але й бере до уваги проведення фармакоеконічного оцінювання комплексної технології вчасного надання медичної допомоги пацієнтам з ЛГ на основі діагностичного скринінгу.

Розроблена фармакоеконічна модель технології ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ, що охоплювала горизонт у 10 років та проводилася з точки зору існуючої системи охорони здоров'я, показала, що для пацієнтів із затримкою у діагностуванні ЛГ, результатами моделювання була визначена середня тривалість життя на рівні 4,13 років та 2,08 QALY, а при вчасній діагностиці та вчасному наданні медикаментозної допомоги, ці показники виражались як збільшення тривалості життя до 15,68 років, так й пов'язаним з цим збільшенням QALY до 11,45.

Проведений аналіз еконічної ефективності є першою спробою еконічної оцінки зменшення термінів затримки діагностики ЛГ у порівнянні з її перевагами для системи охорони здоров'я і суспільства в цілому.

Ключові слова: легенева гіпертензія у дорослих, медичне та фармацевтичне забезпечення, лікарські засоби, фармакотерапія, діагностичний скринінг, фармакоеконічне моделювання, еконічна ефективність, багатофакторний аналіз, показники якості життя.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Кабачна А. В., Гульпа В. С., Даценко І. С. Дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 1. С. 8-16. DOI: 10.32352/0367-3057.1.21. (Особистий внесок – участь в плануванні та проведенні дослідження, обробці, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).
2. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Сучасні погляди на медичне забезпечення пацієнтів з рідкісними хворобами системи кровообігу в Україні і світі. *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 4. С. 16-31. DOI: 10.32352/0367-3057.4.21.02. (Особистий внесок – постановка задач дослідження, участь у його проведенні, обробка узагальнених одержаних результатів, підготовка статті до друку).
3. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Організація фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в Україні на прикладі м. Києва. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 2. С. 3-14. DOI: 10.32352/0367-3057.2.22.01. (Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів, підготовка статті до друку).
4. Даценко І. С., Кабачна А. В. Клінічна характеристика хворих, госпіталізованих до Українського експертно-консультаційного центру легеневої гіпертензії для дорослих. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 3. С. 12-21. DOI:10.32352/0367-3057.3.22.02. (Особистий внесок – участь в плануванні дослідження, узагальнення результатів та підготовка статті).
5. Даценко І. С., Кабачна А. В. Фармакоеконімічне обґрунтування вибору схем специфічної терапії для лікування дорослих хворих на легеневу артеріальну гіпертензію. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 31-41. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.04. (Особистий внесок – постановка задач дослідження, обробка та узагальнення результатів та підготовка статті до друку).

6. Даценко І. С., Кабачна А. В. Наукове обґрунтування концепції фармакоеконімічного аналізу технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 5. С. 57-64. DOI: 10.32352/0367-3057.5.22.06. (Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

7. Даценко І. С. Розробка концептуальної фармакоеконімічної моделі технології ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 6. С. 33-39. DOI: 10.32352/0367-3057.6.22.04.

8. Даценко І. С. Аналіз економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2023. № 1. С. 46-55. DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.05.

Методичні рекомендації

9. Даценко І. С. Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі./ І. С. Даценко – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 30 с.

10. Даценко І. С. Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію./ І. С. Даценко, А. В. Кабачна. – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 31 с. (Особистий внесок – опрацювання фахових літературних джерел, участь у написанні методичних рекомендацій).

Тези доповідей

11. Кабачна А. В., Гульпа В. С., Даценко І. С. Аналіз стану фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали VIII міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, Харків, 19 березня 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 256–257.

12. Даценко І. С. Аналіз нормативно-правової бази щодо надання медичного і фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію.

Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2020. С. 146.

13. Даценко І. С. Аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в м. Києві. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2020. С. 193-194.

14. Кабачна А. В., Даценко І. С., Гульпа В. С. Дослідження стану фармацевтичного забезпечення пацієнтів із деякими рідкісними (орфанними) захворюваннями системи кровообігу в Україні. XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, Львів, 1-3 жовтня 2020 р. Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2020. С 176-177.

15. Кабачна А. В., Даценко І. С., Гульпа В. С. Дослідження фармацевтичної складової при лікуванні орфанного захворювання легенева гіпертензія у дорослих. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції “Навчання протягом життя (Life long learning)”*: наука, освіта, практика: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, Харків, 21-22 жовтня 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 130-133.

16. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Дослідження щодо удосконалення лікарського забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 листопада 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 95.

17. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Аналіз ринку лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні легеневої гіпертензії у дорослих. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленої дії*: матеріали V міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 29 листопада 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 256 -257.

18. Даценко І. С. Організація фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в Україні (на прикладі м. Києва). *Менеджмент та*

маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, Харків, 18 березня 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 115 -117.

19. Даценко І. С. Доступність лікарських засобів для лікування первинної легеневої гіпертензії у дорослих в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції присвяченої 10-річчю кафедри соціальної фармації, Харків, 23-24 вересня 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 338-340.

20. Даценко І. С., Кабачна А. В., Горбань О. М. Шляхи вдосконалення медико-фармацевтичної допомоги хворим на рідкісні (орфанні) захворювання. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку*: матеріали Х науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 1 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 288-289.

21. Даценко І. С. Забезпечення лікарськими засобами хворих на легеневу гіпертензію. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 11-12 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 286-288.

22. Даценко І. С., Кабачна А. В., Горбань О. М., Дзюба М. М. Фармакотерапія рідкісних захворювань системи кровообігу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали IV Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 18 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 94-95.

23. Даценко І. С., Кабачна А. В. Аналіз клінічної характеристики хворих на легеневу гіпертензію (на прикладі ННЦ «Інститут кардіології імені Н. Д. Стражеска» НАМН України). *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали IV Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2022 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 288-289.

24. Даценко І. С., Кабачна А. В. Фармакоекономічні дослідження ранньої діагностики легеневої гіпертензії. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики: матеріали X Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю*, Харків, 10 листопада 2022 р. Харків: НФаУ, 2022. С. 250-251.

25. Даценко І. С., Кабачна А. В. Фармакоекономічний аналіз стратегії лікування хворих на легенеvu артеріальну гіпертензію при певному функціональному класі. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: матеріали V Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю*, Харків, 17 листопада 2022 р. Харків: НФаУ, 2022. С. 123-124.

26. Даценко І. С. Фармакоекономічна оцінка існуючих в Україні технологій специфічної фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*, Запоріжжя, 17 - 18 листопада 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 35-36.

27. Даценко І. С. Соціально-економічні аспекти впровадження скринінгових програм для вчасного виявлення легеневої артеріальної гіпертензії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022 : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*, Запоріжжя, 17 - 18 листопада 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 34-35.

ANNOTATION

I.S. Datsenko. Scientific and Methodical Approaches to the Improvement of Pharmaceutical Support for Patients with Pulmonary Hypertension – Manuscript. Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy in Specialty 15.00.01 – Drug Technology, Organization of Pharmaceutical Business and Forensic Pharmacy. – The Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2023.

Health care and pharmaceutical support for adult patients with pulmonary hypertension (PH) is an important sector of the state social policy implementation and represents an extremely significant social and humanitarian problem. In Ukraine, pharmaceutical support for patients with PH, as a rare (orphan) disease (ROD), is one of the important components of the state policy.

Despite the permanent reform of the medical and pharmaceutical sector, a significant number of problems related to the formation of balanced system of population drug coverage for this category of patients have not yet been resolved.

PH is a group of rare, malignant diseases characterized by primary damage to the pulmonary circulation due to thickening and narrowing of blood vessels, which forces the heart to pump blood through the lungs at a high pressure >25 mm Hg. The approximate incidence of PH in the general population is estimated at 1%, and at the age of over 65 it occurs in about 10% of the population. There is a global trend of growth in the number of patients with PH, which indicates the relevance of research on improving the mechanisms of providing them with medical, pharmaceutical and social assistance.

The thesis presents the results of a comprehensive pharmacoeconomic study on the improvement of pharmaceutical support for patients with PH.

Theoretical aspects of the organization of pharmacoeconomic studies of PH therapy have been analyzed.

The marketing analysis of the Ukrainian pharmaceutical market of drugs for the pharmacotherapy of PH has been conducted. It has been established that the modern

domestic pharmaceutical market of drugs for the treatment of PH in adult patients is import-dependent. The share of imported drugs is about 60.0% of the main assortment of drugs for the necessary pharmacotherapy.

The prevalence, morbidity, complications from the disease in Ukraine and the world and its social and economic significance have been analyzed.

The results of the study of the organization of pharmaceutical support of Kyiv residents suffering from PH indicate the lack of financial guarantees for the provision of full, free medical care to patients with PH. An important direction for solving this problem is conducting research related, for example, to the evaluation of medical technologies for the treatment of orphan patients and its impact on the State Budget of Ukraine and the budget of Kyiv.

The need to review and create a pharmaceutical component of the Unified Clinical Protocol for emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care 'Pulmonary Hypertension in Adults', developed on the basis of the adapted clinical guideline 'Pulmonary Hypertension' under the conditions of conducting pharmacoeconomic studies to establish clinical effectiveness and economic feasibility of introduced PH has been highlighted.

Undoubtedly, the absence of the State Register of citizens suffering from chronic diseases makes it impossible to clearly determine the number of patients and their need for drugs.

It has been found that diagnostic screening is a relatively unique medical technology compared to other medical interventions and can determine the systematic deployment of diagnostic technologies in individuals at risk to detect disease before symptoms appear.

The study proposed a systematic concept of economic evaluation of the PH diagnostic screening program to determine its optimal design.

At the same time, this concept embodies the complex effect of the introduction of technologies for early diagnosis and pharmacotherapy of PH, which is expressed in the positive dynamics of clinical indicators, decrease in mortality rates and increase in the quality of life.

It is noted that a number of new tools and approaches for conducting diagnostic screening raise hope that advances in the PH diagnosis will also influence the effectiveness of medical care.

Despite significant advances in the PH treatment, many patients remain undiagnosed years after disease onset. Evaluation of the implementation of early technologies for the PH diagnosis is increasingly used to develop economic data for health care in the early stages of diagnosis. The development of technology models for the early PH diagnosis is highly relevant and can be used in the development and management of new medical technologies.

Our analysis of the cost-effectiveness of early diagnosis and pharmacotherapy of PH is based on the cost-utility model that estimates patient survival, which is significantly improved by reducing the delay in PH diagnosis and preventing premature death of undiagnosed patients. The input data have been analyzed using system review, documentary, information and graphic research methods.

The study results demonstrated that the selection of the target population group and the level of diagnostic coverage of this risk group is critical for the cost-effectiveness of the introduction of PH diagnostic screening. A decrease in these indicators leads to a reduction in the maximum allowable cost of diagnostic screening, and therefore to a reduction in its profitability in real medical practice. The introduction of new treatment methods and the relevant increase in the usefulness of PH detection is the most positively influencing the profitability of the PH diagnostic screening program.

The presented pharmacoeconomic model describes not only the structure of the incidence of PH in the studied risk group or at the level of the entire population, but also takes into account the pharmacoeconomic evaluation of the complex technology of timely provision of medical care to patients with PH based on diagnostic screening.

The developed pharmacoeconomic model of the technology of early diagnosis and pharmacotherapy of PH, which covered a horizon of 10 years and was carried out from the perspective of the existing health care system, showed that for patients with a delay in the diagnosis of PH, the modeling results determined the average life

expectancy at the level of 4, 13 years and 2.08 QALYs, and with timely diagnosis and timely provision of medical care, these indicators were expressed as an increase in life expectancy up to 15.68 years, and the associated increase in QALYs up to 11.45.

The conducted analysis of economic efficiency is the first attempt at economic assessment of the reduction in the delay in the PH diagnosis in comparison with its benefits for the health care system and society as a whole.

Keywords: pulmonary hypertension in adults, medical and pharmaceutical support, drugs, pharmacotherapy, diagnostic screening, pharmacoeconomic modeling, economic efficiency, multivariate analysis, quality of life indicators.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	30
1.1. Соціально-економічна значущість рідкісних орфанних захворювань.....	30
1.2. Сучасні погляди на медичне забезпечення пацієнтів з рідкісними захворюваннями системи кровообігу в Україні і світі.....	39
1.3. Дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України.....	53
1.4. Аналіз фармацевтичної складової процесу лікування легеневої гіпертензії у дорослих в Україні і світі.....	59
РЕЗЮМЕ.....	70
РОЗДІЛ 2. НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМІВ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ ТА ОСНОВНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	73
2.1. Обґрунтування напрямів і об’єктів дослідження.....	73
2.2. Загальна методологія вирішення завдань дисертаційного дослідження.....	76
2.3. Сучасні підходи до фармакоеконімічних досліджень терапії легеневої гіпертензії.....	87
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВУ ГІПЕРТЕНЗІЮ НА АМБУЛАТОРНОМУ І ГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПАХ НА ПРИКЛАДІ М. КИЄВА.....	96
3.1. Організація фармацевтичного забезпечення дорослих хворих на легеневу гіпертензію на прикладі м. Києва.....	96
3.2. Клінічна характеристика дорослих хворих на легеневу гіпертензію...	103
Висновки до розділу 3.....	120

РОЗДІЛ 4. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТЕХНОЛОГІЙ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....	123
4.1. Дослідження складових ефективності у фармакоеконічній моделі забезпечення пацієнтів з легеневою гіпертензією специфічними лікарськими засобами.....	123
4.2. Визначення фармакоеконічно обґрунтованої технології фармакотерапії легеневої гіпертензії.....	128
Висновки до розділу 4.....	140
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРСПЕКТИВ ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....	143
5.1. Обґрунтування впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої гіпертензії.....	143
5.2. Створення концепції фармакоеконічного моделювання технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої гіпертензії.....	148
5.3. Дослідження фармакоеконічно обґрунтованих умов ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої гіпертензії.....	153
Висновки до розділу 5.....	161
ВИСНОВКИ.....	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	167
ДОДАТКИ.....	198

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АРЕ	– Антагоністи рецепторів ендотеліну
АТХ	– Анатомо-терапевтично-хімічна
БКК	– Блокатори кальцієвих каналів
ВВП	– Валовий внутрішній продукт
ВІЛ	– Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРТ	– Вазореактивний тест
ЄС	– Європейський Союз
ІЛГ	– Ідіопатична легенева гіпертензія
ІФДЕ-5	– Інгібітори фосфодіестерази-5
КМУ	– Кабінет Міністрів України
ЛГ	– Легенева гіпертензія
ЛЗ	– Лікарський засіб
МК	– Метод Монте-Карло
МНН	– Міжнародна непатентована назва
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я України
НТВЧВС	– Негнійний тромбоз внутрішньочерепної венозної системи
ПВЦНС	– Первинний васкуліт центральної нервової системи
ПЛГ	– Первинна легенева гіпертензія
РГЦ	– Рецептори гуанілатциклази
РОЗ	– Рідкісні (орфанні) захворювання
РКД	– Рандомізоване контрольне дослідження
САК	– Субарахноїдальний крововилив
СГТ	– Спадкова геморагічна телеангіектазія
США	– Сполучені Штати Америки
ТН	– Торгова назва
ФЕА	– Фармакоеконічний аналіз
ФК	– Функціональний клас
ХТЕЛГ	– Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія

ЯЖ	– Якість життя
VMPR2	– Рецептор кісткового морфогенетичного білка типу II
FDA	– Food and Drug Administration (управління з контролю якості харчових та медичних продуктів)
ICER	– Коефіцієнт збільшення витрат та ефективності
NYHA	– Нью-Йоркська Асоціація Серця
QALY	– Кількість якісних років життя

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Рідкісні (орфанні) захворювання (від англ. Orphan – сирота) (РОЗ) – це узагальнена назва для вроджених або набутих захворювань, які вкрай рідко зустрічаються в загальній популяції населення, та погіршують якість життя (ЯЖ), хронічно прогресують і можуть призвести до інвалідності або смерті. Немає стандартного визначення РОЗ, і в середньому захворювання вважається рідкісним, якщо воно вражає менше ніж 7 із 10 000 осіб у популяції.

ЛГ — це прогресуюче та виснажливе РОЗ, яке спричиняє потовщення та звуження кровоносних судин у легенях, що змушує серце перекачувати кров через легені під високим тиском >25 мм рт. ст. Дане захворювання невинно прогресує, спричиняючи серйозне навантаження на серце, що без належного лікування призводить до серцевої недостатності та смерті.

Орієнтовно захворюваність на ЛГ в загальній популяції оцінюється в 1 %, а у віці понад 65 років зустрічається близько в 10 % населення. За даними Громадянської спілки “Орфанні захворювання України” хворих на РОЗ налічується не менше 1,5 - 2 млн осіб. Така розбіжність у кількості хворих пояснюється відсутністю в Україні Державного реєстру хворих на орфанні захворювання. Тобто загальносвітова тенденція зростання кількості хворих на РОЗ, свідчить про актуальність дослідження щодо науково-методичного обґрунтування фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ з метою удосконалення механізмів забезпечення їх медичною, фармацевтичною та соціальною допомогою.

Вивченню питань щодо лікування хворих з різними нозологіями в тому числі і орфаними приділялась увага багатьох вітчизняних та закордонних вчених: Трохимчука В. В., Горовенко Н. Г., Немченко А. С., Яковлевої О. С., Котвіцької А. А., Шматенка О.П., Панфілової Г.Л., Толочка В. М., Головач І. Ю., Сіренка Ю. М., Ніколаєвої К. Л., Galie N., Humbert M. та ін. науковців. Однак в

даних організаційно-економічних дослідженнях не розглядалися питання щодо фармацевтичного забезпечення хворих на РОЗ.

Проведені дослідження дозволили зробити висновок про специфічність поширення ЛГ, її фармакотерапію із використанням різних лікарських засобів (ЛЗ), що значно впливали б на покращення показника якості життя (QALY). Для фармакоеконімічної оцінки існуючих в Україні технологій специфічної терапії ЛГ було розроблено модель з трьома станами, які відображали функціональний клас (ФК) II – ФК IV за даними власних спостережень. Модель була спрощеним уявленням про прогресування захворювання від легкої до тяжкої форми та ґрунтувалась на ФК ЛГ, визначених Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), та на схемі категоризації, змодельованій за функціональною класифікацією захворювання Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA).

Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ЛГ зареєстрованих на території України у порівнянні із зарубіжним фармацевтичним ринком, з метою визначення ефективності, цінової доступності, їх раціонального застосування для фармакотерапії хворих на ЛГ, що сприяли б науково-методичному обґрунтуванню фармацевтичної допомоги хворим на ЛГ, раніше не проводилося, що підтверджує актуальність вибраної теми. Все це дозволило сформулювати цілі, завдання і логіку дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблемної комісії “Фармація” Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) та Національної академії медичних наук України, є фрагментом науково-дослідницької роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика за темою “Науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на легенеvu гіпертензію” (номер державної реєстрації 0121U109149). Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (наказ НУОЗ імені П. Л. Шупика від 14 лютого 2020 року № 784).

Мета і завдання дослідження

Мета роботи полягає у науковому обґрунтуванні організаційно-економічних підходів щодо фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ в Україні.

Для досягнення цієї мети були визначені такі завдання дослідження:

1. Дослідити сучасний стан поширеності та захворюваності населення на ЛГ в Україні та світі;
2. Проаналізувати нормативні документи та інформаційні матеріали щодо організації медичної допомоги пацієнтам із РОЗ в Україні та світі;
3. Проаналізувати асортимент ЛЗ сучасного фармацевтичного ринку України для лікування ЛГ з урахуванням ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та схем лікування;
4. Провести ретроспективний аналіз медичних карток та витягів із історій хвороби пацієнтів Експертно-консультативного центру з легеневої гіпертензії ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України” за період 2018 -2021 рр.;
5. Обґрунтувати та розробити фармакоекономічну модель технології фармакотерапії ЛГ;
6. Провести фармакоекономічне дослідження специфічної терапії ЛГ, визначити показники (витрати-корисність), ЯЖ, QALY в різних технологіях фармакотерапії ЛГ;
7. Провести дослідження раціонального застосування технології ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ для пацієнтів України на основі фармакоекономічного моделювання.

Методологічна основа, об’єкти та методи дослідження

Методологічною основою дослідження стали основні положення теорії маркетингу, а також принципи системного аналізу і регіонального підходу до вивчення сучасного фармацевтичного стану забезпечення хворих України, які

страждають на РОЗ ЛГ та розробка математичної моделі переходу пацієнтів між різними ФК, на основі якої було запропоновано модифікований метод фармакоеконічного аналізу (ФЕА) “витрати-корисність” та використання в аналізі різних підходів до фармакотерапії ЛГ не різниці, а середнього значення QALY для ФК до та після лікування, а отже – модифікованого коефіцієнта “витрати-корисність”.

Об’єкт дослідження – фармацевтичне забезпечення хворих на ЛГ в умовах реформування галузі охорони здоров’я та обмеженості державного фінансування.

Предмет дослідження – статистичні та оперативні дані, що характеризують стан, структуру, етіологію та поширеність ЛГ; інформація про сучасний фармацевтичний ринок ЛЗ України для лікування ЛГ; медичні карти амбулаторних хворих та історії хвороб стаціонарних хворих на ЛГ Експертно-консультативного центру з легеневої гіпертензії ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”; Державні формуляри ЛЗ; уніфіковані клінічні протоколи екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на ЛГ.

Методи дослідження

В процесі дослідження використовувалися такі методи: системно-оглядовий та бібліографічний аналізи для вивчення даних літературних джерел, міжнародних документів, законодавчих та нормативно-правових документів щодо обґрунтування основних напрямів удосконалення фармацевтичного забезпечення населення та закладів охорони здоров’я. За допомогою методу прогностичного аналізу було сформульовано висновки, рекомендації та пропозиції щодо науково-методичного обґрунтування фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ.

Початковою інформацією служили статистичні матеріали, нормативно-правові акти, дані Центру медичної статистики МОЗ (інформація про стан здоров’я населення,

надання медичної допомоги населенню, про ресурси охорони здоров'я); документи оперативної й фінансової звітності аптечних закладів, багатопрофільних лікарень України, річні звіти про діяльність суб'єктів фармацевтичного ринку МОЗ; стандарти (уніфіковані клінічні протоколи) надання медичної допомоги; чинні регулюючі переліки ЛЗ та Державні формуляри, амбулаторні картки хворих на ЛГ.

Обробка даних проводилася з використанням методів структурно-логічного, системного, регіонального, експертного, економіко-математичного, графічного аналізів. Обробку статистичної та економічної інформації, а також отриманих результатів аналізу звітних матеріалів проведено на персональному комп'ютері з використанням пакету ліцензованих прикладних програм: Microsoft Office Word- 2013 (15.0), Microsoft Office Excel-2016, STATISTICA 6.1. (StatSoftInc., серійний No AGAR909E415822FA) та програми Access.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна одержаних результатів полягає у науковому обґрунтуванні організаційно-економічних підходів щодо вдосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ, а також у розробці та впровадженні методичних рекомендацій.

Найважливішими науковими результатами, що характеризують новизну і розкривають зміст дисертаційного дослідження, є наступні:

Уперше:

1. Проведено аналіз фармацевтичної складової медико-технологічних нормативних документів із стандартизації медичної допомоги хворим на ЛГ.
2. Визначено асортимент ЛЗ для фармакотерапії хворих на ЛГ на амбулаторному, стаціонарному етапах лікування в Україні.
3. Розроблено математичну модель забезпечення пацієнтів з ЛГ специфічними ЛЗ.
4. Запропоновано модифікований метод ФЕА (витрати-корисність) та використання в аналізі різних технологій фармакотерапії ЛГ, середнього значення QALY для певного ФК до- та після лікування.

5. Запропоновано системну концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу ЛГ, яка уособлює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії.

Удосконалено:

1. Процес фармацевтичного забезпечення дорослих хворих на ЛГ в Україні.
2. Матеріали для використання в освітньому процесі кафедр вищих навчальних медичних (фармацевтичних) закладів.

Набули подальшого розвитку:

Результати досліджень організації фармацевтичного забезпечення киян, хворих на легеневу гіпертензію, результати проведеного нами ФЕА щодо фармакотерапії пацієнтів з ЛГ, що є основою розробки диференціального фінансування терапії ЛГ для пацієнтів з різними ФК.

Практичне значення отриманих результатів. Результати, отримані в процесі дослідження, сприяють впровадженню концепції ранньої діагностики ЛГ.

Запропоновано системну концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу ЛГ для визначення її оптимального дизайну. Представлена концепція уособлює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ, який виражається у позитивній динаміці клінічних показників, зниження показників смертності та підвищення ЯЖ.

Розроблено загальну методологію аналізу економічної ефективності скринінгу, що ґрунтується на використанні імітаційної моделі, реалізованої в Microsoft Excel.

Проведений аналіз економічної ефективності, є першою спробою економічної оцінки зменшення затримки діагностики ЛГ у порівнянні з перевагами для системи охорони здоров'я і суспільства в цілому. Розроблена модель може бути розширена в майбутньому для оцінки економічної ефективності стратегій ранньої діагностики ЛГ, беручи до уваги інші фактори.

Впровадження результатів дослідження. На основі проведених досліджень розроблено методичні рекомендації, які впроваджено в діяльність закладів охорони здоров'я та закладів вищої освіти:

- Даценко І. С. Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі./ І. С. Даценко – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 30 с.
- Даценко І. С. Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію./ І. С. Даценко, А. В. Кабачна. – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 31 с.

Методичні рекомендації затверджені Рішенням вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол від 21 червня 2022 року № 6) та уведено в дію наказом Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від 21 вересня 2022 року № 3611, результати проведених досліджень *впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я:*

- Даценко І. С. Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі./ І. С. Даценко – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 30 с., в КНП “Київська міська клінічна лікарня №1”, м. Київ (від 20 березня 2023 року); Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова, м. Київ (від 22 березня 2023 року); КНП “Київська міська клінічна лікарня № 3”, м. Київ (від 22 березня 2023 року); КНП “Київська міська клінічна лікарня № 4”, м. Київ (від 22 березня 2023 року); КНП “Київська міська клінічна лікарня № 5”, м. Київ (від 22 березня 2023 року); КНП “Київська обласна клінічна лікарня” Київської обласної ради, м. Київ (від 23 березня 2023 року); ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”, м. Київ (від 24 березня 2023 року); КНП “Київська міська клінічна лікарня № 9”, м. Київ (від 10 квітня 2023 року).

Впроваджено у навчальний процес та наукову діяльність кафедр вищих навчальних медичних (фармацевтичних) закладів: Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро (від 18 квітня 2023 року); Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ (від 15 травня 2023 року); Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ (від 21 грудня 2022 року).

- Даценко І. С. Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію./ І. С. Даценко, А. В. Кабачна. – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 31 с., в КНП “Київська міська клінічна лікарня № 9”, м. Київ (від 28 березня 2023 року); ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”, м. Київ (від 24 березня 2023 року); КНП “Київська міська клінічна лікарня № 4”, м. Київ (від 22 березня 2023 року); КНП “Київська міська клінічна лікарня № 1”, м. Київ (від 20 березня 2023 року); Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова, м. Київ (від 22 березня 2023 року); КНП “Київська міська клінічна лікарня № 3”, м. Київ (від 22 березня 2023 року); КНП “Київська міська клінічна лікарня № 5”, м. Київ (від 22 березня 2023 року); КНП Київської обласної ради “Київська обласна клінічна лікарня”, м. Київ (від 23 березня 2023 року).

Впроваджено у навчальний процес та наукову діяльність кафедр вищих навчальних медичних (фармацевтичних) закладів: Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ (від 15 травня 2023 року); Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ (від 21 грудня 2022 року); Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро (від 18 квітня 2023 року).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною, завершеною науковою працею, в якій здобувачу належить вирішальна роль у визначенні мети дослідження, завдання

для її досягнення, об'єкта та предмета дослідження, організації проведення експериментальної частини, обробці, інтерпретації результатів, узагальненні досягнень та побудові на їх основі наукових положень і висновків, що виносяться на захист.

Дисертантом самостійно здійснено пошук та аналіз науково-інформаційних джерел наукової літератури; розроблено методологію дослідження.

Вивчено організацію фармацевтичного забезпечення та фармакотерапії хворих на ЛГ; вивчено асортимент ЛЗ для фармакотерапії хворих, що страждають на ЛГ на амбулаторному, стаціонарному етапах лікування. Розроблено математичну модель забезпечення специфічними лікарськими засобами пацієнтів з ЛГ. За результатом аналізу різних методів фармакотерапії ЛГ запропоновано модифікований метод ФЕА (витрати-корисність) та використання середнього значення QALY до- та після лікування для певного ФК. Запропоновано системну концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу ЛГ, що втілює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії.

Наукові роботи опубліковано у співавторстві з Гулькою В. С., Кабачною А. В. та ін.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведено дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації:

Гульпа В. С. “Розробка науково-обґрунтованої технології інфузійних розчинів полііонного складу для потреб військової медицини”, Київ 2000;

Кабачна А. В. “Теоретические и методические основы повышения эффективности производства лекарственных средств на фармацевтических фабриках”, Харків 1990.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

Апробація результатів дослідження

Основні наукові та методичні положення і результати дисертаційного дослідження роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях та конгресах: VIII міжнародній науково-практичній дистанційній конференції “Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики” (Харків, 2020); XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2020); VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю “Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль, 2020); XVIII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, 2020); II науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю “Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції “Навчання протягом життя (Life long learning)” (Харків, 2020); III науково-практичній конференції з міжнародною участю “Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція” (Харків, 2020); V міжнародній науково-практичній інтернет-конференції “Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленої дії” (Харків, 2020); IX Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції “Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики” (Харків, 2021); VII Міжнародній науково-практичній конференції присвяченій 10-річчю кафедри соціальної фармації “Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи” (Харків, 2021); X науково-практичній конференції з міжнародною участю “Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку” (Харків, 2021); VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції “Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії” (Харків, 2021); IV Науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю “Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та

їхня фармакологічна корекція” (Харків, 2021); IV Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації” (Харків, 2022); X Науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики” (Харків, 2022); V Науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю “Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція” (Харків, 2022); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Запорізький фармацевтичний форум - 2022” (Запоріжжя, 2022).

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота написана українською мовою та викладена на 230 сторінках машинописного тексту на комп’ютерному наборі і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, змісту, переліку використаних позначень, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації 142 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 15 таблицями, 51 рисунком, 12 формулами. Список використаних джерел містить 256 найменувань, з них 38 кирилицею та 218 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

1.1 Соціально-економічна значущість рідкісних (орфанних) захворювань

Легенева гіпертензія (ЛГ) відноситься до орфанних захворювань – вроджених або набутих патологій, які виникають не частіше ніж один випадок на 1 600-50 000 чоловік (показник залежить від критеріїв оцінки, встановлених в різних країнах). Згідно з нормами, прийнятих державами-членами Європейського Союзу (ЄС) у 1999 р. та відповідно до рекомендацій Ради ЄС від 08 червня 2009 року № 2009С 151/02, показник поширюваності рідкісних захворювань серед населення України визначають як не частіше ніж 5 осіб на 10 000 населення [1].

Орфанні захворювання мають складний хронічний перебіг, призводять до інвалідизації та передчасної смерті. Хворі на ці патології потребують дорогого та довічного лікування. За даними МОЗ, на закупівлю ЛЗ для терапії рідкісних захворювань витрачається більше чверті (27 %) усіх коштів державного бюджету, виділених на придбання ліків та медичних виробів [2]. Тому питання економічно раціонального фармацевтичного забезпечення пацієнтів із ЛГ є вельми актуальним в сучасній медицині. Особливої насущності ця проблема набуває останнім часом, оскільки з'являється все більше повідомлень про виникнення ЛГ через COVID-19 [3, 4].

ЛГ – гемодинамічний та патофізіологічний стан, що характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії ≥ 25 мм рт. ст. в спокої, вимірюного за допомогою катетеризації правих відділів серця [5]. Під цим терміном об'єднують низку різних за своєю природою захворювань, які мають загальні патофізіологічні механізми, що включають прогресуючі зміни легеневої мікроциркуляції. ЛГ має важкий перебіг, що призводить до серцевої недостатності і, як наслідок, смерті. Вперше цей патологічний стан був описаний

в 1891 р. доктором Ернстом фон Ромбергом [6], а перші узагальнені дані про хворих з'явилися лише в 1987 р. в Сполучених Штатах Америки (США).

Першопочатково ЛГ підрозділяли на первинну та вторинну [7]. В 1998 р. на другому Всесвітньому симпозиумі з ЛГ її класифікацію розширили до п'яти груп, в яких об'єднано захворювання з подібними клінічними, гемодинамічними, патоморфологічними характеристиками та підходами до лікування [8, 9]. За останні 10 років структура клінічної класифікації ЛГ кілька разів змінювалася [10]. Її діюча класифікація була затверджена в 2018 р. на 6-му Всесвітньому однойменному конгресі (рис. 1.1) [5].

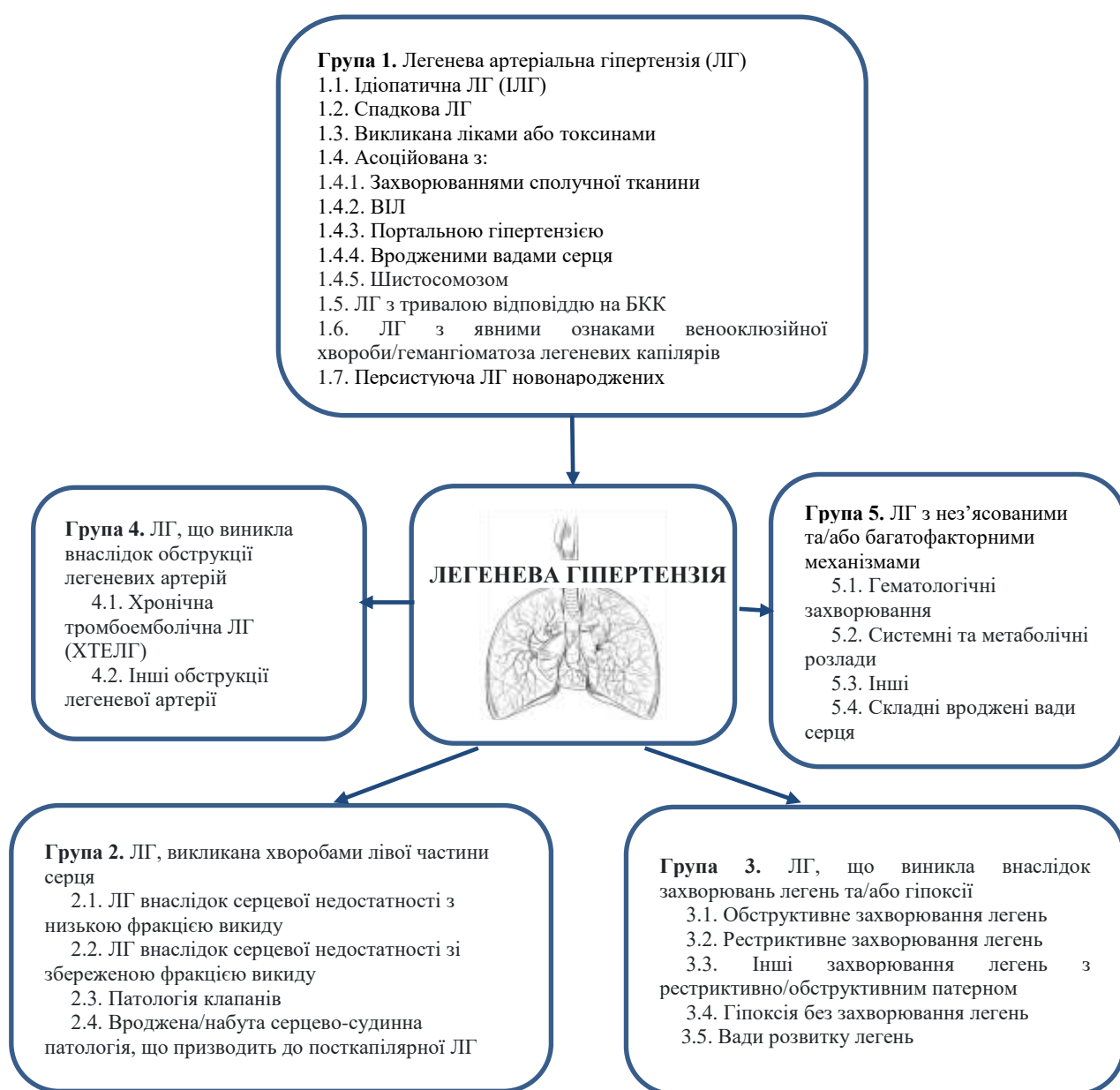


Рис. 1.1. Діюча клінічна класифікація ЛГ

Для оцінки тяжкості перебігу ЛГ Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) прийняла змінену систему функціональної класифікації NYHA. Відтоді функціональний клас (ФК) (I-IV) NYHA/ВООЗ використовують для оцінки тяжкості та прогнозу хворих на ЛГ, а також для показань щодо різних методів лікування та оцінки результатів їх застосування [11].

Дані щодо поширення ЛГ в різних країнах світу дуже відрізняються, через значну кількість нозологічних форм цієї патології, складнощі з діагностикою та відсутність реєстрів. За даними Food and Drug Administration (FDA) у США кількість пацієнтів з ЛГ складає приблизно 3,0-8,2 % на 1 млн населення. В країнах ЄС захворюваність на цю патологію становить 15-50 осіб на 1 млн населення, зокрема, у Франції – 2,5-7,1 %; у Німеччині – 3,5-6,8 % [12]. З реєстрів Великої Британії відомо про 97 хворих на 1 млн населення, при цьому співвідношення чоловіки:жінки становить 1:8 [13]. Орієнтовно захворюваність на ЛГ в загальній популяції оцінюється в 1 %, а у віці понад 65 років зустрічається близько в 10 % населення [14, 15]. Насправді в разі більш ретельної діагностики, кількість хворих може бути значно вищою.

Рівень смертності від ЛГ в світі наразі невідомий, є дані, що в США він коливається в межах від 4,5 до 12,3 випадків на 100 000 населення [12].

В Україні немає офіційної інформації щодо захворюваності на ЛГ, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів. Виходячи з аналізу законодавчої бази, було встановлено, що до 2015 р. хворі на це захворювання взагалі не були внесені в реєстри МОЗ, а в переліку рідкісних захворювань, опублікованому на сайті МОЗ в 2015 р., була зазначена лише первинна легенева гіпертензія [8].

Незважаючи на те, що даних про істинну захворюваність і розповсюдженість ЛГ на сьогодні дуже мало, вони дуже різняться для різних клінічних груп цієї патології. Інформація про кількість пацієнтів є дуже важливою для фармакоекономічних розрахунків. Тому розглянемо кожену групу ЛГ детальніше.

Група 1. ЛГ узагальнює групу пацієнтів, які за гемодинамічними характеристиками мають прекапілярну ЛГ (тиск клину в легеневій артерії ≤ 15 мм рт.ст. та > 3 одиниці Вуда), при цьому такі причини прекапілярної ЛГ, як ЛГ, спричинена захворюваннями легень, ХТЕЛГ або інші рідкісні захворювання, відсутні [16].

За даними французьких реєстрів поширеність ЛГ знаходиться в межах від 15 до 25 чоловік на 1 млн населення [17]. В Іспанії на цю нозологію хворіє 16 дорослих на 1 млн населення, при цьому частота захворюваності становить 3,7 випадків на 1 млн чоловік на рік [18]. В цілому, в Європі поширеність ЛГ складає 15-60 осіб на 1 млн населення, а рівень захворюваності – 5-10 випадків на 1 млн чоловік на рік [19]. За статистикою ЛГ в чотири рази частіше виникає в жінок, проте смертність від цієї патології вища у чоловіків [20].

За даними американського реєстру, серед усіх пацієнтів з ЛГ, 50 % становлять хворі на ІЛГ, спадкову ЛГ та ЛГ, викликану ліками або токсинами [21, 22]. У підгрупі асоційованих з ЛГ станів основною причиною, що призводить до виникнення цієї патології, є захворювання сполучної тканини (найчастіше склеродермія) [17].

ІЛГ (підгрупа 1.1, попередня назва – первинна ЛГ) – це спорадичне захворювання без сімейного анамнезу та відомого тригерного фактора, що характеризується підвищенням легеневого судинного опору і тиску в легеневій артерії та прогресуючою оклюзією легневих судин [23]. Раніше цю нозологію описували як захворювання молодих жінок без супутньої патології [24]. Дані, щодо кількості хворих на ІЛГ в більшості країн відсутні. Відомо, що в США цю патологію виявляють в 2-6 випадках на 1 млн населення [25], у Франції щонайменше в 5,9 випадків на 1 млн населення [17]. Рівень захворюваності в загальній популяції наближено оцінюється в 0,02 % [26].

За останні три десятиріччя середній вік хворих на ІЛГ значно зсунувся в бік похилого віку. Якщо в 1980-х роках цей вік становив 35 ± 15 років, то сьогодні, згідно американського, французького реєстрів, він складає 52 ± 15 роки, 53 ± 15 роки та $41 \pm 12,8$ рік, відповідно [27, 28]. За даними

європейського реєстру COMPERA частка пацієнтів старше 65 років нині становить більше 64 % [29].

Співвідношення між чоловіками і жінками хворими на ІЛГ дещо відрізняється в залежності від національної приналежності – серед американців та європейців, воно складає 1,7 : 1 та 2,3 : 1, відповідно [22, 24].

Раніше середня виживаність хворих на ІЛГ складала 2,8 роки з моменту встановлення діагнозу [30]. З винаходом цільової терапії, прогноз став значно кращим. Сьогодні, трирічна виживаність у дорослих хворих на ІЛГ в Японії нині становить 92 % [31], серед дітей в США – 84 % [32].

Спадкова ЛГ (підгрупа 1.2) діагностується за наявності родинного анамнезу та/або генетичних мутацій. У 80 % сімей з множинними випадками ЛГ виявлено гетерозиготні мутації рецептора кісткового морфогенетичного білка типу II (BMP2) [33], майже в 20 % знайдено зміни в генах CAV1 (кавеоліну 1) [34] та KCNK3 (член 3 підсімейства К калієвих каналів). Близько 5 % хворих мають рідкісні мутації активін-подібної кінази (ALK1), ендогліну (ENG) чи гену Smad9 [9]. Відомо, що частка пацієнтів із спадковою ЛГ становить 3,9 % від усіх хворих на різні форми ЛГ та 6 - 10 % від усіх випадків ЛГ [35].

Ряд ЛЗ та токсинів є факторами ризику виникнення ЛГ (підгрупа 1.3). Виходячи зі ступеня взаємозв'язку причина-захворювання, в 2013 р. на Всесвітньому симпозиумі з ЛГ вони були розділені на 4 групи: достовірні, вірогідні, можливі або малоймовірні [9]. В 2018 р. цю класифікацію спростили до двох груп: I – достовірні, тобто ті речовини, для яких було достеменно встановлено, що їх вживання призводить до розвитку ЛГ; II – можливі, – коли взаємозв'язок між речовиною і виникненням ЛГ спостерігався лише в кількох випадках або був встановлений для ліків чи сполук із подібним механізмом дії. До групи I відносять: амінорекс, фенфлурамін, дексенфлурамін, бенфлуорекс, метамфетаміни, дасатініб, токсична ріпакова олія; до групи II належить: кокаїн, фенілпропаноламін, L-триптофан, звіробій, амфетаміни, інтерферон α та β ,

алкілюючі агенти, босутініб, противірусні засоби прямої дії проти вірусу гепатиту С, лефлуномід, індірубін (китайська трава Цін-Дай) [5].

На сьогодні статистично оцінено взаємозв'язок лише між прийомом дасатінібу та розвитком ЛГ у Франції. Встановлено, що цей препарат викликає патологію щонайменше у 0,45 % пацієнтів. Зазначається, що після припинення прийому цього ЛЗ стан хворих покращується, проте ЛГ залишається більше ніж в третини недужих [35]. Також відомо, що хворі на ЛГ, викликану застосуванням анорексигенних препаратів, становлять 9,5 % серед усіх хворих на різні форми ЛГ [8], а прийом цих ЛЗ протягом > 3 місяців підвищує ризик розвитку цієї патології в 30 разів [36].

ЛГ, асоційована з системними захворюваннями сполучної тканини (підгрупа 1.4.1), зустрічається в 10,4 % серед усіх хворих на різні форми ЛГ [35]. Зокрема у Франції захворювання сполучної тканини є головною причиною виникнення ЛГ (частота становить 7-12 %), найчастіше до цієї нозології призводить склеродермія (76 %) [17]. Серед інших патологій, що призводять до розвитку цієї нозології, відносять системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини з частотою виникнення 14 % та 21-29 %, відповідно. Переважно на ЛГ, асоційовану з системними захворюваннями сполучної тканини, хворіють жінки (співвідношення чоловіки : жінки становить 1 : 4) старшого віку (середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу складає > 60 років) [37].

Прогноз для хворих на ЛГ, асоційовану з системними захворюваннями сполучної тканини, є гіршим порівняно з іншими підгрупами ЛГ. Відомо, що рівень смертності протягом першого року в пацієнтів з ЛГ, що виникла через склеродермію, становить 30 % [38], тоді як в пацієнтів з ІЛГ – близько 15 % [28].

Поширеність ЛГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією (підгрупа 1.4.2), становить ~ 0,5 %. До впровадження антиретровірусної терапії та лікування специфічними препаратами смертність хворих на цю нозологію складала 50 % протягом першого року і зростала з кожним наступним роком. Зараз прогноз у пацієнтів значно кращий – рівень виживаності через 5 років становить понад 70 % [9].

Захворюваність на ЛГ, пов'язану з портальною гіпертензією (підгрупа 1.4.3), складає біля 1 випадку на 3 млн населення в рік [39]. При цьому ЛГ розвивається не у всіх хворих на портальну гіпертензію, а лише у 2-6 % випадків. Пацієнти з цією нозологією мають найгірший прогноз – рівень виживаності протягом року без специфічного лікування становить 35-46 %. Основною причиною несприятливого кінця хворих є патологія печінки [40].

Епідеміологічні дані щодо розповсюдженості ЛГ, асоційованої з вродженими вадами серця (підгрупа 1.4.4), є мізерними, оскільки немає досліджень для оцінки поширеності ЛГ у дорослих, хворих на ішемічну хворобу серця. Згідно одного європейського опитування ця когорта пацієнтів становить 5-10 % [41]. Вважається, що кожен дорослий з ішемічною хворобою серця повинен бути продіагностований на ЛГ [42].

ЛГ, асоційована з шистосомозом (підгрупа 1.4.5), розвивається виключно при його гепатолієнальній формі в 5 % випадків [13]. Смертність від цієї нозології може сягати до 15 % протягом 3 років [43].

ЛГ з явними ознаками венооклюзійної хвороби/гемангіоматоза легеневих капілярів (підгрупа 1.6) є рідкісною формою ЛГ з характерним ремоделюванням венул малого кола кровообігу [44, 45]. Істина захворюваність на цю нозологію наразі невідома [46, 47]. Частка ідіопатичних випадків ЛГ, що задовольняють критеріям венооклюзійної хвороби/гемангіоматоза легеневих капілярів, наближено складає 10 % (мінімальна захворюваність та розповсюдженість венооклюзійної хвороби/гемангіоматоза легеневих капілярів < 1 випадка на мільйон) [12]. Спадкові форми цього виду ЛГ знайдено в єдинокровних членів родини з рецесивною передачею через біалельні мутації в гені еукаріотичного фактора ініціації трансляції 2 α кінази 4 [48]. На відміну від ІЛГ, серед пацієнтів з венооклюзійною хворобою переважають чоловіки, прогноз захворювання є менш сприятливим [12].

Діагноз персистуюча ЛГ новонароджених (підгрупа 1.7) ставиться будь-якому новонародженому, який має гіпоксемію, що не відповідає ступеню паренхиматозного ураження легень, і має нормальну сформовану структуру

серця. Підвищений ризик виникнення цієї нозології спостерігається в немовлят, народжених в жінок, які приймали селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну. Відомо, що частота захворюваності на персистуючу ЛГ новонароджених становить 1,9 випадки на 1000 малюків [34].

Група 2. ЛГ, викликана хворобами лівої частини серця, зустрічається у 60 % пацієнтів із систолічною і 83 % пацієнтів з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, а також у 38 % пацієнтів з мітральним стенозом, 23 % пацієнтів з мітральною недостатністю, 29 % пацієнтів з аортальним стенозом та 16 % пацієнтів з аортальною недостатністю [49, 50]. Загальна кількість пацієнтів із цим діагнозом в структурі ЛГ становить 48-80 % [51]. Порівняно з ЛГ, хворі на ЛГ, викликану хворобами лівої частини серця, як правило є старшими, жіночої статі, у них частіше присутні супутні серцево-судинні захворювання і більшість, якщо не всі, мають ознаки метаболічного синдрому [52, 53].

Група 3. ЛГ, що виникла внаслідок захворювань легень та/або гіпоксії, переважно виникає через альвеолярну гіпоксію, що розвивається внаслідок захворювання легень, порушення контролю дихання або перебування на великій висоті. Відомо, що серед хворих на синдром комбінованого легеневого фіброзу та емфізему, поширеність ЛГ становить майже 50 % [54].

Група 4. ЛГ, що виникла внаслідок обструкції легеневих артерій, часто залишається не діагностованою, тому рівень захворюваності на цю нозологію вкрай складно визначити.

За даними іспанського реєстру, поширеність та захворюваність на ХТЕЛГ (підгрупа 4.1) становить 3,2 випадки на мільйон та 0,9 випадків на мільйон населення на рік, відповідно. Зазначено, що 1-, 3- та 5-річна виживаність складає 87 %, 75 % та 65 %, відповідно [18]. Також відомо, що ХТЕЛГ зустрічається приблизно у 0,5-2 % пацієнтів після гострої легеневої емболії [55].

До інших обструкцій легеневих артерій, що призводять до розвитку ЛГ (підгрупа 4.2) відносять тромбофільні розлади (антитіла до вовчака/антифосфоліпідні антитіла, дефіцит білка S і C, резистентність до активованого білка C, включаючи мутацію гена фактора V (фактор Лейдена),

мутацію гена протромбіну, дефіцит антитромбіну III та підвищений фактор VIII) та спленектомію, вони викликають ЛГ у 31,9 % та 3,4 % пацієнтів, відповідно [13].

Група 5. ЛГ з нез'ясованими та/або багатофакторними механізмами включає в себе декілька захворювань з багатофакторними етіопатогенетичними шляхами, тому оцінити її розповсюдженість вкрай складно.

До підгрупи 5.1 відносять гематологічні порушення. В цьому випадку ЛГ виникає при хронічних мієлопроліферативних захворюваннях, включаючи істинну поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію та хронічний мієлоїдний лейкоз [56].

Підгрупа 5.2 включає системні та метаболічні розлади – саркоїдоз (ЛГ внаслідок ускладнень виникає в 1 % - 8 % хворих) [57], гістіоцитоз легеневих клітин Лангерганса на кінцевій стадії [58], лімфангіолейоміоматоз, нейрофіброматоз I типу [59], васкуліт, пов'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами [60], хворобу накопичення глікогену типу Ia [61] та хворобу Гоше [62]. Також відомо, що більше ніж 40 % хворих з захворюваннями щитоподібної залози мають ЛГ [63].

Оклюзія мікросудинної системи, викликана емболією, що призводить до метастазування пухлин є ще однією рідкісною причиною ЛГ. Більшість зареєстрованих випадків виникають у зв'язку з карциномами молочної залози, легень або шлунку [64].

У світлі останніх подій особлива увага привернута до ЛГ, яка розвивається після COVID-19. В одних дослідженнях повідомляється про поодинокі випадки, в інших наводиться статистична оцінка в 13 % [65], при цьому наголошується, що захворювання може виникнути навіть на фоні помірної пневмонії. Вже запропоновано розглядати цей вид ЛГ як комбінацію між групами 3 та 4.

Наразі середній час з моменту появи перших симптомів захворювання до постановки діагнозу ЛГ, за даними американського та європейського реєстрів, є майже однаковим і становить $34,1 \pm 1,2$ місяці [27]. Таку тривалість постановки діагнозу, можна пояснити відсутністю патогномістичних симптомів цього

захворювання, низьким рівнем обізнаності щодо ЛГ та відсутністю усіх потрібних спеціалістів та діагностичних засобів в межах одного закладу.

1.2. Сучасні погляди на медичне забезпечення пацієнтів з рідкісними захворюваннями системи кровообігу в Україні і світі

Серед хвороб системи кровообігу вчені виділяють особливу групу РОЗ, етіологію яких пов'язують з генетичними причинами (спадкові порушення обміну речовин), вродженими вадами серця, мутаціями в рецепторі білка, який впливає на ріст тканини, впливом окремих медикаментів, вродженим пороком серця, склеродермією тощо. Патогенез цих захворювань також досі не достатньо досліджено. Крім того на різних стадіях патологічного процесу можуть приєднуватися, наприклад, проблеми системи регулювання кровообігу, дисфункції ендотелію легеневих судин тощо [66, 67].

Першою країною, яка ухвалила пакет законів про РОЗ, стали США. У 1983 р. Конгрес США ухвалив законопроект під назвою “Закон про лікування рідкісних захворювань” (Orphan Drug Act), який був першим нормативно-правовим актом спрямованим на стимулювання досліджень, розробку та маркетинг ЛЗ для РОЗ. Слід зазначити, що даний законодавчий акт став відправною точкою для багатьох інших країн в ухваленні аналогічних законів і формуванні державної політики для підтримки пацієнтів, які страждають на рідкісні захворювання.

В Україні наказом МОЗ України від 27 жовтня 2014 року № 778 (зі змінами) затверджено “Перелік рідкісних (орфанних) захворювань”, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування. (далі – Перелік).

Результати опрацювання тексту даного наказу, а також змін і доповнень до нього згідно з наказами МОЗ (від 30 грудня 2015 року № 919; від 29 червня 2017 року № 731; від 24 грудня 2019 року № 2664) представлено у таблиці 1.1. На даний час Перелік налічує 302 нозології, об'єднані в 13 груп. [68].

Таблиця 1.1

Нормативно-правові акти України щодо затвердження переліку рідкісних
(орфанних) захворювань

Нормативно-правовий акт	Внесені зміни
<p align="center">Наказ МОЗ України від 27 жовтня 2014 року № 778 (в редакції наказу МОЗ України від 30 грудня 2015 року № 919 “Про внесення змін до Переліку рідкісних(орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування “</p>	I група “Рідкісні ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин” (47 нозологій)
	II група “Рідкісні хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму” (28 нозологій)
	III група “Рідкісні розлади психіки” (3 нозології)
	IV група “Рідкісні хвороби нервової системи” (25 нозологій)
	V група “Рідкісні хвороби системи кровообігу” (8 нозологій)
	VI група “Рідкісні хвороби шкіри та підшкірної клітковини” (3 нозології)
	VII група “Рідкісні природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії” (38 нозологій)
	VIII група “Рідкісні хвороби кістково-м’язової системи та сполучної тканини” (35 нозологій)
	IX група “Деякі рідкісні інфекційні та паразитарні хвороби” (5 нозологій)
	X група “Рідкісні новоутворення” (64 нозологій)
<p align="center">Наказ МОЗ України від 27 жовтня 2014 року № 778 (в редакції наказу МОЗ України від 29 червня 2017 року № 731 “Про внесення змін до Переліку рідкісних(орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування “</p>	I група “Рідкісні ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин”, яка включала в себе 47 нозологій доповнили 7 новими нозологіями (48-54)
	IV група “Рідкісні хвороби нервової системи”, яка включала 25 нозологій додано 10 нових нозологій (26-35)
	Даним наказом доповнено перелік новим розділом XI група “Рідкісні хвороби склери, рогівки, райдужної оболонки і ціліарного тіла”, яка включає 2 нозології
<p align="center">Наказ МОЗ України від 27 жовтня 2014 року № 778 (в редакції наказу МОЗ України від 24 грудня 2019 року № 2664 “Про внесення змін до Переліку рідкісних(орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування “</p>	I група “Рідкісні ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин”, яка включала в себе 47 нозологій, доповнили 7 новими нозологіями (55-61)
	II група “Рідкісні хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму”, яка включала 28 нозологій, доповнили 1 нозологією (29)
	IV група “Рідкісні хвороби нервової системи”, яка включає 25 нозологій, доповнили 4 нозологіями (36-39)

продовження таблиці 1.1

	VII група “Рідкісні природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії”, яка включала 38 нозологій, доповнили 10 нозологіями (39-48)
	VIII група “Рідкісні хвороби кістково-м’язової системи та сполучної тканини”, яка включала 35 нозологій, доповнили 1 нозологією (36)
	X група “Рідкісні новоутворення”, яка включала 64 нозологій, доповнили 1 нозологією (65)
	XI група “Рідкісні хвороби склери, рогівки, райдужної оболонки і ціліарного тіла”, яка включала 2 нозології, доповнено 1 нозологією (3)
	Даним наказом доповнено перелік новим розділом XII група “Рідкісні хвороби органів дихання”, яка включає 1 нозологію
	Даним наказом доповнено перелік новою XIII групою “Рідкісні хвороби органів травлення”, яка включає 1 нозологію

Більш детально структура рідкісних хвороб системи кровообігу у відповідності до МКХ-10 представлено на рисунку 1.2.

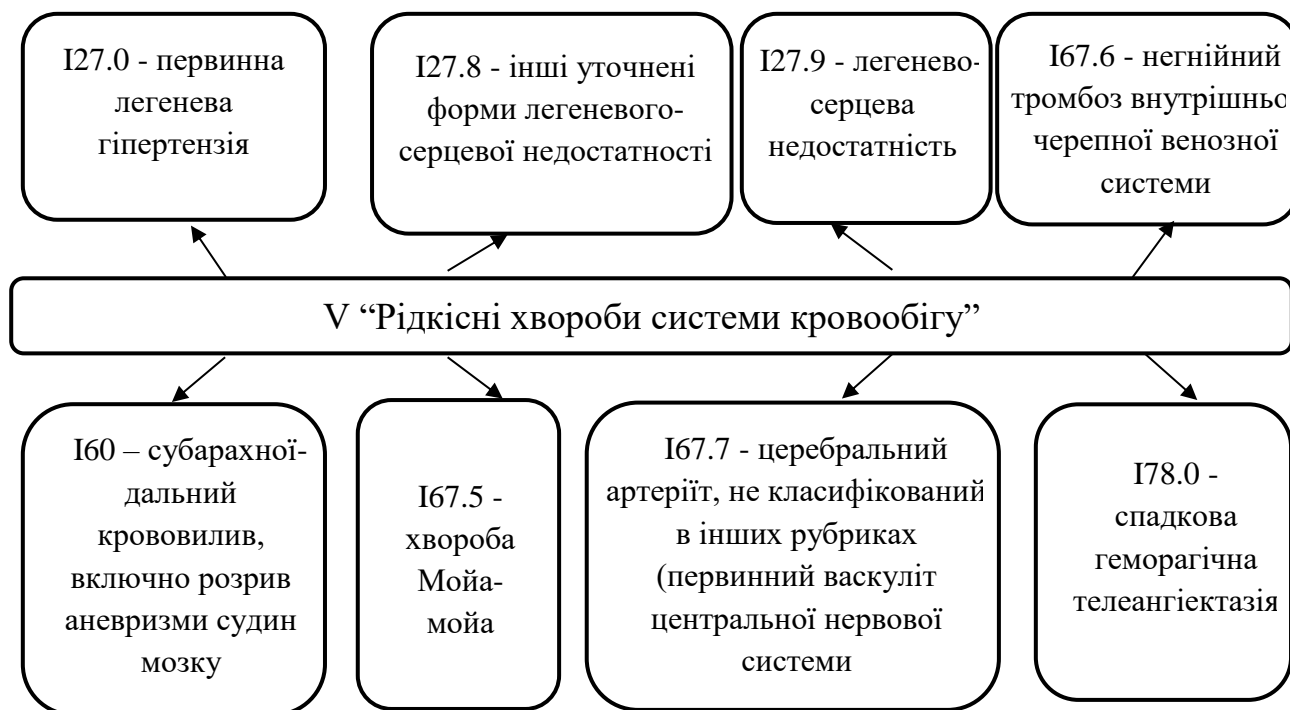


Рис. 1.2. Структура рідкісних хвороб системи кровообігу за МКХ -10

Беручи до уваги значне підвищення ролі провізорів у лікувальному процесі захворювань, зокрема РОЗ, варто навести деякі сучасні погляди вчених на етіологію та патогенез захворювань групи “Рідкісні хвороби системи

кровообігу”. Найбільш розповсюдженим захворюванням серед цієї групи є первинна легенева гіпертензія (ПЛГ) (I27.0 Primary pulmonary hypertension) (синоніми: синдром Аерза-Аррілга, хвороба Аерза, хвороба Ескудеро, чорний ціаноз). Це рідкісне захворювання легенів із синдромом задишки, болю в грудях та синкопе, що характеризується підвищеним легенево-судинним опором невідомої етіології при якому кровеносні судини в легенях звужуються, а тиск у легеневій артерії підіймається набагато вище норми. Таке ж явище відбувається у сімейній формі, яка пов’язана з неідентифікованими генами BMPR2 або іншими генами.

ВООЗ (1998 р.) класифікує ПЛГ на спорадичну (первинну) і сімейну. Вперше описано ПЛГ у 1901 р., але й досі причини та патогенез цього захворювання залишаються невідомими [69].

За висновками вчених більшість видів даного захворювання вважаються ідіопатичними, тобто не мають відомої причини виникнення або основного провокуючого фактору. Слід зазначити, що спадкові форми ПЛГ найчастіше діагностуються у жінок віком від 30 до 60 років.

Частота захворювання на ПЛГ становить 2 випадки на 1 млн населення [11]. За даними Національного інституту здоров’я США середня тривалість життя після встановлення діагнозу – 2,7 року. Без належного та вчасного медичного забезпечення причиною смерті пацієнтів з ПЛГ стають правошлуночкова серцева недостатність (47 %) та раптова зупинка серця (26 %) [70].

Інші уточнені форми легенево-серцевої недостатності (I27.8 Other specified pulmonary heart diseases) (синдром Ейзенменгера) – це захворювання є вторинним до ліво-правого шунтування крові всередині серця або між артеріальними стовбурами та збільшеного легеневого кровотоку, що призводить до високої незворотної ЛГ. Найчастіше воно розвивається в дитинстві (близько 4 % серед всіх вроджених вад серця дітей). У дорослому віці переважно діагностують у хворих з міжпередсердним шунтуванням і відкритою артеріальною протокою (визначається в 10 % випадків). Досить часто цей

синдром поєднується з іншими вродженими вадами серця [70].

Легенево-серцева недостатність (I27.9 Pulmonary heart disease, unspecified) – це форма ураження серця, що являє собою патологію, пов'язану з порушенням функцій дихальної (підвищений кров'яний тиск в легеневому кровообігу) та серцево-судинної систем (надмірний кров'яний тиск в малому кровообігу). Причинами виникнення даного захворювання є масивна емболія системи легеневих артерій, ушкодження внаслідок штучної вентиляції легенів, бронхіальна інфекція, зменшення судинної мережі легень, гіпертонія малого кола кровообігу, альвеолярна гіпоксія, підвищена в'язкість крові, ацидоз. Легенево-серцева недостатність становить 7 % всіх серцевих захворювань в світі та призводить до серйозних ускладнень [71].

Субарахноїдальний крововилив (I60 Subarachnoid haemorrhage) (САК) – це незвичайний тип інсульту, спричинений крововиливом в субарахноїдальний простір. Найчастіше він виникає спонтанно, що пов'язано з аневризмами мозку, артеріовенозною вадою розвитку або з черепно-мозковими травмами. Австралійське дослідження показало, що захворюваність САК у світі становить 26,4 випадки на 100 тис. населення. Найчастіше воно вражає пацієнтів темношкірого населення, жіночої статі віком 40-65 років (80 %), 20-40 років (15 %) та рідко зустрічається у дітей до 10 років (0,5 % від усіх випадків у популяції) [72]. САК є дуже важким станом, який в 10-15 % випадків призводить до летального результату. Однак вчасне та ефективне медичне втручання допомагає подовжити та покращити ЯЖ хворого.

Хвороба Мойямоїа (I67.5 Moyamoya disease) – це рідкісне хронічне судинне захворювання головного мозку, при якому сонна артерія черепа перекривається або звужується, зменшуючи приплив крові до мозку. Хвороба Мойямоїа призводить до ускладнень пов'язаних з наслідками інсультів, включаючи судоми, параліч та проблеми із зором. Інші ускладнення включають мовні проблеми, рухові розлади та затримки розвитку, серйозні і постійні пошкодження мозку. Без медичного та фармацевтичного забезпечення більшість людей із хворобою Мойямоїа зазнають занепаду психіки та множинних

інсультів через поступове звуження артерій, що призводить до внутрішньомозкових крововиливів та летального результату [73].

Негнійний тромбоз внутрішньочерепної венозної системи (I67.6 Nonpyogenic thrombosis of intracranial venous system) (НТВЧВС) - це рідкісне захворювання, на яке припадає < 1 % всіх інсультів може бути викликане неінфекційним (негнійним) процесом. Основними причинами НТВЧВС є онкологічні та мієлопроліферативні, зневоднення, прийом оральних контрацептивів, порушення згортання крові, колгенози, вагітність і післяпологовий період. Не менш важливим є той факт, що НТВЧВС може бути ускладненням нефротичного синдрому, а також наслідків трансплантації кісткового мозку. При поєднанні цих факторів з генетичними мутаціями ризик захворювання може підвищуватися. НТВЧВС зустрічається щорічно у 3-4 випадках на 1 млн, вражаючи частіше жінок дітородного віку (20-35 років), що найімовірніше пов'язано з вагітністю, післяпологовим періодом та використанням контрацептивів. Летальність при даному захворюванні складає від 5 до 30 %, однак вчасне лікування на ранніх стадіях НТВЧВС є результативним у 90 % хворих [74].

Церебральний артеріт, не класифікований в інших рубриках (первинний васкуліт центральної нервової системи) (ПВЦНС) (I67.7 Cerebral arteritis, not elsewhere classified) – це рідкісне захворювання, що вражає частіше судини головного, рідше спинного мозку і м'якої мозкової оболонки. Поширеність ПВЦНС коливається від 0,4 до 14 випадків на 100 тис. населення та найчастіше зустрічається у чоловіків віком від 40 до 50 років. Перебіг ПВЦНС може бути як прогресуючим (з повторним загостренням), так і монофазним. Слід зазначити, що ПВЦНС залишається маловідомим і погано діагностованим рідкісним захворюванням, що є причиною смертності у 6-8 % усіх випадків [75].

Спадкова геморагічна телеангієктазія (I78.0 Hereditary haemorrhagic telangiectasia) (СГТ) – це рідкісне захворювання, яке викликає нестандартні зв'язки, що називаються артеріовенозними вадами розвитку між артеріями та венами, що характеризується вадами розвитку різних судин (судинна дисплазія).

СГТ - це розлад генетичного характеру, що успадковується від батьків. Причини виникнення СГТ обумовлені змінами (мутаціями) у п`яти різних генах. Такий генетичний розлад однаково вражає чоловіків і жінок, у яких симптоми можуть виникати в будь-якому віці в діапазоні від 1:50 000 до 1:100 000 населення.

Установлено, що 25 % хворих мають позаназальні геморагії, які зазвичай є самообмежувальними, однак у 12 % вони є пролонгованими та потребують лікування [76]. Вчасне та ефективне медичне забезпечення дає змогу попередити рецидиви повторних кровотеч, що призводять до зменшення летальності.

Лікування рідкісних хвороб системи кровообігу потребує організації належного, якісного та безперебійного фармацевтичного забезпечення.

Результати аналізу фармацевтичної складової лікувального процесу пацієнтів з РОЗ групи V “Рідкісні хвороби системи кровообігу” затвердженої протоколами лікування на території України та зарубіжних країнах з використанням життєво необхідних ЛЗ, наведені у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Фармацевтична складова лікування життєво необхідними ЛЗ пацієнтів з РОЗ групи V “Рідкісні хвороби системи кровообігу”

№ з/п	Міжнародна непатентована назва за АТХ - класифікацією	Захворювання групи V “Рідкісні хвороби системи кровообігу”							
		127.0 - Первинна легенева гіпертензія	127.8 - Інші уточнені форми легенево-серцевої недостатності	127.9 - Легенево-серцева недостатність	160 - Субарахноїдальний крововилив	167.5 - Хвороба Мойя-мойя	167.6 - Негнійний тромбоз внутрішньо-черепної венозної системи	167.7 - Церебральний артерійт, не класифікований в інших рубриках (первинний васкуліт центральної нервової системи)	178.0 - Спадкова геморагічна телеангіктазія
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	В01А - Антитромботичні засоби								
	Warfarinum	+	+	-	-	-	+	-	-
	Rivaroxabanum	+	+	-	-	-	+	-	-
	Apixabanum або Dabigatranum etaxilatatum	+	+	-	-	-	+	-	-
	Ilprostum	+	+	-	-	-	+	-	-
	Epoprostenolum	+	+	-	-	-	+	-	-
	Treprostinilum	+	+	-	-	-	+	-	-
	Beraprostum	+	+	-	-	-	+	-	-
	Selexipagum	+	+	-	-	-	+	-	-
2	В01А В - Група гепарина								
	Heparinum natricum	-	-	-	-	-	+	-	-
	Nadroparinum calcium	-	-	-	-	-	+	-	-

<i>продовження таблиці 1.2</i>									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	B01A C - Антиагреганти								
	Acidum acetylsalicylicum	-	-	-	-	+	+	-	-
4	B02A A01 - Антигеморагічні засоби. Інгібітори фібринолізу								
	Acidum aminocaproicum	-	-	-	-	-	-	-	+
	Acidum tranexamicum	-	-	-	-	-	-	-	+
5	C01 – Кардіологічні препарати								
	Digoxinum	+	-	-	-	-	-	-	+
	Strophantinum	-	-	+	-	-	-	-	-
	Molsidominum	-	-	+	-	-	-	-	-
	Acidum adenosintriphosphoricum	-	-	+	-	-	-	-	-
6	C02K - Інші антигіпертензивні засоби								
	Bosentanum	+	-	-	-	-	-	-	-
	Macitentanum	+	-	-	-	-	-	-	-
	Riociguatum	+	-	-	-	-	-	-	-
7	C03 - Сечогінні препарати								
	Hydrochlorothiazidum	-	-	+	-	-	-	-	+
	Acidum etacrynicum	-	-	+	-	-	-	-	+
	Spirolactonum	+	+	-	-	-	-	-	-
	Furosemidum	+	+	-	-	-	-	-	-
	Torasemidum	+	+	-	-	-	-	-	-
8	C08 - Антагоністи кальцію								
	Amlodipinum	+	+	-	-	-	-	-	-
	Diltiazemum	+	+	-	-	-	-	-	-
	Nifedipinum	+	+	-	-	-	-	-	-
	Nimodipinum	-	-	-	+	-	-	-	-

<i>продовження таблиці 1.2</i>									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Verapamilum	-	-	-	-	+	-	-	-
	Diazepamum	-	+	-	-	-	-	-	-
9	C09A A02 - Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні								
	Enalaprilum	-	-	-	-	-	-	-	+
10	G04B - Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики								
	Sildenafilum	+	-	-	-	-	-	-	-
	Tadalafilum	+	-	-	-	-	-	-	-
	Vardenafilum	+	-	-	-	-	-	-	-
11	H02A B - Глюкокортикоїди								
	Methylprednisolonum	-	-	-	-	-	-	+	-
	Prednisolonum	-	-	-	-	-	-	+	-
12	L01A - Антинеопластичні засоби								
	Cyclophosphamidum	-	-	-	-	-	-	+	-
	Rituximabum	-	-	-	-	-	-	+	-
	Bovacizumab	-	-	-	-	-	-	-	+
	Pomalidomidum	-	-	-	-	-	-	-	+
	Thalidomidum	-	-	-	-	-	-	-	+
13	L04A A - Селективні імуносупресанти								
	Acidum mycophenolicum	-	-	-	-	-	-	+	-
14	N03A - Протиепілептичні засоби								
	Phenytoinum	-	-	-	+	-	-	-	-
	Levetiracetamum	-	-	-	+	-	-	-	-
15	R06A D - Похідні фенотіазину								
	Promethazinum	-	-	-	+	-	-	-	-

За результатами аналізу фармацевтичної складової процесу лікування хворих на рідкісні захворювання системи кровообігу виявлено групи ЛЗ за анатома – терапевтично – хімічною (АТХ) – класифікацією, що найчастіше використовуються у фармакотерапії цих хвороб. Група “Антитромботичні засоби” (В01А) використовуються при лікуванні ПЛГ(127.0), інших уточнених форм легенево-серцевої недостатності (І27.8), НТВЧВС (І67.6) [77]. Група “Антагоністи кальцію” (С08) використовуються у фармакотерапії ПЛГ(127.0), інших уточнених форм легенево-серцевої недостатності (І27.8), САК (І60), хвороби Мойамойа (І67.5). Група “Сечогінні препарати” (С03) входить до фармацевтичної складової при лікуванні ПЛГ(127.0), інших уточнених форм легенево-серцевої недостатності (І27.8), легенево-серцевої недостатності (І27.9), спадкової геморагічної телеангіектазії (І78.0). Антинеопластичні засоби групи L01A входять в лікувальну програму та використовуються для лікування церебрального артеріїту, не класифікованого в інших рубриках (ПВЦНС (І67.7), СГТ (І78.0) [78].

Частота призначень препаратів окремих груп за АТХ – класифікацією для фармакотерапії рідкісних захворювань системи кровообігу представлена у таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

Частота призначення препаратів окремих груп за АТХ- класифікацією для лікування рідкісних захворювань системи кровообігу

Код за АТХ	Назва групи	Коефіцієнт частоти призначення
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
В01А	Антитромботичні засоби	0,333
В01А В	Група гепарина	0,028
В01А С	Антиагреганти	0,028
В02А А01	Антигеморагічні засоби. Інгібітори фібринолізу	0,028
С01	Кардіологічні препарати	0,069
С02К	Інші антигіпертензивні засоби	0,042
С03	Сечогінні препарати	0,139
С08	Антагоністи кальцію	0,125
С09А А02	Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні	0,014

<i>продовження таблиці 1.3</i>		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
G04B	Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики	0,042
H02A B	Глюкокортикоїди	0,028
L01A	Антинеопластичні засоби	0,069
L04A A	Селективні імуносупресанти	0,014
N03A	Протиепілептичні засоби	0,028
R06A D	Похідні фенотіазину	0,014

Фармацевтичне забезпечення для лікування даної категорії пацієнтів повинно здійснюватися за рахунок державного бюджету згідно з основними положеннями Закону України від 15 квітня 2014 року № 1213-VII “Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров’я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань” [79]. Слід зазначити, що в Україні затверджено протоколи лікування лише для двох із восьми нозологій групи V “Рідкісні хвороби системи кровообігу” - ПЛГ і САК, які терміново потребують перегляду [80, 81]. Інші захворювання цієї групи зовсім не мають затверджених МОЗ протоколів лікування, а лише застосовуються визнані серед науковців методи фармакотерапії.

Водночас на сьогодні з восьми нозологій групи V “Рідкісні хвороби системи кровообігу” державне фінансування для лікування цих пацієнтів передбачено лише для хворих на ЛГ відповідно до наказу МОЗ від 27 жовтня 2014 року № 778 (в редакції від 30 грудня 2015 року № 919 “Про внесення змін до “Переліку” рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування” [68].

Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) від 25 березня 2009 року № 333 (в редакції Постанови КМУ № 1149 від 27 грудня 2018 року) закупівля необхідних ЛЗ для лікування РОЗ на виконання міських цільових програм, можлива тільки за умови їх включення до Національного переліку основних ЛЗ та наявної реєстрації ЛЗ в Україні. Крім

того, законодавчо обмежена самостійна закупівля закладами охорони здоров'я за бюджетні кошти ЛЗ, які не включені до зазначеного Національного переліку, але мають встановлені граничні оптово-відпускні ціни [82, 83]. Їх закупівля проводиться виключно централізовано МОЗ.

Відомо, що у жодній країні світу не вистачає коштів на покриття витрат для лікування хворих, в тому числі хворих на РОЗ. Тим не менш слід зазначити, що у США, країнах-членах ЄС, Японії та деяких інших країнах виробникам препаратів для лікування всі без виключення РОЗ на всіх “етапах життєвого циклу” препарату надаються всілякі преференції. У США, наприклад, передбачені федеральні податкові знижки (50 % витрат на клінічні дослідження). У країнах-членах ЄС надають безоплатну допомогу під час укладання протоколу клінічних досліджень, передбачена прискорена процедура розгляду документів у процесі реєстрації ліків, можлива їх реєстрація на підставі незавершених клінічних досліджень. Пацієнтам з РОЗ також встановлено граничний рівень торгової націнки граничного рівня торгової націнки (в Італії, Іспанії вона не перевищує 7,5 євро за упаковку) [83]. Також надається 50 % пільга на обов'язкові митні збори на до-реєстраційному етапі, подовжено термін патентного захисту. У Болгарії, наприклад, впроваджено систему реімбурсації — встановлено три фінансові ліміти (фіксована сума в грошовій одиниці – “євро”) для покриття витрат хворих з легким, середньої тяжкості та тяжким перебігом орфанної хвороби. У рамках свого фінансового ліміту пацієнт може придбати будь-який препарат з лінійки фармацевтичної компанії — світового лідера їх виробництва, витрати на який відшкодовуються державою [83]. Привертає увагу також той факт, що велике значення розвинуті зарубіжні країни приділяють фармакоеконімічним дослідженням процесу профілактики і лікування захворювань взагалі, і зокрема орфанних, а також визначенню рівня потреби у відповідних ЛЗ та впливу цих витрат на державний бюджет країни [83]. Такий мультикритеріальний підхід дає змогу визначити стратегію лікування та рівень фінансового впливу на бюджет [84, 85].

Норми регулювання відносин “держава-пацієнт” стосовно лікування та

профілактики рідкісних захворювань зазначені у ст. 53 “Основ законодавства України про охорону здоров’я”, яка гарантує організацію державою заходів з профілактики РОЗ та надання відповідної медичної допомоги. Хворі на РОЗ безперервно, довічно та безоплатно мають бути забезпечені необхідними ЛЗ і харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання відповідно до затвердженого Переліку [68, 79]. Однак критерії включення/виключення будь-якого захворювання в цей Перелік не зовсім зрозумілі, а визначення терміну “Рідкісні (орфанні) захворювання” в Законі України від 15 квітня 2014 року № 1213-VII, “Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров’я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань” стосується переважно юридичної, а не медичної складової [79].

Крім того, в чинних нормативних документах не прописані права хворого у процесі призначення йому ЛЗ, закупівля яких фінансується з Державного бюджету України згідно із затвердженим Порядком в межах бюджетних призначень [79].

Слід зазначити, що постановою КМУ від 31 березня 2015 року № 160 “Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання” не передбачено порядку забезпечення орфанних хворих, виявлених вперше, необхідним лікуванням за кошти Державного бюджету України. Цю функцію делеговано місцевим та регіональним бюджетам із залученням благодійних організацій та фондів. В умовах нинішнього недофінансування галузі охорони здоров’я України дедалі частіше залишаються без гарантованої державою безоплатної фармацевтичної підтримки дорослі хворі внаслідок необхідності першочергового забезпечення пацієнтів дитячого віку [86, 87].

Прийнятий Закон України від 25 грудня 2015 року № 922-VIII “Про публічні закупівлі” дещо обмежує організацію фармацевтичного забезпечення якісними та ефективними ЛЗ, оскільки пріоритетними для закупівлі вважаються ЛЗ з найменшою вартістю без урахування індивідуального підходу до лікування

даної категорії пацієнтів.

Схвалена розпорядженням КМУ від 28 квітня 2021 року № 377-р “Концепція розвитку системи надання медичної допомоги громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021—2026 роки” надасть змогу впровадити державно-приватне партнерство із залученням та стимулюванням фармацевтичних компаній, які спільно з органами влади здійснюватимуть фармацевтичне забезпечення пацієнтів з РОЗ певної нозології [88].

Слід підкреслити, що основні положення Концепції також привертають увагу питанням організації підвищення професійної кваліфікації фахівців щодо ранньої діагностики, профілактики та лікування РОЗ, “організації мульти- та міжсекторальної взаємодії громадських об’єднань громадян із такими діагнозами, підвищення обізнаності населення” щодо проблем РОЗ та їх профілактики та розвитку міжнародного, наукового співробітництва у сфері надання медичної допомоги громадянам, що страждають на РОЗ в Україні [26].

1.3. Дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України

В Україні затверджено наказом МОЗ від 21 червня 2016 року № 614 “Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Легенева гіпертензія у дорослих”, розроблений на основі адаптованої клінічної настанови “Легенева гіпертензія”, яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у клінічних настановах [89].

Адаптована клінічна настанова лікування дорослих хворих на ЛГ включає застосування антикоагулянтів (Warfarinum, Rivaroxabanum, Apixabanum або Dabigatranum etaxilatum), діуретиків (Spironolactonum, Furosemidum, Torasemidum), серцевих глікозидів (Digoxinum), блокаторів кальцієвих каналів

(БКК) (Amlodipinum, Diltiazemum, Nifedipinum), простагландинів (Poprosum, Epoprostenolum, Treprostiniolum, Beraprostum), антагоністів рецепторів простагландинів (Selexipagum), APE (Bosentanum, Ambrisentanum, Macitentanum), інгібіторів фосфодіестерази-5 (ІФДЕ-5) (Sildenafilum, Tadalafilum, Vardenafilum), стимуляторів розчинної гуанілатциклази (Riociguat). В той самий час в Україні досі не зареєстровані: Epoprostenolum, Treprostiniolum, Beraprostum, Selexipagum, Macitentanum, Tadalafilum, Vardenafilum [11, 89].

Одночасно в Україні для фармакотерапії хворих на ЛГ застосовують лише 16 міжнародних непатентованих назв (МНН) ЛЗ із рекомендованих 23 [11].

Для детального вивчення цього сегмента ринку здійснено аналіз асортименту МНН, включених до Адаптованої клінічної настанови і Уніфікованого клінічного протоколу, та чинних в Україні нормативних документах (табл.1.4).

Таблиця 1.4

Перелік МНН, для лікування ЛГ у дорослих хворих, у нормативних документах (за АТХ – класифікацією)

№ з/п	МНН, включені до Адаптованої клінічної настанови	Уніфікований клінічний протокол	Державний реєстр лікарських засобів	Національний перелік основних лікарських засобів	Державний формуляр лікарських засобів (14-видання)
1	2	3	4	5	6
I	В01А - Антитромботичні засоби				
1	Варфарин (Warfarinum)	+	+	+	+
2	Рівароксабан (Rivaroxabanum)	+	+	-	+
3	Апіксабан (Apixabanum)	+	+	+	+
4	Дабігатран етаксілат (Dabigatranum etaxilatam)	+	+	+	+
5	Ліопрост (Poprosum)	+	+	-	+
6	Епопростенол (Epoprostenolum)	+	-	-	-
7	Трепростиніл (Treprostiniolum)	+	-	-	-
8	Берапрост (Beraprostum)	+	-	-	-
9	Селексіпаг (Selexipagum)	+	-	-	-
II	С03С - Сечогінні				
1	Спіронолактон (Spironolactonum)	+	+	+	+

<i>продовження таблиці 1.4</i>					
1	2	3	4	5	6
2	Фуросемід (Furosemidum)	+	+	+	+
3	Торасемід (Torasemidum)	+	+	-	+
	C01A - Серцеві глікозиди				
1	Дигоксин (Digoxinum)	+	+	+	+
IV	C08C - Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини				
1	Амлодипін (Amlodipinum)	+	+	+	+
2	Дилтіазем (Diltiazemum)	+	+	+	+
3	Ніфедипін (Nifedipinum)	+	+	+	+
V	C02K - інші антигіпертензивні засоби				
1	Бозентан (Bosentanum)	+	+	-	-
2	Амбризентан (Ambrisentanum)	+	+	-	-
3	Ріоцигуат (Riociguatum)	+	+	-	-
4	Мацитентан (Macitentanum)	+	-	-	-
VI	G04B - Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики				
1	Силденафіл (Sildenafilum)	+	+	+	+
2	Тадалафіл (Tadalafilum)	+	-	-	-
3	Варденафіл (Vardenafilum)	+	-	-	-

Примітка: наявний (+), відсутній (-)

Результати аналізу асортименту ЛЗ, для лікування ЛГ у дорослих хворих на вітчизняному ринку показав, що не всі МНН для лікування даної нозології є зареєстрованими на території України: Epoprostenolum, Treprostinil, Beraprostum, Selexipagum, Macitentanum, однак Tadalafilum, Vardenafilum (зареєстровані в Україні для лікування еректильної дисфункції). Проте не всі МНН входять до Національного переліку основних ЛЗ (Rivaroxabanum, Poprosum, Epoprostenolum, Treprostinil, Beraprostum, Selexipagum, Macitentanum, Toracemide, Bosentanum, Ambrisentanum, Riociguat, Tadalafilum, Vardenafilum) та Державного формуляра лікарських засобів (Epoprostenolum, Treprostinil, Beraprostum, Selexipagum, Macitentanum, Bosentanum, Ambrisentanum, Riociguat, Tadalafilum, Vardenafilum), що зменшує фізичну та економічну доступність хворих на ЛГ до лікування новітніми ЛЗ. Препарати, які не внесені до даного реєстру законодавчо обмежені до їх придбання самостійно закладами охорони здоров'я за бюджетні кошти, а тільки централізовано МОЗ.

Не менш важливою складовою процесу вивчення ринку є аналіз асортиментної політики на фармацевтичному ринку України. Показник

асортиментної залежності від імпорту у вигляді співвідношення кількості відповідних торговельних назв (ТН) на фармацевтичному ринку України представлений у таблиці 1.5.

Таблиця 1.5

Асортиментна залежність ринку ЛЗ для лікування дорослих хворих на ЛГ в Україні

№ з/п	МНН для лікування дорослих хворих на ЛГ (за АТХ-класифікацією)	Кількість вітчизняних ТН ЛЗ	Кількість іноземних ТН ЛЗ
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
I	В01А - Анти тромботичні засоби	1	9
1	Варфарин (Warfarinum)	1	4
2	Рівароксабан (Rivaroxabanum)	0	1
3	Апіксабан (Apixabanum)	0	2
4	Дабігатран етаксілат (Dabigatranum etaxilatatum)	0	1
5	Ліопрост (Lipoprostum)	0	1
II	С03С - Сечогінні	15	16
1	Спіронолактон (Spironolactonum)	2	4
2	Фуросемід (Furosemidum)	4	5
3	Торасемід (Torasemidum)	9	7
III	С01А - Серцеві глікозиди	3	0
1	Дигоксин (Digoxinum)	3	0
IV	С08С - Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини	14	14
1	Амлодипін (Amlodipinum)	9	9
2	Дилтіазем (Diltiazemum)	1	1
3	Ніфедипін (Nifedipinum)	4	4
V	С02К - інші антигіпертензивні засоби	0	11
1	Бозентан (Bosentanum)	0	5
2	Амбризентан (Ambrisentanum)	0	3
3	Ріоцигуат (Riociguatum)	0	3
VI	G04В - Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики	1	1
1	Силденафіл (Sildenafilum)	1	1

З даних наведених у таблиці 1.5, видно, що на фармацевтичному ринку України кількість ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих хворих вітчизняного виробництва становлять лише 40 % (34), тоді як імпортовані ЛЗ займають аж 60 % (51) основного асортименту ЛЗ для необхідної фармакотерапії.

Фармацевтичний ринок України представлений великою кількістю зареєстрованих ТН ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп (рис. 1.3).

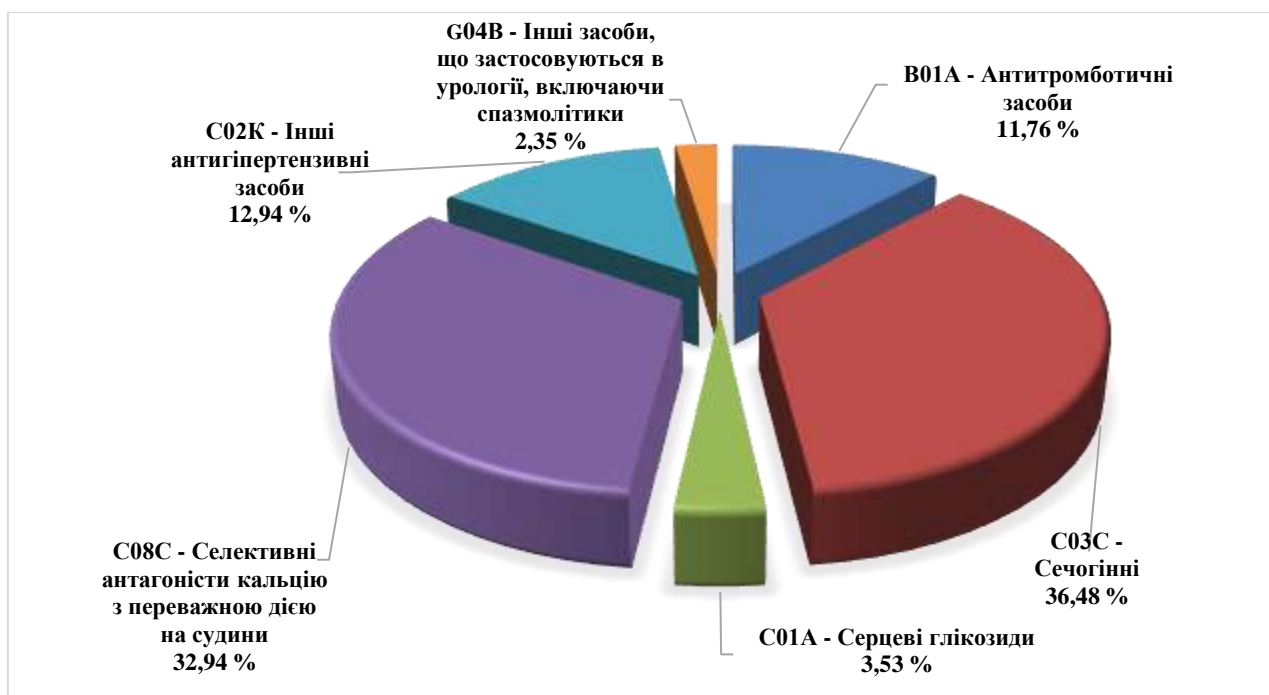


Рис. 1.3. Структура розподілу ТН ЛЗ для фармакотерапії ЛГ у дорослих на фармацевтичному ринку України (за АТХ – класифікацією)

Тобто, на вітчизняному ринку більшість ТН препаратів представлена групою С03С – Сечогінні – 36,48 %, С08С - Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини - 32,94 %. Третє місце за кількістю зареєстрованих ТН ЛЗ в Україні займають С02К - Інші антигіпертензивні засоби – 12,94 %, В01А - Антитромботичні засоби – 11,76 %. Найменшу кількість ТН ЛЗ зареєстровано серед С01А - Серцеві глікозиди – 3,53 % та G04В - Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики – 2,35 %.

Належне гарантування постачання населенню ЛЗ залежить сьогодні від багатьох факторів: від можливості розробки та виробництва основних груп фармацевтичних продуктів чи їх імпорту, до підвищення ефективності та фізичної та економічної доступності ліків. Проте в Україні, попри перманентне реформування медичного і фармацевтичного сектора, значна кількість проблем щодо формування збалансованої системи фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ не вирішена. Однією з найгостріших сьогодні є проблема

імпортозалежності вітчизняного ринку ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих. Деякою мірою виключення складають групи: C03C - Сечогінні, C08C - Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини, C01A - Серцеві глікозиди та G04B - Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики.

ЛЗ для лікування хворих на ЛГ представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку виробниками таких іноземних країн: Німеччина - 16,56 %, Індія – 12,89 %. Проміжну позицію серед країн – експортерів ЛЗ для лікування ЛГ в Україні є Франція, Польща, Словенія, Румунія, кожна з яких представляє близько 5,97 % ТН ЛЗ. Інші країни такі як Ірландія, Італія, Канада, Хорватія, Чеська Республіка, Болгарія, Боснія і Герцоговина, Грузія, Іспанія, Китай, Латвія, Туреччина, Фінляндія, Швейцарія постачають на вітчизняний ринок до 46,67 % кількості ТН ЛЗ.

В Україні за кількістю ТН ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих хворих серед вітчизняних виробників домінуючі позиції займають ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”, ПАТ “Фармак”, ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, ПАТ “Науково-виробничий центр “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”, ТОВ “Фармекс Груп”, Україна та інші (рис. 1.4) [3].

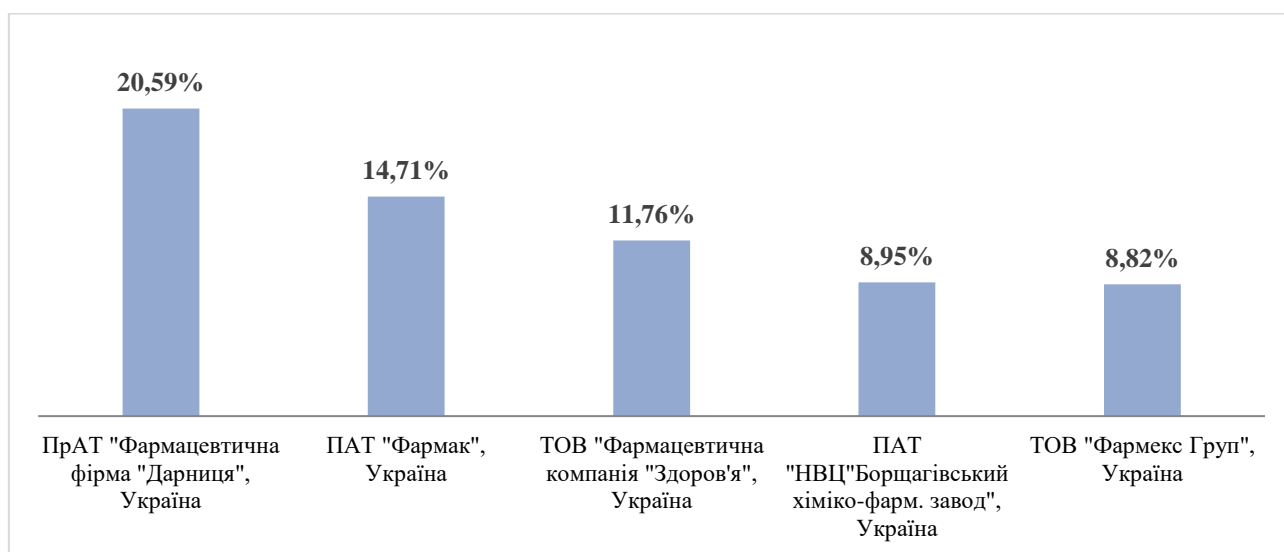


Рис. 1.4. Рейтинг вітчизняних виробників за кількістю ТН ЛЗ, що виробляються для лікування хворих на ЛГ, %

Отже, проаналізований асортимент ЛЗ для лікування хворих на ЛГ, є недостатнім для здійснення належної фармакотерапії хворим на ЛГ. Тому його розширення шляхом розробки нових конкурентоздатних за ефективністю, безпечністю і ціною ЛЗ є вельми актуальною проблемою.

Попри те, що за останнє десятиліття був досягнутий значний прогрес у розумінні патогенезу ЛГ, це захворювання досі залишається невиліковним [90]. Терапія ЛГ направлена, в першу чергу, на уповільнення прогресування хвороби, зменшення вираженості її симптомів, збільшення виживаності пацієнтів, поліпшення якості життя та подовження його тривалості.

1.4. Аналіз фармацевтичної складової процесу лікування легеневої гіпертензії у дорослих в Україні і світі

Оскільки першопричиною ЛГ можуть бути різні патології, лікування пацієнтів з різними нозологіями відрізняється. Хворі на ЛГ, викликану хворобами лівої частини серця, ЛГ, що виникла внаслідок захворювань легень та/або гіпоксії та ЛГ з нез'ясованими та/або багатофакторними механізмами, як правило, потребують лише лікування основного захворювання, що розглядається у відповідних протоколах. ЛГ та ЛГ, що виникла внаслідок обструкції легеневих артерій, потребують специфічної терапії, яку описано нижче. Протоколи лікування ЛГ у дітей розглядаються окремо.

Сьогодні розробка сучасних видів терапії ЛГ проводиться здебільшого для ЛГ, зокрема для підгруп 1.1, 1.3 та 1.4. Підвищена увага вчених до цих нозологій спричинена тим, що саме при прекапілярних формах ЛГ відзначається тяжкий прогноз захворювання. Варто зауважити, що це лікування не завжди може бути апроксимовано на інші форми ЛГ [80].

Ключові принципи терапії ЛГ сформульовані експертами міжнародних кардіологічних і пульмонологічних спільнот [91-94], затвержені в якості базисних практичних рекомендацій як в Європі, так і в США [93, 94]. В

прийнятій на сьогодні стратегії ведення пацієнтів з ЛГ можна виділити три основні складові: загальні рекомендації, підтримуючу та специфічну терапії [95].

Дотримання загальних рекомендацій для усіх хворих на ЛГ дозволяє зменшити ризик погіршення перебігу захворювання внаслідок впливу зовнішніх факторів. До загальних рекомендацій відносять: профілактику інфекційних захворювань (вакцинація від грипу та пневмококу), уникнення переохолодження, підйому в гори, інтенсивних фізичних навантажень, різких змін положення тіла, запобігання вагітності тощо. З пацієнтом обговорюється його щоденна робоча активність, контрацепція (рекомендовано використання контрацептивів, що не містять естрогенів, бар'єрні методи контрацепції), постменопаузальна гормональна терапія, підготовка до планових хірургічних втручань (перевагу слід віддавати епідуральній анестезії) та специфіка перельотів. Хворим на ЛГ слід уникати тривалого прийому нестероїдних протизапальних засобів [11], а прийом бета-блокаторів та нітратів протипоказаний. Психосоціальна підтримка є також важливою, оскільки за статистикою у 35 % пацієнтів з ЛГ розвиваються тривожні стани, панічні атаки та депресія [96].

Підтримуюча терапія полягає в прийомі антикоагулянтів, діуретиків, серцевих глікозидів, кисневій терапії та препаратів для лікування анемії. До 1990-х років підтримуюча терапія була загальною для усіх хворих на ЛГ [97].

Обґрунтуванням для призначення пероральної антикоагулянтної терапії стало виявлення організованих тромбів в дрібних артеріях при дослідженні аутопсійного матеріалу пацієнтів з ІЛГ, що спостерігалось в 56-57 % випадків [98]. Однак даних, отриманих у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) недостатньо, щоб підтвердити її доцільність. Щобільше, згідно з останніми дослідженнями, вживання антикоагулянтів серед пацієнтів з окремими нозологіями ЛГ мало негативні наслідки [99-101]. Тому сьогодні призначення цих ЛЗ у пацієнтів з ЛГ вважається доцільним тільки за наявності підтверджених артеріальних або венозних тромбозів, фібриляції/тріпотіння передсердь та правошлуночкової серцевої недостатності [95, 102].

Діуретики при ЛГ призначають з метою усунення та профілактики застійних явищ, які виникають внаслідок декомпенсованої правої серцевої недостатності. РКД по застосуванню цієї групи препаратів при ЛГ відсутні, однак клінічний досвід показує виражене поліпшення симптоматики при використанні петльових діуретиків. Вибір ЛЗ, їх поєднання, дозування та спосіб введення повинні строго регулюватися лікарем. Особливу увагу потрібно приділяти контролю функції нирок та біохімічним показникам крові, оскільки внаслідок гіпокаліємії та зменшення внутрішньо судинного об'єму може розвинути ниркова недостатність [103]. У світовій практиці використовують наступні групи препаратів: петльові, тiazидові та тiazидоподібні діуретики, антагоністи альдостерону [95].

Серцеві глікозиди призначаються для уповільнення тріпотіння шлуночків у хворих на ЛГ із передсердною тахікардією [104]. Найбільш відомим і дослідженим є препарат дігоксин, що продемонстрував позитивний вплив на серцевий викид при короткотривалій терапії у хворих на ІЛГ з дисфункцією правого шлуночка, що виникла через ЛГ. Проте, слід зауважити, що його ефективність при постійному введенні невідома [105]. Пацієнтам з декомпенсацією стану або термінальною стадією ЛГ для поліпшення скорочувальної здатності правого шлуночка і підтримки адекватного перфузійного тиску призначають адрено- і допамін-стимулятори та інші кардіотонічні препарати (добутамін, допамін, норадреналін) [106, 107].

Відомо, що анемія при ЛГ може призвести до зниження толерантності, до фізичних навантажень та підвищення рівня смертності. Дефіцит заліза реєструється у 43 % пацієнтів з ІЛГ, 46 % пацієнтів з ЛГ, асоційованої з системною склеродермією, та в 56 % пацієнтів з синдромом Ейзенменгера. Тому хворим на ЛГ для профілактики прогресування захворювання рекомендується проводити корекцію залізодефіцитних станів [108].

Сучасна специфічна терапія, схвалена FDA, включає наступні класи ЛЗ: БКК; аналоги простагліну; АРЕ; ІФДЕ-5 та активатори циклічного гуанозинмонофосфату [108, 110].

Терапію БКК призначають пацієнтам з ЛГ, які при проходженні гострого вазореактивного тесту (ВРТ), отримали позитивну відповідь (близько 15 % хворих на ЛГ). Застосування БКК є ефективним у хворих на ІЛГ, спадкову ЛГ та ЛГ, викликану ліками або токсинами [111]. На жаль, пацієнти, які тривалий час відповідають на терапію БКК, зустрічаються вкрай рідко. Ці хворі вимагають ретельного спостереження і проведення оцінки ефективності та безпеки лікування кожні 3-4 місяці для своєчасного переходу на інші специфічні препарати.

Лікування БКК починають з мінімальної дози і збільшують до максимально переносимої з урахуванням можливої системної гіпотензії та набряків, що є побічною реакцією на цю терапію. Вибір препарату залежить від вихідної частоти серцевих скорочень та наявності супутньої артеріальної гіпертензії.

У разі, якщо хворий отримав негативну відповідь на гострий ВРТ, призначають інші препарати специфічної терапії. Вибір ЛЗ обумовлюється патогенезом тої чи іншої форми ЛГ та способом регулювання тиску в легеневій артерії [112].

Першими препаратами, що офіційно були затверджені FDA для лікування ЛГ, є аналоги простагландину (простагландин I₂) [113-115]. Простагландин має потужні антипроліферативні, протизапальні, цитопротекторні, судинорозширювальні властивості та інгібує агрегацію тромбоцитів. Його дія реалізується через специфічні рецептори, які призводять до збільшення продукції циклічного аденозинмонофосфату. Відомо, що у пацієнтів з ЛГ рівень ендogenous простагландину знижений [116].

Сучасну стратегію лікування пацієнтів з ЛГ можна розділити на три основних етапи:

- Перший етап включає загальні заходи (реабілітаційні програми, планові хірургічні втручання, психосоціальну підтримку, генетичне консультування) та підтримуючу терапію (пероральні антикоагулянти, діуретики, кисневу терапію, дігосин), проведення гострого ВРТ та визначення

показань для терапії БКК в спеціалізованих центрах;

- Другий етап включає початкову терапію високими дозами БКК пацієнтів з позитивним ВРТ, а також монотерапію у пацієнтів з негативним ВРТ згідно з рекомендаціями для кожного окремого препарату;
- Третій етап пов'язаний з оцінкою відповіді на первинну лікарську терапію. В разі неадекватної відповіді доцільно розглядати комбіновану терапію відповідними препаратами або трансплантацію легень.

Таким чином, фармакотерапія цієї нозології є послідовною, ґрунтується на тривалому курсовому прийомі значної кількості ЛЗ, амбулаторному та стаціонарному лікуванні. У зв'язку з цим своєчасність і повнота надання фармацевтичної допомоги найчастіше стає одним з провідних факторів ефективного лікування хворих на ЛГ.

Для специфічної фармакотерапії хворих на ЛГ нині ESC/ERS затверджені наступні групи засобів для лікування ЛГ: АРЕ - бозентан, амбрізентан; ІФДЕ-5 – силденафіл, тадалафіл; простагландини - ілопрост, трепростініл, епопростенол; БКК - амлодипін, дилтіазем, ніфедипін; серцеві глікозиди – дігосин; антикоагулянти – варфарин, рівароксабан, апіксабан, дабігатран етаксілат; діуретики - спіронолактон, фуросемід, торасемід; кисень.

Розглянемо асортимент ЛЗ деяких груп для лікування ЛГ у дорослих.

Терапія АРЕ викликана зменшенням вираженості симптомів підвищення толерантності хворих на ЛГ до навантаження.

Амбрізентан - АРЕ, який переважно зв'язується з ендотеліновими рецепторами типу А. Амбрізентан був вивчений в пілотному дослідженні Galie N. та співавтори, а також РКД, що продемонстрували його ефективний вплив на симптоматику, фізичні можливості та гемодинаміку при ЛГ [117].

Бозентан - пероральний активний АРЕ А і В типу. При ЛГ в шести РКД (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY і COMPASS 2), які продемонстрували поліпшення толерантності до фізичних навантажень, ФК, гемодинаміки, ЕхоКГ та доплерографічних показників [118]. У 12-тижневих рандомізованих контрольованих плацебо дослідженнях ARIES-1 і ARIES-2

(Ambrisentan in PAH a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) оцінювали ефективність і безпеку амбрізентана в дозах 2.5, 5 та 10 мг у 393 дорослих хворих на ЛГ. На тлі лікування стабілізувався стан хворих, зменшувалася потреба в трансплантації, проведенні передсердної септостомії, госпіталізаціях. Річна виживаність сягала 95 %, підвищення печінкових трансаміназ реєструвалося до 10 % випадків, було дозозалежним і оборотнім.

Ситакзентан - АРЕ, що має високу біодоступність (> 90 %) і тривалу дію (період напіввиведення 10 год). В дозі 100 мг/добу рекомендований для лікування хворих з ЛГ III ФК для покращення толерантності до фізичних навантажень. Доказова база ефективності та безпеки препарату у хворих з ЛГ ґрунтується на серії рандомізованих досліджень STRIDE [119].

Мацітентан - АРЕ який був вивчений в РКД з включенням 742 пацієнтів на ЛГ, які отримували мацітентан в дозах 3 або 10 мг проти групи плацебо впродовж 100 тижнів. На тлі терапії мацітентаном значно зменшувалася частота досягнення композитної кінцевої точки захворюваності та летальність серед пацієнтів з ЛГ, покращувалась ЯЖ. Не було зареєстровано випадків гепатотоксичності, зниження рівня гемоглобіну ≤ 8 г/дл спостерігалось у 4,3 % пацієнтів, які отримували 10 мг мацітентану.

Доведено зменшення виражених симптомів підвищення толерантності до навантаження, і уповільненні прогресування захворювання при прийомі ІФДЕ-5 і стимуляторів рецепторів гуанілатциклази (РГЦ). Оскільки судини легень мають значну кількість фосфодіестерази 5 типу, потенційна клінічна користь ІФДЕ-5 була досліджена у хворих на ЛГ [120]. Всі ІФДЕ-5, схвалені для лікування ЛГ (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) викликають значну вазодилатацію судин легень з максимальним ефектом через 60, 75-90 і 40-45 хвилин.

Силденафіл - ІФДЕ-5, що досліджений в чотирьох РКД у пацієнтів з ЛГ з позитивним впливом на толерантність до фізичного навантаження, клінічну симптоматику та гемодинаміку. До застосування схвалена доза силденафілу 20 мг/добу. Більшість побічних ефектів силденафілу є легкими або помірними та

пов'язані з вазодилатацією (головний біль, носова кровотеча) [121].

Тадалафіл – селективний ІФДЕ-5, який приймається один раз на день. В РКД за участю 406 дорослих пацієнтів з ЛГ, які отримували тадалафіл в дозі 2.5, 5, 10 і 20 мг/добу, доведено позитивний вплив на толерантність до фізичного навантаження, симптоматику та гемодинаміку [122].

Ріоцигуат - стимулятор гуанілатциклази, який подібно до ІФДЕ-5 типу, уповільнює деградацію циклічного гуанозинмонофосфат, стимулює РГЦ, має антипроліферативні та антиремоделінгові властивості. В РКД, проведеному Ghofrani Н. А. та співавт. [123], за участю 443 пацієнтів (ріоцигуат 2,5 мг/добу), продемонстровано позитивні ефекти на фізичні можливості та гемодинаміку. Найбільш частим та серйозним побічним ефектом було синкопе, тому поєднання ріоцигуата та ІФДЕ-5 типу протипоказано внаслідок гіпотензії [34].

Першим доведеним способом поліпшення прогнозу у хворих на ЛГ вважається тривала терапія простагландінами.

Берапрост – перший хімічно стабільний пероральний аналог простацикліну. РКД, проведене в США продемонструвало поліпшення переносимості фізичного навантаження та збереження ефекту до 3-6 місяців. Препарат не покращує показники гемодинаміки. Найбільш частими побічними ефектами були головний біль, відчуття припливів, біль в ділянці щелепи та діарея [124].

Епопростенол - аналог простацикліну, що має короткий період напіврозпаду (3-5 хв.) і зберігає стабільність при кімнатній температурі впродовж 8 годин. Ефективність постійного внутрішньовенного введення епопростенолу вивчена в “сліпому” РКД у пацієнтів III і IV ФК з ЛГ та ЛГ, асоційованою зі склеродермією [125]. Епопростенол покращує симптоматику, толерантність до фізичних навантажень і гемодинаміку, знижує летальність при ЛГ за даними одного РКД [28]. Метааналіз загальної смертності в двох РКД показав зниження ризику летальності на 70 % [27]. Довгострокове збереження ефективності було продемонстровано Sitbon O. та співавтори у пацієнтів з ІЛГ та хворих з неоперабельною ХТЕЛГ. З 2014 року доступна термостабільна форма

епопростенолу [126].

Ілопрост - хімічно стабільний аналог простацикліну, доступний у вигляді інфузії для внутрішньовенного введення, перорального використання та у формі аерозолу. Інгаляційна форма ілопросту була досліджена в РКД з частотою 6-9 інгаляцій на день в порівнянні з інгаляцією плацебо у пацієнтів з ІЛГ та ХТЕЛГ [127]. В цій роботі доведено підвищення фізичних можливостей пацієнтів та покращення симптоматики, зниження легеневого судинного опору та частоти несприятливих клінічних подій. В іншому РКД за участю 60 пацієнтів відзначалося підвищення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів, що отримували інгаляції ілопросту проти групи плацебо [128]. Найбільш частими побічними ефектами за застосування інгаляцій ілопросту були припливи та біль в нижній щелепі.

Трепростиніл - трициклічний бензидиновий аналог епопростенолу зі стабільною хімічною структурою. Призначається внутрішньовенно та підшкірно. Оптимальне дозування індивідуалізоване, вар'юючи між 20 та 80 нг/кг/хв. РКД із застосуванням внутрішньовенного введення трепростиніну (126 хворих) було припинено з міркувань безпеки. Результати дослідження вважають ненадійними [129].

Водночас в РКД із використанням інгаляційної форми трепростинілу продемонстровано збільшення проходження дистанції в тесті з 6-хвилиною (Т-6ХХ) ходьбою, зниження рівня NT-proBNP та покращення ЯЖ [130]. Пероральне застосування трепростинілу було вивчено в двох РКД у пацієнтів з ЛГ, що початково приймали бозентан, проте в Т-6ХХ не досягнуто статистичної значущості [35].

Селексіпаг - пероральний селективний агоніст рецепторів простацикліну. В пілотному РКД у пацієнтів з ЛГ реєструвалося зниження легенево-судинного опору через 17 тижнів терапії селексіпагом [33]. У третій фазі РКД, проведеного Simonneau G. та співавт., з жорсткими кінцевими точками, що включало 1 156 пацієнтів, монотерапія селексіпагом або додавання селексіпага до моно або комбінованої терапії АРЕ/або ІФДЕ-5 типу композитна захворюваність та

летальність знижувались на 40 %.

Визнано, що лише незначна кількість пацієнтів з ЛГ, які мають позитивну відповідь у ВРТ під час катетеризації правих відділів серця, добре відповідають на терапію БКК. В опублікованих дослідженнях переважно застосовувалися такі БКК, як ніфедипін, дилтіазем та амлодипін [130, 132].

Вибір БКК заснований на вихідній частоті серцевих скорочень пацієнта, з перевагою ніфедипіну або амлодипіну при відносній брадикардії та дилтіазему при схильності до тахікардії. Рекомендовані добові дози препаратів є досить високими: 120-240 мг ніфедипіну, 24-720 мг для дилтіазему, 20 мг амлодипіну. В літературі зазначено, що в разі відсутності у пацієнта адекватної відповіді на терапію БКК (критерій I або II ФК), то в такому випадку слід вводити додаткові препарати для лікування ЛГ. Пацієнтам, яким не виконувався ВРТ або при негативному тесті не слід призначати БКК через можливі важкі побічні ефекти (гіпотензія, синкопе, правошлуночкова недостатність) [21].

Для лікування пацієнтів з тяжкою формою ЛГ (серцевою недостатністю, системною артеріальною гіпертензією, ВІЛ) як правило монотерапії недостатньо. У цьому випадку використовується комбінована терапія, завдяки якій вдається впливати на різні ланки патогенезу ЛГ, що дозволяє знизити легенево-судинний опір, запобігти подальшому ремоделюванню легневих артерій, що, своєю чергою, збільшує час до погіршення перебігу ЛГ, зменшує кількість ускладнень та фатальних наслідків.

Комбінована терапія з одночасним використанням двох і більше препаратів з різних класів є привабливою для ведення пацієнтів з ЛГ оскільки різні сигнальні шляхи (простацикліновий, ендотеліновий, ІФДЕ-5 типу, стимулятор РГЦ) стають мішенями для специфічних препаратів. Досвід застосування комбінованої терапії, опублікований в метааналізі шести РКД, присвячених вивченню комбінованої терапії у 858 пацієнтів [133]. Проте, зниження смертності від усіх причин не було статистично значущим. Можливо, у найближчому майбутньому комбіноване лікування пероральними та інгаляційними препаратами зможе відмінити необхідність застосування тривалої

парентеральної терапії у хворих на ЛГ.

Безперечно, комбінована терапія має і свої зворотні сторони, що полягають в підсумовуванні побічних реакцій та взаємодії між ліками. Крім того, питання фармакоеконімічної ефективності також залишаються не вирішеними. До поки, повідомляється лише про одну комбінацію з позитивним терапевтичним ефектом і одночасним зниженням вартості лікування – поєднання інгаляційного ілопросту з силденафілом [134, 135].

Хоча описані вище ЛЗ, покращують ЯЖ та показники гемодинаміки, жоден із них не є ліками безпосередньо проти ЛГ. Останні досягнення в молекулярному розумінні ЛГ та клітинній технології сприяли появі інноваційних терапевтичних підходів у сфері ЛГ. Дійсно, нещодавні доклінічні дослідження показали, що терапія на основі стовбурових клітин [136-139], генна терапія [140-142] та епігенетичні ліки [121] можуть запропонувати нову перспективу в лікуванні ЛГ [143-145].

Слід також враховувати фармакоеконімічні фактори - усі сучасні препарати для лікування ЛГ є дороговартісними, і необхідно визначати не тільки їх ефективність, але і реальне співвідношення вартість-ефективність для визначення перспективних стратегій комбінованої терапії ЛГ.

На теперішній час в Німеччині поряд з розвитком схем медикаментозної терапії існують новітні методи лікування ЛГ у дорослих, а саме: стовбурові клітини; денервація легеневої артерії; генна терапія.

Широко використовується поєднання препаратів різних груп для отримання максимально можливих терапевтичних ефектів:

- Інгібітори кінази піруватдегідрогенази;
- Апоптотичні протеїнсурвівін;
- Інгібітори рецепторів судинних ендотеліальних факторів росту;
- Інгібітор еластази інгібітори ангіопетіна-1 [146].

Так наприклад, привертає увагу закордонний досвід, де поряд з загальноприйнятими методами медикаментозного лікування використовують інгібітори кінази піруватдегідрогенази, транспортерів серотоніну,

антиапоптоичного протеїну сурвівіна і деяких інших речовин. [130]. Крім того, активно вивчають ангіопроліферативний процес в легенях і вишуковують можливості контролювання його. Потенційними засобами фармакотерапії ЛГ можуть стати, зокрема антипроліферативні агенти (Іматиніб і інші інгібітори тирозинкінази, статини). Велике значення має також і розвиток фармакогенетики.

Разом з тим в Україні для лікування пацієнтів з ЛГ використовують лише традиційний медикаментозний метод лікування:

- діуретики (спіронолактон, фуросемід, торасемід);
- антикоагулянти (варфарин, рівароксабан, апіксабан або дабігатран етаксілат);
- БКК (амлодипін, дилтіазем, ніфедипін);
- простогландини (ілопрост);
- АРЕ (бозентан, амбрізентан, мацитентан);
- ІФДЕ -5 (силденафіл, тадалафіл, варденафіл);
- стимулятори РГЦ (ріоцигуат).

До додаткових методів лікування ЛГ в Україні належать оксигенотерапія та хірургічне втручання.

Таким чином, аналіз асортименту ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих хворих в Україні, показав, що основні ЛЗ для лікування даної нозології є зареєстрованими на території України, крім Epoprostenolum, Treprostenilum, Veroprostum, Selexipagum, Macitentanum, Tadalafilum, Vardenafilum. Проте не всі вони входять до Національного переліку основних лікарських засобів (Torasemide, Rivaroxabanum, Iloprostum, Bosentanum, Ambrisentanum, Macitentanum, Tadalafilum, Vardenafilum, Riociguat) та Державного формуляру лікарських засобів.

Резюме

ЛГ – це група РОЗ зляжисних за характером, які без оптимального лікування швидко призводять до летального результату. Середня виживаність хворих за відсутності специфічної терапії становить 2,8 роки з моменту встановлення діагнозу. Орієнтовно захворюваність на ЛГ в загальній популяції оцінюється в 1 %, а у віці понад 65 років зустрічається близько у 10 % населення світу. В Україні офіційні дані щодо частоти захворювання відсутні.

Проаналізовано нормативні документи та інформаційні матеріали щодо організації медичної допомоги пацієнтам з РОЗ в Україні, США, Японії, країнах-членах ЄС та інших країнах зарубіжжя. Результати порівняльного аналізу свідчать про те, що не дивлячись на існуюче в Україні нормативне регулювання медичного забезпечення хворих на РОЗ, держава не в повному обсязі виконує необхідні для даної категорії пацієнтів зобов'язання.

Відсутність Державного реєстру хворих на РОЗ, а також спеціальних референтних центрів з організації медичного забезпечення хворих перешкоджає належному забезпеченню їх ЛЗ, що впливає на ЯЖ, і створенню в Україні гідних сучасних умов життя громадянам з орфанними захворюваннями.

З'ясовано, що основні принципи фармакотерапії дорослих хворих на ЛГ представлені в Уніфікованому клінічному протоколі екстренної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Легенева гіпертензія у дорослих”, затвердженого наказом МОЗ від 21 червня 2016 року № 614.

Результати дослідження свідчать, що структура ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих на вітчизняному фармацевтичному ринку за АТХ-класифікацією складається з груп: C03C – Сечогінні – 36,47 %; C08C - Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини - 32,94 %; C02K - Інші антигіпертензивні засоби – 12,94 %; B01A - Антитромботичні засоби – 11,76 %. Найменшу питому вагу мають групи C01A - Серцеві глікозиди – 3,53 % та G04B - Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики – 2,35 %. Домінуючими

вітчизняними виробниками ЛЗ для лікування дорослих хворих на ЛГ в Україні за кількістю ТН ЛЗ є ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” - 20,59 %, ПАТ “Фармак” - 14,71 %, ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я” - 11,76 %, ПАТ “Науково-виробничий центр “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” - 8,95 % і тд. Слід зазначити, що стратегії ранньої діагностики ЛГ, зазвичай, не є складовою медичної допомоги пацієнтам, але час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу залишається достатньо великим і становить приблизно 2 і більше років. Діагностична ефективність стратегії ранньої діагностики ЛГ залишається до тепер незрозумілою і потребує проспективних досліджень.

З появою специфічної терапії ЛГ у світі почали активно проводити фармакоеконімічні дослідження лікування цього патологічного стану. На сьогодні встановлено, що найбільш економічно вигідним препаратом для лікування ЛГ у пацієнтів з II, III або IV ФК є силденафіл. В Україні фармакоеконімічні дослідження терапії ЛГ відсутні.

Оскільки хворі на ЛГ мають бути безперервно, пожиттєво та безоплатно забезпечені необхідними ЛЗ, питання економічно-раціонального фармацевтичного забезпечення цієї когорти пацієнтів є вельми актуальним. Особливої насущності ця проблема набуває останнім часом, оскільки з’являється все більше повідомлень про виникнення ЛГ через COVID-19.

Результати досліджень цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Кабачна А. В., Гульпа В. С., Даценко І. С. Дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 1. С. 8-16. DOI: 10.32352/0367-3057.1.21.

2. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Сучасні погляди на медичне забезпечення пацієнтів з рідкісними хворобами системи кровообігу в Україні і світі. *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 4. С. 16-31. DOI: 10.32352/0367-3057.4.21.02.

3. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Аналіз стану фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали VIII міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, Харків, 19 березня 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 256–257.

4. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В.С. Дослідження стану фармацевтичного забезпечення пацієнтів із деякими рідкісними (орфанними) захворюваннями системи кровообігу в Україні. XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, Львів, 1-3 жовтня 2020 р. Львів: ЛМНУ ім. Данила Галицького, 2020. С 176-177.

5. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Дослідження фармацевтичної складової при лікуванні орфанного захворювання легенева гіпертензія у дорослих. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції “Навчання протягом життя (Life long learning)”*: наука, освіта, практика: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, Харків, 21-22 жовтня 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 130-133.

6. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Аналіз ринку лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні легеневої гіпертензії у дорослих. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленої дії*: матеріали V міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 29 листопада 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 256 -257.

7. Даценко І.С., Кабачна А. В., Горбань О. М., Дзюба М. М. Фармакотерапія рідкісних захворювань системи кровообігу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали IV Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 18 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 94-95.

8. Даценко І. С. Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі./ І. С. Даценко – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 30 с.

9. Даценко І. С. Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію./ І. С. Даценко, А. В. Кабачна. – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 31 с.

РОЗДІЛ 2

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМІВ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ ТА ОСНОВНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обґрунтування напрямів і об'єктів дослідження

З огляду на сформульовані мету та завдання дисертаційного дослідження, було визначено п'ять основних етапів, в яких було вирішено поставлені завдання, проаналізовано результати та зроблено відповідні висновки.

Перший етап дисертаційного дослідження представляв огляд наукової літератури за темою дисертації. Було проаналізовано 256 наукові публікації, та визначено актуальність проблеми ЛГ в Україні та світі. Проаналізовано групи ЛЗ, що застосовуються для специфічної терапії ЛГ. Обґрунтовано актуальність фармакоеконімічного обґрунтування раціонального вибору схем специфічної фармакотерапії ЛГ, а також впровадження програми ранньої діагностики ЛГ.

На другому етапі дисертаційної роботи було організовано збір ретроспективних даних стаціонарних хворих та витягів з історії хвороби 93 пацієнтів з 18 областей України, в тому числі з м. Києва, які перебували на обліку та проходили лікування в Експертно-консультативному центрі з легеневої гіпертензії для дорослих, що створений на базі ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України” за період з 2018 р. по 2021 р.

На третьому етапі дисертаційної роботи було проведено ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарних хворих та витягів з історії хвороб пацієнтів з ЛГ, які перебували на обліку та проходили лікування. Визначено статистичні характеристики пацієнтів, що стосувалися демографії, підходів до лікування, наявного стану тощо.

На четвертому етапі дисертаційної роботи було розроблено модель

прогресування ЛГ, параметри якої були визначені на основі власних спостережень або літературних джерел. З огляду на специфіку захворювання було запропоновано модифікацію класичного методу ФЕА “витрати-корисність” та використання в аналізі не різниці, а середнього значення QALY для ФК до- та після лікування, а отже й модифікованого коефіцієнту “витрати-корисність”.

На п'ятому етапі дисертаційної роботи сформульовано загальну системну концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу ЛГ для визначення її оптимального дизайну. Розроблено загальну методологію аналізу економічної ефективності скринінгу, що ґрунтується на використанні імітаційної моделі, реалізованої в Microsoft Excel.

Таким чином, виходячи з мети дослідження та поставлених завдань, опрацьовано послідовність етапів виконання дисертаційної роботи й отримано відповідні результати (табл. 2.1). Опрацювання визначених напрямів дослідження здійснювалось за допомогою методології, яка описана нижче.

У таблиці 2.1 показано загальну методику проведення дисертаційного дослідження.

Таблиця 2.1

Загальна методика проведення дисертаційного дослідження

Етапи дослідження	Основні завдання дослідження
<p>I етап</p> <p>За результатами аналізу наукових джерел визначити напрямок дослідження, формування мети, завдань, дизайн досліджень, обґрунтування методів та обсягу досліджень.</p> <p>Визначення теоретичних аспектів фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Визначення асортименту ЛЗ для фармакотерапії ЛГ у дорослих на фармацевтичному ринку України • Аналіз фармацевтичної складової процесу лікування ЛГ • Особливості проведення фармакоеконічних досліджень ЛГ • Наукові основи ФЕА при виборі оптимальних лікувальних стратегій • Оцінка сучасних тенденцій, проблем та напрямів удосконалення медикаментозного забезпечення пацієнтів з ЛГ.

<i>продовження таблиці 2.1</i>	
<p>II етап</p> <p>Збір інформації щодо стану фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ на амбулаторному і госпітальному етапах (м. Київ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Збір ретроспективних даних хворих на ЛГ, що перебувають на лікуванні у Експертно-консультативному центрі з легеневої гіпертензії” ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України” Аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ на прикладі м. Києва. • Створення бази даних клініко-лабораторних та фармакотерапевтичних характеристик пацієнтів з ЛГ.
<p>III етап</p> <p>Ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарних хворих та витягів з історії хвороб пацієнтів з ЛГ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Статистична обробка та аналіз створеної бази даних пацієнтів.
<p>IV етап</p> <p>ФЕА наявних технологій лікування пацієнтів з ЛГ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Розроблення моделі прогресування ЛГ • Розроблення модифікованого методу ФЕА “витрати-корисність” з урахуванням специфіки захворювання • Проведення фармакоеконімічної оцінки існуючих технологій фармакотерапії ЛГ та визначення найкращої.
<p>V етап</p> <p>Імітаційне моделювання та ФЕА програми діагностичного скринінгу ЛГ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Запропоновано концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу ЛГ. • Розроблено загальну методологію аналізу економічної ефективності діагностичного скринінгу, що ґрунтується на використанні імітаційної моделі.

2.2. Загальна методологія вирішення завдань дисертаційного дослідження

Аналіз рішень в галузі охорони здоров'я являє собою метод систематичного аналізу поточних даних та їх впливу на рішення, так, щоб очікувані результати від цього рішення були максимальними. Проте наявні докази ефективності, пов'язані з різним ступенем невизначеності, що, своєю чергою, може вплинути на ступінь впевненості щодо правильності прийнятого рішення у галузі охорони здоров'я [147]. Експерти в галузі охорони здоров'я часто стикаються з прийняттям рішень щодо раціонального розподілу ресурсів охорони здоров'я з огляду на обмежений бюджет та постійний розвиток та впровадження нових витратних медичних технологій. Експерти все більше покладаються на інструменти моделювання прийняття рішень у галузі охорони здоров'я, оскільки такі моделі допомагають синтезувати докази з різних джерел, та проаналізувати довгострокові наслідки та невизначеність після прийняття рішення [148].

Сьогодні в розвинутих країнах велике значення приділяється фармакоеконімічним дослідженням процесів профілактики та лікування захворювань, а також визначенню рівня потреби у відповідних ЛЗ. Такий мультикритеріальний підхід дає змогу визначити стратегію лікування та рівень фінансового впливу на державний бюджет. З цієї точки зору особливої актуальності набуває проведення фармакоеконімічних досліджень в області орфанних патологій, оскільки хворі цієї категорії безперервно, пожиттєво та безоплатно мають бути забезпечені необхідними ЛЗ. Однією з умов проведення фармакоеконімічних досліджень щодо встановлення ефективності та економічної доцільності використання ЛЗ за допомогою моделювання, є наявність реальних даних щодо клінічної характеристики хворих, оцінки ступеня тяжкості захворювання, переліку терапевтичних засобів і їх дозування та показників стану здоров'я (клінічного стану) пацієнта після терапії. Передумовою проведення економічних досліджень в охороні здоров'я є

обмеженість ресурсів. Це є обґрунтуванням проведення ФЕА для отримання інформації про витрати та наслідки, пов'язані з впровадженням медичної технології, щоб приймати правильні та обґрунтовані рішення. Інструментом для опису того, чи буде медична технологія економічно ефективною, є площина економічної ефективності (рис. 2.1).

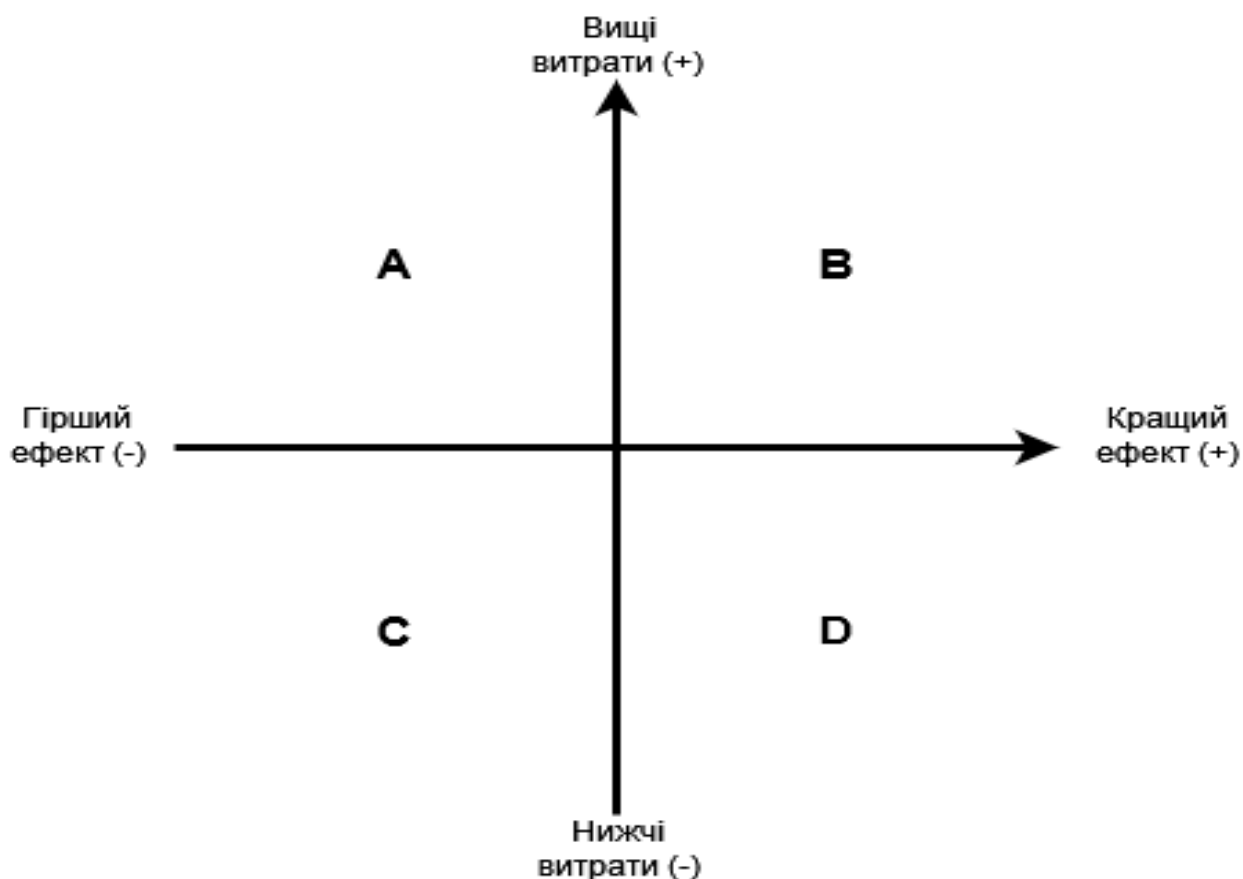


Рис. 2.1. Площина економічної ефективності

Загальне і просте правило полягає в тому, що медична технологія, яка передбачає нижчі витрати та кращий результат, ніж альтернативні, завжди є оптимальним вибором (рис. 2.1, квадрант D). Найгіршим вибором буде медична технологія, яка передбачає вищі витрати, та меншу ефективність (рис. 2.1, квадрант, A). Однак зв'язок між витратами та впливом на здоров'я вимагає додаткового аналізу оцінки для медичної технології, де обидва показники збільшуються або зменшуються (рис. 2.1, квадранти B та C). Добре відомим інструментом для дослідження цього зв'язку є коефіцієнт

збільшення витрат та ефективності (ICER), який є численним вимірюванням економічної ефективності і визначається як відношення різниці витрат на досліджувану та альтернативну медичну технологію та різниці ефективності впровадження цих технологій:

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} \quad (2.1)$$

де C_1 – витрати на існуючу медичну технологію;

C_2 – витрати на нову медичну технологію;

E_1 – корисність існуючої медичної технології;

E_2 – корисність нової медичної технології.

Витрати в такому випадку вимірюються в грошовому вираженні, тоді як наслідки втручання можна виразити різними способами. Для порівняння різних видів медичних технологій в охороні здоров'я часто використовуються додаткові QALY, які визначаються шляхом множення кількості років життя в певному стані здоров'я на пов'язану зі здоров'ям ЯЖ в цьому стані. Низька вартість отриманого QALY при впровадженні нового втручання означає, що воно може бути перспективним для впровадження. Крім того, необхідно врахувати використання обмежених ресурсів. Отже, необхідно вирішити, який проєкт скринінгу має бути реалізовано, виходячи з наявних ресурсів та максимальної готовності платити (WTP) за отримання одного QALY [149].

Щоб втручання вважалось економічно ефективним, ICER (вартість одного QALY) для втручання має бути нижчою, ніж ми готові заплатити за отримання QALY. Готовність заплатити за отримання QALY, називається пороговим значенням, яке є різним в країнах та системах охорони здоров'я [150]. Для деяких країн він представляє те, наскільки суспільство вважає цінним QALY (Швеція), тоді як інші країни прагнуть оптимізувати бюджети охорони здоров'я (Велика Британія). Втручання вважається економічно ефективним, якщо воно розташоване праворуч від лінії нахилу (рис. 2.2).

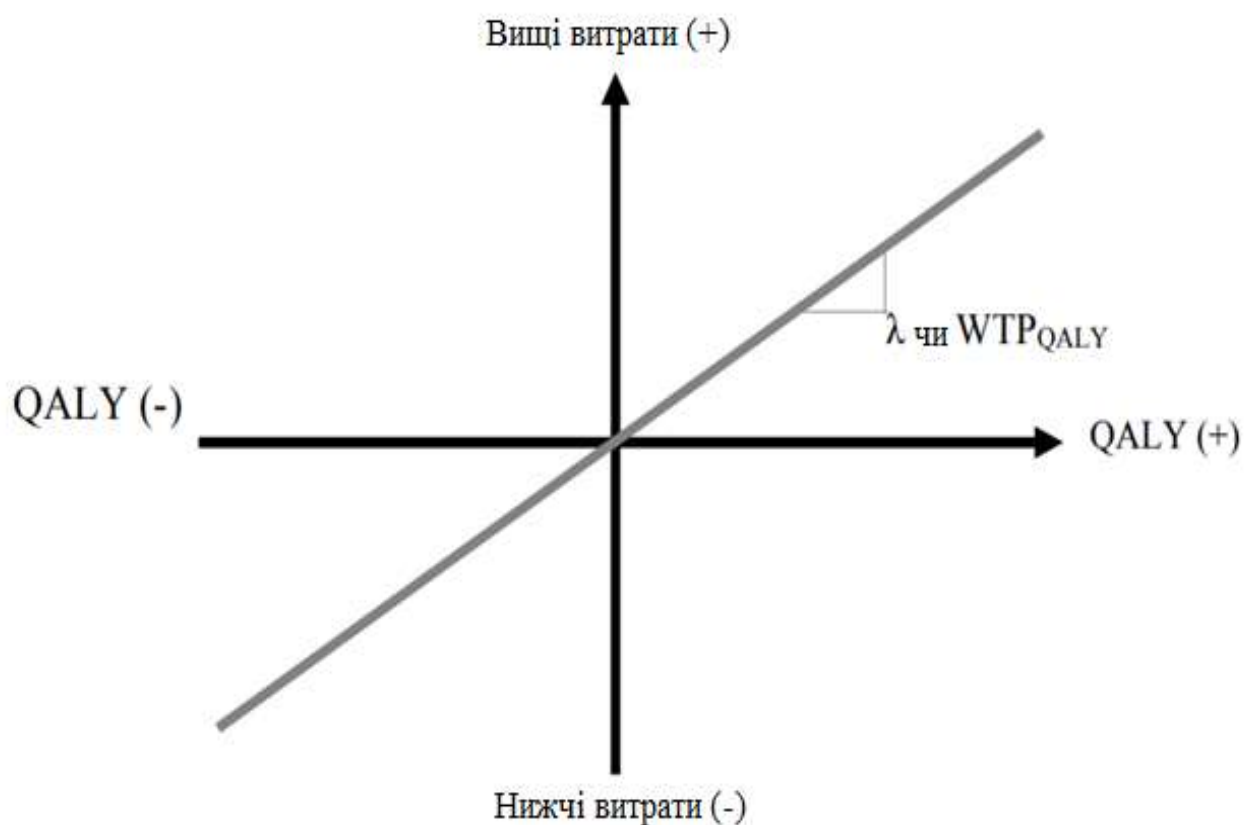


Рис. 2.2. Порогове значення витрат на QALY

Не існує глобального порогового значення для того, що слід вважати економічно вигідним для витрат на отримання одного QALY. Національний інститут здоров'я та клінічної ефективності (NICE) у Великобританії використовує поріг економічної ефективності в межах від 20 000 до 30 000 фунтів стерлінгів для отриманого QALY [151]. В Україні порогове значення готовності платити становить 3 значення валового внутрішнього продукту (ВВП) на душу населення – 395 721,6 грн (за показниками 2021 року) [152].

Визначення витрат та корисності нерозривно пов'язано з проведенням моделювання розвитку захворювання чи його поширеністю в популяції. Одним з найпоширеніших типів моделей прийняття рішень, які використовуються для оцінки рентабельності медичної технології, є марківські (когортні) моделі [153]. Вони описують гіпотетичну однорідну когорту осіб, які з часом переходять в різні стани здоров'я. На основі такої моделі результат моделювання точно визначається з урахуванням вибору початкових умов і параметрів. [154]. За

такою моделлю початковий період часу пацієнти перебувають у тому чи іншому клінічному стані, і протягом проміжку часу, названого марковським циклом, визначається ймовірність переходу з одного стану в інший. Марківський ланцюг – форма марковської моделі, в якій інтенсивність переходу з одного стану в інший є стаціонарною, тобто незмінною в часі.

Марківські моделі являють собою циклічні частково направлені графи та зазвичай є підґрунтям багатьох фармакоеконімічних моделей, що їх використовують для опису розвитку хронічних захворювань у часі для певної групи осіб. Така модель охоплює певну кількість дискретних періодів часу (“циклів”) та описує два або більше взаємовиключних станів здоров’я з переходами між цими станами та відповідними ймовірностями переходів. Особи можуть залишатися у певному стані невизначений проміжок часу або перейти до іншого стану. Одним із можливих станів здоров’я є смерть або повне одужання – “поглинаючий стан” [155].

В основі марківських моделей лежить “марківське припущення” про те, що ймовірність переходу не залежить від історії попередніх переходів. Крім того, ймовірність переходу між станами може залежати від часу, наприклад, для включення зростаючого ризику смерті з віком особи або ймовірності одужання з кожним проведенням днем у лікарні (напівмарківська модель) [155].

Як і будь-яка модель, марківська модель – це спрощення реального життя. Найбільш важливий аспект, який називають марківським припущенням, полягає у тому, що інтенсивність кожного переходу залежить лише від попереднього стану і не залежить від інших попередніх станів.

Аналіз марківської моделі дозволяє визначити тривалість перебування пацієнтів у різних клінічних станах. У найбільш загальному вигляді процес переходу між станами здоров’я в моделі Маркова показаний на рис. 2.3. Смерть або одужання є абсорбуючим станом, що не допускає переходу в інші стани. Марківська модель може і не включати абсорбуючих станів, у цьому випадку її називають ергодичною [156].

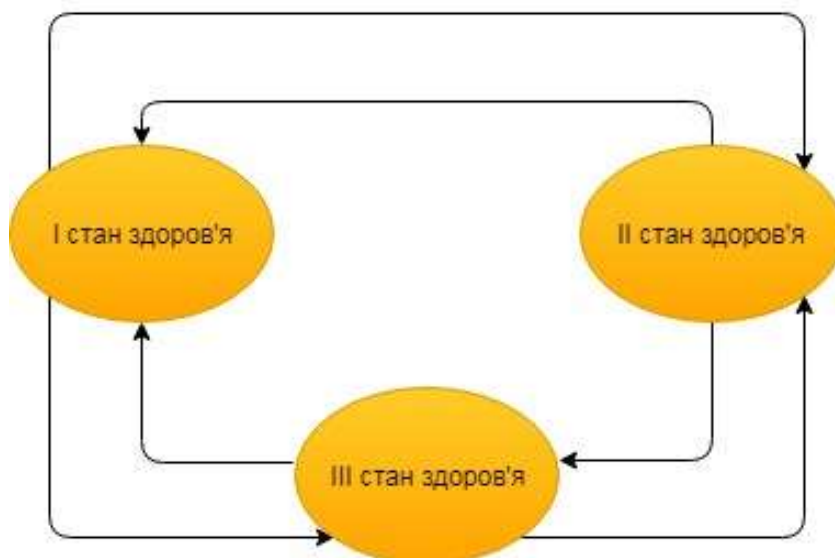


Рис. 2.3. Загальний вигляд переходу між станами здоров'я у марківській моделі

Відсутність пам'яті, тобто незалежність від історії попередніх переходів у марківському процесі, відома у математиці як марківське припущення. Припущення є доволі жорстким: якщо відомий лише теперішній стан здоров'я пацієнта, це є достатнім для планування всієї траєкторії майбутніх станів. Іншими словами, всі пацієнти у певному стані в певний час мають однаковий прогноз, незалежно від того, яким чином вони досягли теперішнього стану. Існує небагато біологічних систем, які цілком підкоряються марківському припущенню, однак простота та наближена точність марківської моделі роблять її дуже привабливою.

Нехай особа може перебувати в різних станах, пов'язаних з розвитком захворювання, причому зміни стану можливі тільки в окремі моменти часу, які відповідають одному часовому інтервалу життя. Випадковий процес, що відбувається в системі, полягає в тому, що в послідовні моменти часу особа виявляється в тих чи інших станах, при чому вона може не тільки змінювати стан, а й зберігати наявний. Така випадкова послідовність подій називається марківським ланцюгом, якщо для кожного кроку імовірність переходу з будь-якого стану не залежить від того, коли і як система прийшла в наявний стан. Для будь-якого моменту часу існують деякі імовірності переходу з будь-якого стану в

будь-який інший (деякі з них дорівнюють нулю, якщо безпосередній перехід за один інтервал часу неможливий), а також імовірність затримки системи в даному стані. Такі імовірності є перехідними імовірностями марківського ланцюга [157].

Аналіз медичних технологій, що застосовуються на популяційному рівні, вимагає системного підходу, який би розглядав все населення, включаючи і здорових осіб, і пацієнтів з ЛГ, як єдине ціле. Основа концепції системної динаміки була розроблена Дж. Форестером і становить уявлення функціонування системи, що вивчається, у вигляді сукупності потоків ресурсів, що визначають її. У цьому мається на увазі досить високий рівень агрегування, у результаті розгляду підлягають лише найважливіші чинники [158, 159]. Основою для побудови рівнянь системної динаміки є диференціальні моделі. При побудові математичних моделей системної динаміки використовуються змінні двох типів: системні рівні та темпи. Системні рівні повністю описують стан системи у довільний час. Зміна системних рівнів викликано відповідними темпами, які, своєю чергою, залежить від однієї чи кількох системних рівнів (але з інших темпів). У деяких випадках з метою більш детального відображення процесів, що протікають в системі, що вивчається, і/або більш зручної форми запису рівнянь моделі системної динаміки можуть використовуватися допоміжні змінні. Слід зазначити, що темпи показують яким чином змінюються відповідні системні рівні за часовий інтервал, рівний кроку моделювання, вибір якого залежить від наявної експериментальної інформації, одержуваної із фактичних спостережень за досліджуваною системою.

У деяких випадках рівняння системної динаміки складаються на основі очевидних логічних зв'язків між системними рівнями та темпами. Ключова роль при цьому відводиться експертам, досвід та знання яких дозволяють покладатися на їхні думки та оцінки. У складніших ситуаціях, наприклад, коли ні досліднику, ні експертам остаточно не зрозуміло, як обрані для аналізу системні рівні і темпи взаємодіють один з одним, визначення точного виду залежностей є самостійним завданням. Одним зі способів научного відображення процесів, що протікають в системі, що вивчається, є потокові діаграми (рис. 2.4), які забезпечують цілісне

часткою суб'єктивізму, а у деяких випадках і навмисним спотворенням інформації з метою “прикрасити” реальний стан справ. При вивченні соціально-економічних систем неможливо оцінити точність отриманих спостережень за допомогою застосування стандартних підходів, заснованих на порівнянні даних з еталонними значеннями, відомими спочатку або отриманими на основі багаторазового проведення спостережень в одних і тих же умовах, через їх відсутність або неможливість організації відповідного експерименту. У таких умовах навряд чи розумно повністю покладатися на експертні оцінки, якщо навіть такі будуть отримані. Аналогічні проблеми можуть бути і лише щодо соціально-економічних систем. Покладаючись на думку експерта, дослідник завжди ризикує, тому що навіть найкваліфікованіший експерт може виявитися неправим і всі зусилля дослідника з побудови математичної моделі та подальші експерименти з нею виявляться марними.

Результати проведеного аналізу рішень на основі побудованих математичних моделей можуть визначити найкращу послідовність дій, проте навіть найкращі наявні докази пов'язані з різними ступенями невизначеності, що, своєю чергою, може вплинути на впевненість щодо правильності кінцевого результату [14]. Аналізу невизначеності в оцінці медичних технологій сьогодні приділяється все більше уваги, а особи, які приймають рішення, повинні віддавати перевагу альтернативі, яка максимізує очікуване значення результату при розв'язанні проблеми [160-163]. Таким результатом може бути очікувана якість та тривалість життя, переваги для здоров'я тощо.

Висока невизначеність навколо певної проблеми збільшує стурбованість тим, що особа приймає саме правильне рішення, а також впливає на сприйняття необхідності подальших досліджень [11]. Рішення, засновані на наявній інформації, пов'язані з невизначеністю, і, таким чином, завжди існує ймовірність помилкового рішення, яке буде прийнято. Це, у свою чергу, може мати наслідки для здоров'я та витрат як втрата можливостей від прийняття неправильного рішення. Для того, щоб отримати більшу впевненість у прийнятті рішення, розглядається проведення додаткових досліджень для отримання більшої

інформації про ключові компоненти, які впливають на процес прийняття рішень. Необхідність проведення подальших досліджень зазвичай є більшою, коли рішення є чутливим до цих ключових компонентів. Отже, питання полягає в тому, чи слід приймати рішення на основі поточної інформації, чи варто інвестувати в додаткові заходи зі збору даних, щоб зменшити невизначеність перед прийняттям рішення. Підхід до вирішення цього питання полягає в кількісній оцінці очікуваного значення, отриманого від зменшення невизначеності в проблемі прийняття рішення за допомогою певного додаткового дослідження, та вирішення, чи це виправдано за допомогою проведеного аналізу цінності інформації [164].

Низка типів невизначеності мають відношення до оцінки економічної ефективності конкретного питання втручання, включаючи вхідні параметри, статистичні методи, що використовуються для оцінки вхідних параметрів, структуру аналітичної моделі та перспективу питання прийняття рішення (соціальне або платник) [165]. У дисертаційному дослідженні було зосереджено на оцінці невизначеності, що стосується вхідних параметрів моделі рішення, включаючи ймовірність прийняття неправильного рішення та пов'язані з ним наслідки, а також структури моделі рішення.

Багато структурних змін, внесених до моделі рішення, можна розглядати з точки зору відсутніх параметрів або параметрів, яким присвоєно одне й часто екстремальне значення. Розгляд структурної невизначеності за допомогою параметризації дозволяє нам більш повно охарактеризувати невизначеність під час аналізу рішення [166].

Оцінці невизначеності у сфері прийняття медичних рішень приділяється все більше уваги. Загалом, особи, які приймають рішення, повинні віддавати перевагу альтернативі, яка максимізує очікуване значення результату у проблемі рішення. Результатом такого інтересу може бути очікувана тривалість життя, зменшення термінів госпіталізації, чисті переваги для здоров'я тощо, залежно від точки зору особи, яка приймає рішення. Характеристика невизначеності вхідних параметрів є критичною для ФЕА, особливо при розгляді цінності проведення

додаткових досліджень [167].

Реалізація моделей ґрунтується на методах моделювання Монте-Карло (МК) для опису стохастичного процесу проходження осіб по моделі [168]. Після завершення моделювання на першій умовній особі (проходження певної кількості циклів або його смерті), на іншій виконується нове, яке починається в одному з вихідних станів. Після моделювання великої кількості (порядка 10^4) подібних осіб з випадковою траєкторією, що визначено законами теорії імовірності, можуть бути отримані усереднені імовірності перебування в кожному зі станів. Кожна особа має починати проходження через марківський ланцюг в одному й тому ж стані. Тому моделювання для достатньо великої кількості осіб є важливим з метою досягнення репрезентативного розподілу результатів популяції. Змінність навколо середньої оцінки моделі називається стандартною помилкою МК. У задачі прийняття рішення, яку можна вирішити за допомогою когортної моделі, два типи моделей повинні давати ті самі оцінки [169, 170].

При розробці моделі для оцінки ефективності та витрат важливо, щоб популяції змодельованих осіб були якомога подібними між собою за винятком втручання, якому вони піддаються. Можна розглядати процес випадкової вибірки як два паралельні процеси, де одна і та ж гіпотетична особа піддається як втручання, так і ні (контроль). Цього можна досягти за допомогою попередньої вибірки значень за розподілами, що використовуються в моделі, шляхом явного встановлення початкових значень параметрів особи [171]. Це гарантує, що особи при різних сценаріях втручання матимуть однакові базові характеристики, і зменшує будь-яку різницю, що спостерігається між сценаріями втручання, що можна віднести до варіативності МК, а не до розподілу результатів втручання. Додатковою перевагою встановлення початкових значень параметрів є те, що дозволяється відтворювати результати, незважаючи на притаманний МК стохастичний процес.

2.3. Сучасні підходи до фармакоеконімічних досліджень терапії легеневої гіпертензії

Сьогодні в розвинутих країнах велике значення приділяється фармакоеконімічним дослідженням процесів профілактики та лікування захворювань, а також визначенню рівня потреби у відповідних ЛЗ. Такий мультикритеріальний підхід дає змогу визначити стратегію лікування та рівень фінансового впливу на державний бюджет. З цієї точки зору особливої актуальності набувають проведення фармакоеконімічних досліджень в області орфанних патологій, оскільки хворі цієї категорії безперервно, позитивно та безоплатно мають бути забезпечені необхідними ЛЗ [90].

Терапія ЛГ є дороговартісною. Наприклад, витрати на рецептурні препарати в США в 2015 р. склали близько 325 млрд \$ [172], з них більше однієї чверті припадало на аптечні рецепти для лікування ЛГ [173]. В Канаді витрати на ЛЗ для лікування ЛГ на одного пацієнта за рік становлять: селексіпаг – 46 842 \$, ріоцигуат – 46 811 \$, амбризентан – 44 720 \$, мацитентан – 42 522 \$, бозентан – 11 713 \$, сілдефаніл – 12 544 \$ та тадалафіл – 7 390 \$ (дані за 2017 р.) [174]. Крім того, огляди баз даних підтверджують зростання показників госпіталізації та повторної госпіталізації пацієнтів з ЛГ протягом останніх років, що призводить до збільшення витрат, пов'язаних зі стаціонарним лікуванням [175]. В свою чергу, за попередніми підрахунками, проведеними в США, уникнення повторної госпіталізації дозволить щорічно заощадити на медичних послугах щонайменше 1 млрд \$ [176].

Протягом останніх двох десятиріч, з початком застосування специфічної терапії ЛГ, проведено низку ФЕА медичної технології цього захворювання. Одні дослідження включають в себе обрахунок економічної ефективності терапії тим чи іншим препаратом або порівняльну оцінку між двома ЛЗ та підтримуючою терапією [177-179], інші – порівнюють між собою як монотерапію низкою препаратів, затверджених FDA, так і комбіновану терапію [180, 181]. Також проведено і опубліковано репрезентативні економічні дослідження у сфері

охорони здоров'я, що вивчали тягар ЛГ та специфічної терапії на економіку країн [182, 183].

Усі зазначені вище дослідження з економічної оцінки препаратів для лікування ЛГ використовували дані з численних РКД [184]. Проте для порівняння ефективності різних медичних технологій, шляхом фармакоекономічних досліджень, одних практичних результатів недостатньо. У цьому випадку відсутність даних компенсують за допомогою моделювання, що дозволяє оцінити вплив різноманітних параметрів, які не можуть бути встановлені у клінічних випробуваннях. Головною перевагою результатів економічної ефективності, отриманих шляхом моделювання є те, що вони можуть бути представлені до прийняття рішень платниками про відшкодування, а, при дотриманні певних правил, їх можна застосовувати до конкретних груп пацієнтів та місцевих умов [185].

Для оцінки потенційної економічної вигоди нових медичних технологій за допомогою економічного моделювання, клінічні дані, отримані в ході РКД, об'єднують з протоколами лікування, висновками клінічних експертів, епідеміологічними показниками, результатами досліджень вартості захворювання та іншими ретроспективними даними [186]. Точність отриманих результатів залежить від достовірності вхідних змінних; валідності сурогатних кінцевих точок; доцільності припущень моделювання, включаючи часовий горизонт, структуру та складність моделі для диференціації клінічно та економічно значущих результатів [187]. Найважливішим фактором адаптації моделей до місцевих параметрів є достовірність вхідних даних. При цьому ретельний аналіз чутливості допомагає зрозуміти вплив невизначених вхідних параметрів на рішення [186].

Крім економічної ефективності, існує додатковий важливий критерій для оцінки будь-якої медичної технології – покращення стану здоров'я пацієнта. Наприклад, той факт, що витрати на лікування, пов'язані з використанням препарату А, є меншими за витрати, пов'язані з терапією Б, не завжди означатиме, що використання А є більш рентабельним. Це пояснюється тим, що

препарат Б може бути значно ефективнішим, ніж А, в контексті терапії. Покращення стану здоров'я хворого, в свою чергу, означає зменшення подальших витрат на його лікування (госпіталізація, інвалідизація, тягар опікунів тощо), що в сукупності може робити препарат Б більш економічно вигідним. Тому для повної фармакоеконімічної оцінки важливим є як витрати на лікування, так і наслідки терапії [188]. В результаті моделювання повинні бути встановлені очікувані витрати та вплив на здоров'я для всіх можливих варіантів, що стосуються до відповідного населення та субпопуляції.

Майже всі фармакоеконімічні досліджень терапії ЛГ, які порівнювали між собою більше ніж два ЛЗ, проводилися із використанням моделі Маркова. Марківські моделі є аналітичними структурами, які представляють процеси захворювання, що розвиваються з часом. Вони оптимально підходять для моделювання прогресування хронічних патологій, оскільки можуть врахувати рецидиви захворювання та оцінити довгострокові витрати і отримані роки життя/QALYs. Марківський тип моделі використовує “стани хвороби”, щоб представити всі можливі наслідки втручання. Вони є взаємовиключними та вичерпними, тому кожна особа, представлена в моделі, може перебувати в одному і лише одному з цих хворобливих станів у визначений або фіксований період часу. Особи здійснюють “перехід” між станами захворювання, оскільки їх стан змінюється з плином часу. Сам час розглядається як дискретні періоди часу, які називаються “циклами” (наприклад, кількість тижнів, місяців або років), а переміщення з одного стану захворювання в інший (у наступному періоді часу) представляється як “ймовірність переходу”. В кінці кожного циклу хворий може або залишитися в тому самому стані здоров'я, або перейти в інший. Час, проведений у кожному стані за один цикл моделювання (і переходи між станами) пов'язаний з витратами та результатами для здоров'я [189].

Серед усіх фармакоеконімічних досліджень терапії ЛГ, проведених на сьогодні, найбільш комплексний аналіз був проведений в Канаді [181]. Він включав в себе порівняння ефективності використання восьми ЛЗ (мацитентан, ріоцигуат, амбризентан, бозентан, силденафіл, тадалафіл, епопростенол,

трепростиніл), затверджених FDA, для специфічної терапії ЛГ. Вивчалася економічна доцільність використання цих препаратів у медичних технологіях як у складі монотерапії, так і в комбінованій терапії на фоні підтримуючого лікування. Аналіз було проведено з використанням результатів мережевого мета-аналізу, що проводився на основі даних унікальних РКД [190-192].

До протоколів дослідження були включені лише дорослі хворі (віком від 18 років) на ЛГ II, III та IV ФК, які отримували один з методів лікування і повідомляли результати клінічної ефективності та безпеки. Дозування ЛЗ відповідало дозам, які вивчали в рамках клінічних випробувань. Таким чином, оцінка ефективності терапії була заснована на дозуваннях РКД. Передбачалося, що всі пацієнти отримували підтримуючу терапію на додаток до специфічної терапії ЛГ. Видатки, включені в модель, включали витрати, пов'язані з ліками, обладнанням, лікуванням небажаних явищ, лабораторними та терапевтичними процедурами, а також затрати на охорону здоров'я, пов'язані з початком терапії та постійним моніторингом ЛГ. Стандартні діагностичні процедури для ЛГ не були включені в модель, оскільки вважається, що вони відбуваються незалежно від лікування.

Для оцінки порівняльної ефективності між усіма досліджуваними втручаннями проводили мережеві метааналізи для окремих клінічних результатів: клінічного погіршення, поліпшення ФК, погіршення ФК та тесту з 6-ти хвилинною ходьбою. Отримані дані узгоджувалися з результатами парного мета-аналізу, що частково свідчить про надійність результатів мережевого мета-аналізу. Решта даних щодо ефективності та безпеки лікування було проаналізовано лише шляхом прямого парного мета-аналізу.

Модель Маркова була розроблена для оцінки витрат та ефективності як монотерапії ЛГ у пацієнтів, які раніше не отримували специфічне лікування, так і комбінованої терапії у пацієнтів, які пройшли лікування. Основним показником результату була кількість років життя з поправкою на QALYs. На жаль, жодне з опублікованих клінічних випробувань терапії ЛГ безпосередньо не вимірювало ЯЖ пацієнтів на початку та надалі за допомогою методу, який дозволяв би

розрахувати значення корисності для хворих. Оскільки найпоширенішим параметром оцінки ефективності лікування у клінічних випробуваннях є тест з 6-ти хвилинною ходьбою, то ймовірно, він був би найкращим показником ефективності в рамках економічної моделі. Однак немає досліджень, які пов'язують цей тест та значення корисності, що не дозволило провести аналіз витрат і корисності. Проте існують дослідження, які пов'язують ФК ЛГ зі значеннями корисності. Тому, розрахунок корисності, отриманої від лікування, був обрахований як співвідношення між покращенням клінічного показника та ЯЖ, виходячи з мережевого метааналізу, проведеного на основі відносного ризику покращення та погіршення ФК при лікуванні порівняно з плацебо. Оскільки природа економічного моделювання така, що включення більш ніж одного показника результату часто може призвести до подвійного врахування і, як наслідок, до переоцінки користі від лікування, то інші результати мережевого мета-аналізу не були включені в фармакоекономічну модель [5]. Для порівняльного аналізу економічної ефективності було проведено розрахунок ICER.

Аналіз базового випадку розглядав часовий горизонт (30 років або смерть) із дисконтуванням майбутніх витрат та результатів за ставкою 5 % на рік. Ставки дисконтування 0 % були включені в аналіз чутливості, що проводився через два та десять років. Тривалість циклу в моделі становила три місяці, оскільки: по-перше, багато клінічних випробувань лікування ЛГ оцінювали ефективність терапії через 12 тижнів; по-друге, такий термін було визнано слушним для оцінки ефективності лікування на основі висновків клінічних експертів. Дані короткострокових РКД були екстрапольовані для прогнозування довгострокових результатів і перевірені в рамках аналізу чутливості.

У всіх циклах моделі пацієнти залишалися у своєму поточному стані або покращувалися чи погіршувалися до сусіднього стану (в тому числі і до I ФК). Враховуючи коротку тривалість більшості РКД, що оцінюють ефективність ліків у рамках мережевого мета-аналізу, у більшості випадків докази подальшого покращення після 12 тижнів були відсутні. Тому передбачалося, що пацієнти не

відчуватимуть поліпшення ФК внаслідок лікування після першого циклу моделі. Було прийнято, що побічні реакції при пероральному лікуванні є незначними і не впливатимуть на оцінку вартості чи QALY, або призведуть до припинення лікування з переходом до наступної найбільш економічно ефективної терапії.

В результаті фармакоекономічного дослідження було встановлено, що найбільш економічно вигідним препаратом для лікування ЛГ у дорослих пацієнтів із II, III або IV ФК є силденафіл. Проте його ефективність при IV ФК ЛГ залишається під питанням. Таким чином у пацієнтів із II та III ФК лікування силденафілом є найдешевшим та ефективнішим, навіть у порівнянні із підтримуючою терапією. В свою чергу для хворих на ЛГ з IV ФК підтримуюча терапія була менш витратною ніж використання силденафілу. Однак за умови, що платник готовий платити за показник QALY більше ніж 19 188 \$, лікування силденафілом є найбільш економічно вигідним. Слід зазначити, що навіть використання генеричних форм силденафілу з урахуванням їх вартості не змінило б висновків ФЕА [181].

Результати, отримані в ході вищеописаного фармакоекономічного дослідження співпадають з результатами інших комплексних аналізів, де найбільш економічно вигідною терапією ЛГ також був силденафіл [193].

На сьогодні немає жодних досліджень, які б порівнювали монотерапію ЛГ ІФДЕ-5, в тому числі з силденафілом, з терапією кількох препаратів. Проте існують експерименти, в яких вивчалось використанням АРЕ у комбінованій терапії з тадалафілом або ріоцигуатом у порівнянні з лікуванням одним препаратом. Встановлено, що монотерапія була нерентабельною лише за бажання платити 50 000 \$ за QALY в порівнянні з підтримуючою терапією для будь-якого класу ФК. В свою чергу терапія АРЕ в поєднанні з тадалафілом або з ріоцигуатом є економічно не ефективною порівняно з монотерапією, якщо особа, яка приймає рішення, готова платити менше ніж приблизно 88 000 \$ США за QALY. Інкрементальний показник корисності (ICUR) для лікування АРЕ у комплексі з тадалафілом порівняно з монотерапією першими у пацієнтів з II ФК був найнижчим і становив 88 506 \$ за QALY, при III ФК – 156 513 \$ за QALY, а

при IV ФК – 1 568 400 \$ за QALY. Комплексна терапія АРЕ у комбінації з ріоцигуатом була дорожчою і ефективнішою, ніж при поєднанні АРЕ з тадалафілом, в результаті чого відносний коефіцієнт рентабельності склав понад 500 000 \$ за QALY у всіх трьох ФК ЛГ [181]. Тому для того щоб з'ясувати, чи матиме застосування комбінованої терапії для лікування ЛГ кращі результати порівняно з монотерапією, необхідні нові високоякісні РКД.

Іншим перспективним підходом, що допоможе зменшити економічний тягар терапії ЛГ є рання діагностика цього патологічного стану. Відомо, що незважаючи на значні успіхи в збільшенні виживаності пацієнтів за рахунок специфічної терапії [194], час від моменту появи перших симптомів до встановлення діагнозу залишився незмінним і становить 2 роки [195]. В численних дослідженнях встановлено, що лікування, впроваджене на початкових етапах розвитку ЛГ, є більш ефективним [196]. Незважаючи на те, що ранній початок терапії пов'язаний зі збільшенням видатків на ліки, вони значною мірою компенсуються зниженням витрат на госпіталізацію [191].

Скорочення часу на діагностику ЛГ є можливим за умови запровадження скринінгових програм серед груп ризику. В цьому випадку під скринінгом мається на увазі систематичне використання тестів для виявлення захворювання до появи симптомів з метою досягнення кращого прогнозу за рахунок ранньої терапії. Маркерами завчасного виявлення ЛГ може бути низка інструментів: клінічна оцінка стану, біомаркери крові [197], доплерівська трансторакальна ехокардіографія [18], електрокардіографія [198], комп'ютерна томографія [199], тести легеневої функції [200] та тести з фізичними вправами [132] тощо. Процедура проведення скринінгу має відповідати 10-ти критеріям (критерії Вільсона-Юнгнера), які сформулювала ВООЗ [201].

Сьогодні методика скринінгу вже успішно використовується для ранньої діагностики пацієнтів із ЛГ, асоційованою з системною склеродермією. Відомо, що показники виживаності на 3-й, 5-й та 8-й роки перебігу цієї нозології в групі скринінгу становлять 81 %, 73 % та 64 % порівняно з 31 %, 25 % та 17 % у групі без скринінгу [202].

Скринінг неможливий у всіх безсимптомних пацієнтів групи ризику, тому дуже важливо вибрати відповідні цільові групи населення. Сьогодні запропоновано до скринінгових програм включати осіб з генетичною схильністю до ЛГ (мутації гена *BMPR2*), вродженими вадами серця, портальною гіпертензією та ВІЛ інфікованих [5]. Звісно, що широкомасштабний скринінг безсимптомних пацієнтів з портальною гіпертензією або ВІЛ, у яких вірогідність розвитку ЛГ має низький відсоток (2-6 % та 0,5 %, відповідно) на цей момент є економічно не доцільним. Однак він має бути обов'язково запропонований перед хірургічним втручанням через пов'язані з ним ризики у хворих на ЛГ.

Економічні оцінки скринінгових програм мають на меті оцінити витрати і наслідки, що включають запрошення та відвідування скринінгового тесту, інтерпретацію його результатів, рішення про лікування або спостереження за пацієнтами, впровадження обраних методів лікування тощо. Оскільки складно врахувати усі параметри оцінки, для аналізу економічної ефективності скринінгу широко використовується моделювання [121].

Сьогодні існують дослідження, які базуються на побудові моделі оцінки економічної ефективності залежно від ступеня затримки діагностики ХТЕЛГ [203]. Марківська модель порівнює два можливі сценарії: затримка діагностики, як повідомляється в міжнародному реєстрі СТЕРН та гіпотетичну відсутність затримки. В результаті дослідження встановлено, що 2-річна виживаність хворих покращується за рахунок зменшення затримки діагностики ХТЕЛГ, що свідчить про те, що можна запобігти передчасній смерті недіагностованих пацієнтів.

Наразі, варто наголосити, що особливістю ФЕА є абсолютна неможливість екстраполяції його результатів, проведених за кордоном, на інших країнах. Пояснюється це, зокрема, різними протоколами лікування, індексами QALYs тощо. Оскільки станом на 2021 рік фармакоекономічні дослідження терапії ЛГ в Україні відсутні, існує потреба в проведенні якісних економічних оцінювань з надійними методологіями та дизайном досліджень, щоб дослідити, які медичні

технології мають значні клінічні і гуманістичні переваги для пацієнтів та обґрунтувати найбільшу економію коштів для бюджету охорони здоров'я.

Результати досліджень цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Даценко І. С. Доступність лікарських засобів для лікування первинної легеневої гіпертензії у дорослих в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції присвяченої 10-річчю кафедри соціальної фармації, Харків, 23-24 вересня 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 338-340.

2. Даценко І. С., Кабачна А. В., Горбань О. М. Шляхи вдосконалення медико-фармацевтичної допомоги хворим на рідкісні (орфанні) захворювання. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку* : матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 1 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 288-289.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВУ ГІПЕРТЕНЗІЮ НА АМБУЛАТОРНОМУ І ГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПАХ НА ПРИКЛАДІ М. КИЄВА.

3.1. Організація фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію на прикладі м. Києва

На сьогодні фармацевтичне забезпечення необхідними ЛЗ дорослих хворих на ЛГ м. Києва здійснюється відповідно до статті 53-1 Закону України від 15 квітня 2014 року № 1212-VII “Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров’я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань” та за кошти місцевого бюджету на виконання Міської цільової програми “Здоров’я киян”.

Питання розробки і удосконалення системного механізму державної підтримки пацієнтів (зокрема з ЛГ) забезпечення справедливого доступу до ЛЗ для їх лікування є пріоритетним завданням для МОЗ.

Розглянемо основні шляхи отримання пацієнтами м. Києва ЛЗ для лікування ЛГ.

Діагностику пацієнта з підозрою на ЛГ здійснюють шляхом госпіталізації до Експертно-консультаційного центру з легеневої гіпертензії ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”, що спеціалізується на наданні екстренної та консультаційної підтримки пацієнтам з ЛГ. З метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості хвороби проводять обов’язкові лабораторні та інструментальні обстеження.

У випадку наявності захворювання на ЛГ проводять лікування в Експертно-консультаційному центрі з легеневої гіпертензії, стабілізуючи стан здоров'я пацієнта перед проведенням хірургічного втручання (у разі необхідності) або призначення/корекції специфічної терапії відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Легенева гіпертензія у дорослих”, затвердженого наказом МОЗ від 21 червня 2016 року № 614 [101]. Слід зазначити, що своєчасне застосування терапії у пацієнтів з ЛГ значно знижує вірогідність виникнення ускладнень та збільшує тривалість життя пацієнтів з ЛГ.

На етапі амбулаторного лікування після стабілізації стану хворого на ЛГ пацієнт отримує виписку із зазначенням діагнозу, результатами проведеного обстеження та лікування, а також рекомендаціями щодо амбулаторного лікування та диспансерного нагляду за місцем реєстрації. У м. Києві такі хворі знаходяться на обліку і забезпечуються необхідними ЛЗ за кошти Державного бюджету України і за кошти бюджету м. Києва у відділені кардіології КНП “Олександрівська клінічна лікарня м. Києва” [89].

Формування номенклатури ЛЗ для лікування ЛГ у світі є складним і комплексним процесом, який здійснюється з метою стандартизації та класифікації лікарських препаратів для поліпшення їх регулювання, дослідження та використання в медицині.

Однією з ключових організаційних структур, що займається формуванням номенклатури ЛЗ є ВООЗ. Крім ВООЗ, в багатьох країнах ЄС існують національні організації, які також займаються формуванням номенклатури ЛЗ на національному рівні.

Номенклатура ЛЗ для лікування хворих на ЛГ затверджується наказами МОЗ. Крім того, доводиться сума виділених коштів для їх подальшої закупівлі. Відповідно до доведеної номенклатури та розподіленого фінансування формується заявка на закупівлю ЛЗ для лікування мешканців м. Києва. Більш детально структура формування номенклатури представлено на рис. 3.1 [204].

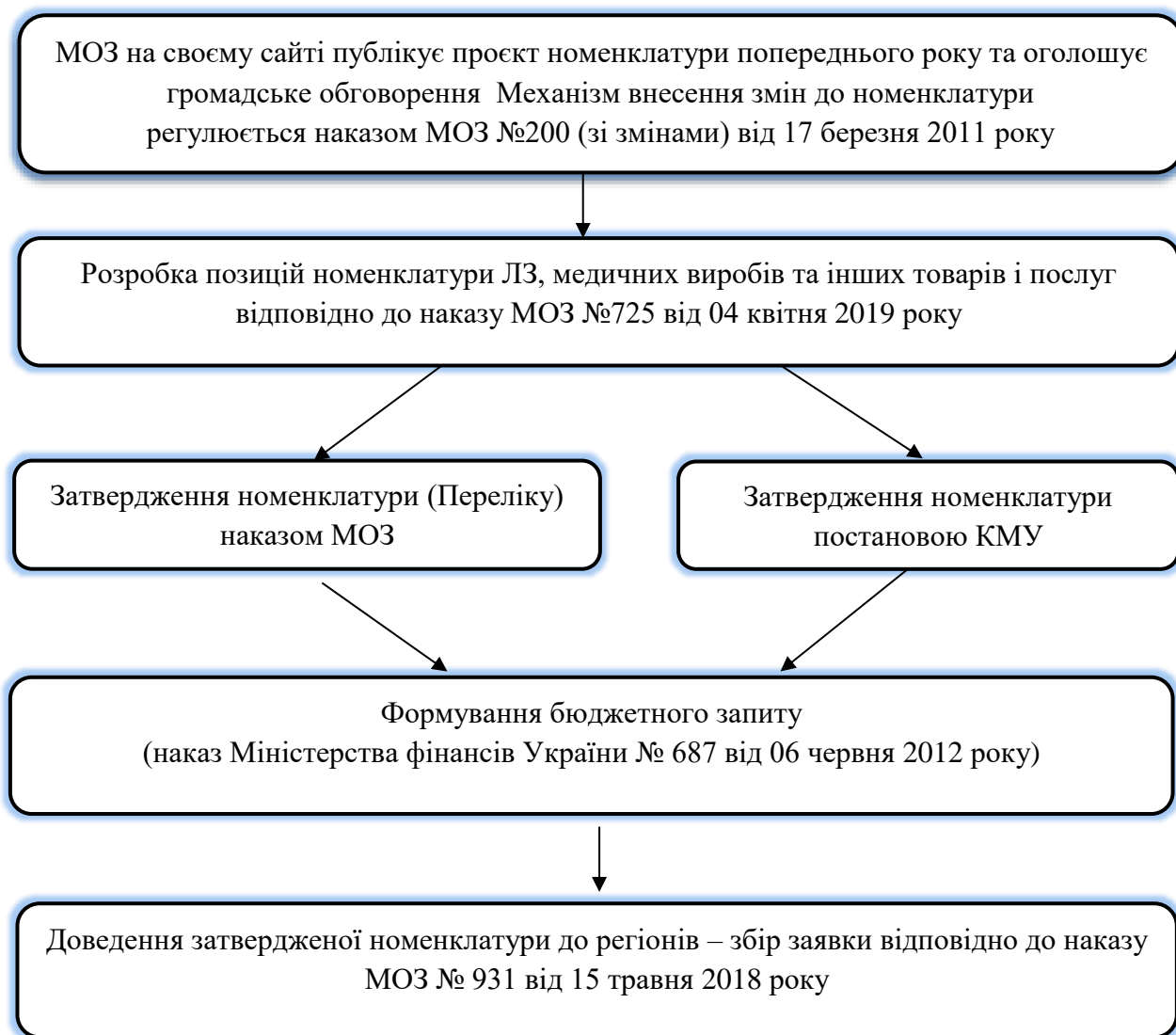


Рис. 3.1. Структура процесу формування та затвердження номенклатури ЛЗ для лікування орфанних захворювань, зокрема ЛГ.

Попередньо замовлених ЛЗ для хворих на ЛГ відповідним наказом МОЗ затверджується їх розподіл між територіальними одиницями, в тому числі м. Києву. Департамент охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) своїм наказом затверджує отримання цих ЛЗ КНП “Олександрівська клінічна лікарня м. Києва”, де хворі безкоштовно отримують необхідні ліки для фармакотерапії ЛГ в амбулаторних умовах.

Розглянемо перелік МНН для забезпечення ЛЗ киян, хворих на ЛГ, відповідно у 2018-2021 роках (табл. 3.1) [205-208].

Динаміка номенклатури МНН для хворих на ЛГ м. Києва, що передбачена на закупівлю за кошти Державного бюджету України на 2018-2021 роки

№ з/п	МНН	Форма випуску	Дозування	Бюджетний рік			
				2018	2019	2020	2021
				Наказ МОЗ № 252 від 13 лютого 2018 року	Наказ МОЗ № 2499 від 29 грудня 2018 року	Наказ МОЗ № 2711 від 28 грудня 2019 року	Наказ МОЗ № 2 від 02 січня 2021 року
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Ллопрост (Propristum)	амп.	10 мкг/мл, 2 мл	+	+	+	+
2	Силденафіл (Sildenafilum)	табл.	20 мг	+	+	+	+
3	Ріоцигуат (Riociguat)	табл.	1 мг	+	-	-	-
4	Ріоцигуат (Riociguat)	табл.	2 мг	+	-	-	-
5	Ріоцигуат (Riociguat)	табл.	2,5 мг	+	-	-	-
6	Амбрізентан (Ambrisentanum)	табл.	5 мг	+	+	+	+
7	Амбрізентан (Ambrisentanum)	табл.	10 мг	+	+	+	+
8	Бозентан (Bosentanum)	табл.	62,5 мг	-	+	+	+
9	Бозентан (Bosentanum)	табл.	125 мг	-	+	+	+

З даних, наведених в таблиці 3.1, видно, що до номенклатури 2018 р. включено 7 МНН. Водночас при формуванні номенклатури на 2019-2021 роки МНН Ріоцигуат (Riociguat) виключено та додано МНН Бозентан (Bosentanum). Слід зазначити, що всі 9 МНН, які зазначені в табл. 3.1, входять до Уніфікованого клінічного протоколу “Легенева гіпертензія у дорослих”.

Фінансування фармацевтичного забезпечення киян, хворих на ЛГ, за рахунок державного бюджету починаючи з 2019 р. постійно зменшувалося у порівнянні з 2018 р., а саме: у 2019 р. – на 17,54 %, 2020 р. – на 32,52 %, 2021 р. – на 50,08 %. Зменшення фінансування обумовлено зниженням вартості одиниці МНН Силденафіл в середньому на 89,21 % щорічно (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2

Динаміка потреби та суми коштів, передбачених на закупівлю за кошти Державного бюджету України ЛЗ для хворих на ЛГ м. Києва на 2018-2021 роки

№ з/п	МНН	Од. виміру	Річна потреба в МНН							
			2018 р.		2019 р.		2020 р.		2021 р.	
			к-сть, од.	вартість, грн	к-сть, од.	вартість, грн	к-сть, од.	вартість, грн	к-сть, од.	вартість, грн
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>
1	Ллопрост (Loprostum) 10 мкг/мл, 2 мл	амп.	7 443	2 407 959,36	35 586	12 010 630,86	37 230	12 686 867,10	22 265	7 632 887,30
2	Силденафіл (Sildenafilum) 20 мг	табл.	55 560	5 095 407,60	65 512	647 913,68	48 910	488 610,90	69 715	683 904,15
3	Ріоцигуат (Riociguat) 1 мг	табл.	1 008	1 086 503,04	0	0,00	0	0,00	0	0,00
4	Ріоцигуат (Riociguat) 2 мг	табл.	3 876	4 177 862,88	0	0,00	0	0,00	0	0,00
5	Ріоцигуат (Riociguat) 2,5 мг	табл.	4 836	5 212 627,68	0	0,00	0	0,00	0	0,00
6	Амбрізентан (Ambrisentanum) 5 мг	табл.	5 060	12 056 411,40	730	1 518 202,90	2 190	4 615 184,10	0	0,00
7	Амбрізентан (Ambrisentanum) 10 мг	табл.	4 320	10 293 220,80	4 023	8 366 753,79	365	769 197,35	4 745	8 634 381,60
8	Бозентан (Bosentanum) 62,5 мг	табл.	0	0,00	913	325 174,08	0	0,00	0	0,00
9	Бозентан (Bosentanum) 125 мг	табл.	0	0,00	14 600	10 386 878,00	12 045	8 651 923,50	18 250	3 179 697,50
Усього			82 103	40 329 992, 76	121 364	33 255 553, 31	100 740	27 211 782, 95	114 975	20 130 870,55

Аналіз динаміки фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ м. Києва (табл. 3.3) показав, що за кошти бюджету м. Києва на виконання Міської цільової програми “Здоров’я киян” на 2018 р. було додатково придбано 11 160 таблеток ЛЗ з МНН Sildenafilum на суму 1 152 036, 90 грн, що дало змогу значно покращити фармацевтичне забезпечення цим ЛЗ пацієнтів з ЛГ до 99,78 %. Що стосується задоволення потреби в інших МНН, то воно склало від 22,17 % (Proprastum) до 83,33 % (Riociguat). Отже, результат аналізу фармацевтичного забезпечення дорослих хворих м. Києва на ЛГ визначив, що загалом за кошти державного та місцевого бюджетів воно склало 81,46 % від необхідної потреби.

Як видно із даних табл. 3.3, у 2019 р. сума доведеного фінансування на закупівлю ЛЗ для хворих м. Києва на ЛГ дозволила здійснити фармацевтичне забезпечення цих хворих лише на 58,23 % за рахунок коштів Державного бюджету України на виконання бюджетної програми КПКВК 2301400 за напрямом “Закупівля медикаментів для громадян, які страждають на легеневу артеріальну гіпертензію”. Додатково за рахунок коштів бюджету м. Києва на виконання Міської цільової програми “Здоров’я киян” на 2019 р. було закуплено МНН Sildenafilum в кількості 18 000 таблеток на суму 1 069 740, 00 грн, що дало змогу повністю забезпечити пацієнтів цим ЛЗ на 91,67 %.

Слід зазначити, що заявка на ЛЗ у 2018-2019 роках формувалася відносно показників, наданих експертами в загальному вигляді без врахування кількості хворих і призначених їм схем лікування. Лише, починаючи з 2020 р., заявку сформовано і подано до МОЗ індивідуально по кожному пацієнту з урахуванням призначеної схеми фармакотерапії для амбулаторного лікування [101]. Фармацевтичне забезпечення хворих на ЛГ м. Києва за кошти державного бюджету 2020 р., станом на грудень 2021 складало 30,41 % від заявленої містом річної потреби у 5 необхідних для лікування МНН.

Слід зазначити, що за кошти державного бюджету 2021 року здійснено забезпечення МНН Sildenafilum у кількості 5 580 таблеток, що становить лише 8,00 % від річної потреби у даному МНН та 4,85 % від загальної потреби всіх МНН для забезпечення лікуванням дорослих хворих на ЛГ м. Києва.

Таблиця 3.3

Динаміка фармацевтичного забезпечення хворих м. Києва на ЛГ за кошти різних джерел фінансування у 2018 -2021 роках

№ з/п	МНН	Одиниця виміру	2018 р.		2019 р.		2020 р.		2021 р.	
			Фармацевтичне забезпечення за рахунок державного та місцевих бюджетів	Забезпечення	Фармацевтичне забезпечення за рахунок державного та місцевих бюджетів	Забезпечення	Фармацевтичне забезпечення за рахунок державного та місцевих бюджетів	Забезпечення	Фармацевтичне забезпечення за рахунок державного та місцевих бюджетів	Забезпечення
			к-сть од.	%	к-сть од.	%	к-сть од.	%	к-сть од.	%
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>
1	Ллопрост (Loprostum)	амп.	1 650	22,17	17 970	50,50	30 630	82,27	0	0,00
2	Силденафіл (Sildenafilum)	табл.	1 650	22,17	77 040	117,60	0	0,00	5 580	8,00
3	Ріоцигуат (Riociguat)	табл.	55 440	99,78	0	0,00	0	0,00	0	0,00
4	Ріоцигуат (Riociguat)	табл.	840	83,33	0	0,00	0	0,00	0	0,00
5	Ріоцигуат (Riociguat)	табл.	840	83,33	0	0,00	0	0,00	0	0,00
6	Амбрізентан (Ambrisentanum)	табл.	2 100	54,18	0	0,00	0	0,00	0	0,00
7	Амбрізентан (Ambrisentanum)	табл.	2 562	52,98	0	0,00	0	0,00	0	0,00
8	Бозентан (Bosentanum)	табл.	2 340	46,25	448	49,07	0	0,00	0	0,00
9	Бозентан (Bosentanum)	табл.	1 950	45,14	15 792	108,16	0	0,00	0	0,00
Усього			66 882	81,46	111 250	91,67	30 630	30,41	5 580	4,85

Отже, стан забезпечення киян, хворих на ЛГ, є досить нестабільним в постачанні необхідних для даної категорії пацієнтів ЛЗ, що негативно впливає на процес лікування або взагалі обмежує його. Одночасна відсутність Державного реєстру громадян, які страждають на орфанні захворювання не дає можливості чітко визначити кількість хворих та їхню потребу в ЛЗ.

Важливим напрямом для вирішення цієї проблеми є проведення досліджень, пов'язаних з оцінкою медичних технологій лікування орфанних хворих та її впливу на Державний бюджет України і бюджет м. Києва.

3.2. Клінічна характеристика хворих на легеневу гіпертензію

Однією з умов проведення фармакоекономічних досліджень щодо встановлення ефективності та економічної доцільності використання ЛЗ за допомогою моделювання, є наявність реальних даних щодо клінічної характеристики хворих, оцінки ступеня тяжкості захворювання, переліку терапевтичних засобів і їх дозування та показників стану здоров'я (клінічного стану) пацієнта після терапії.

Проведено ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарних хворих та витягів з історії хвороб пацієнтів, які перебувають на обліку та проходили лікування в Експертно-консультативному центрі легеневої гіпертензії для дорослих, що створений на базі ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України” за період з 2018 р. по 2021 р. До цього медичного закладу звернулося 93 пацієнти з 18 областей України, в тому числі з м. Києва (рис. 3.2).

Слід зазначити, що показник захворюваності в м. Києві значно вищий у порівнянні з іншими регіонами України, що обумовлено більшою численністю населення.

Для 17,02 % хворих місце проживання було не вказано. Варто зауважити, що статистичні дані щодо загальної кількості хворих на ЛГ, як в цілому по

Україні, так і по окремих областях, невідомі через відсутність реєстру цього орфанного захворювання.

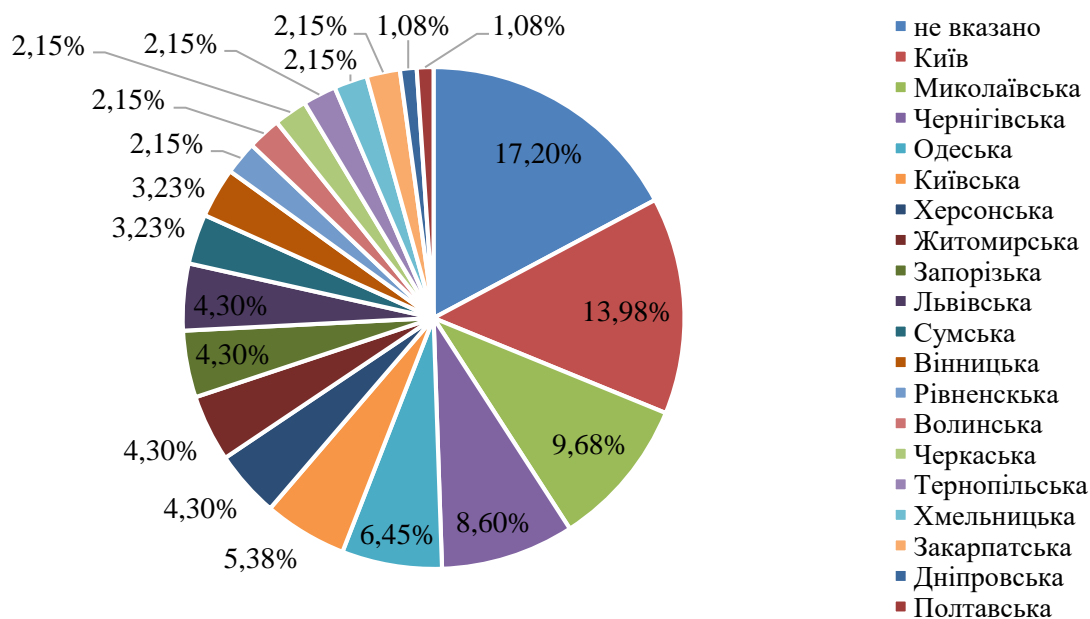


Рис. 3.2. Структура госпіталізації хворих на ЛГ по областях України

Усім пацієнтам, що перебували на обліку було встановлено діагноз ЛГ. З них 19,35 % недужих мали обтяжену спадковість, тобто мали родичів, хворих на ЛГ; 44,09 % не мали в родині хворих на цю патологію; для решти пацієнтів ця інформація була не вказана (рис. 3.3).

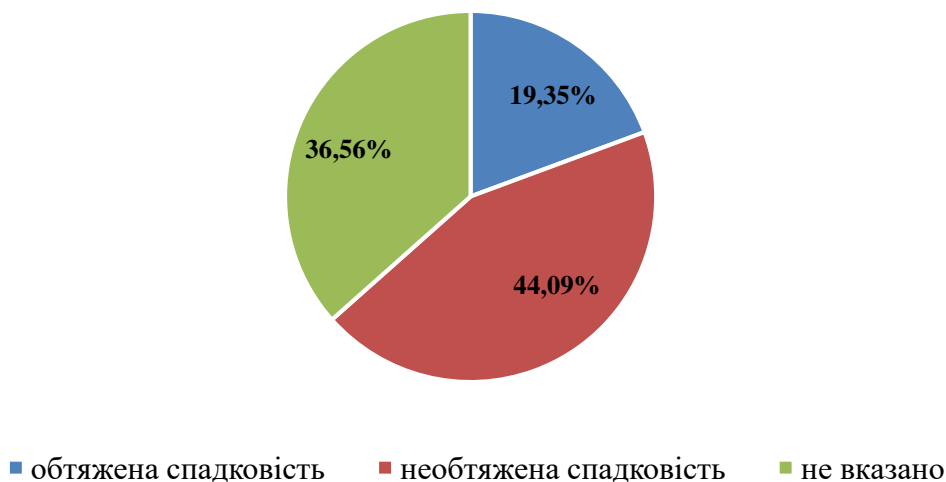


Рис. 3.3. Кількість пацієнтів, що мають родичів хворих на ЛГ

Цікаво, що серед чоловіків обтяжена спадковість зустрічалася значно

частіше ніж серед жінок – 37,5 % проти 17,65 %, відповідно (рис. 3.4 та рис. 3.5).
Нами проведено аналіз літератури, щодо спадкових форм ЛГ, проте пояснення
такій закономірності знайти не вдалося [209].

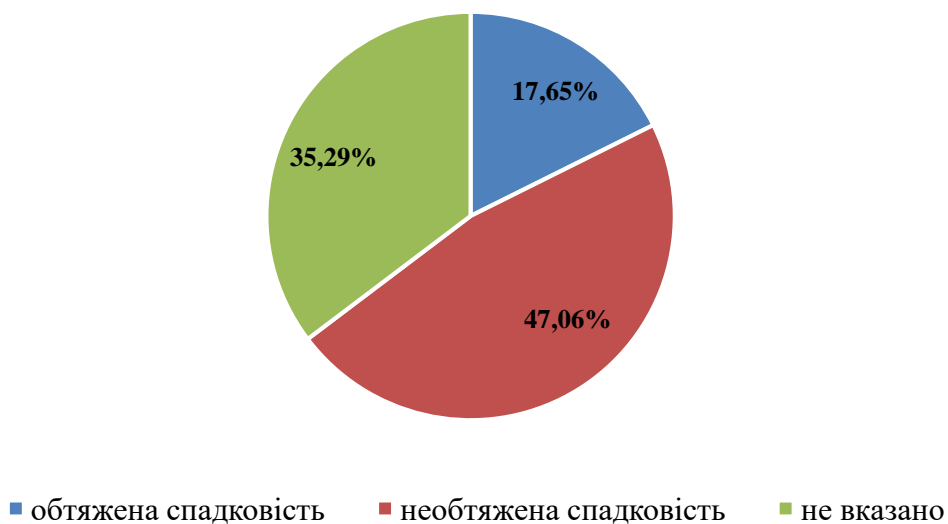


Рис. 3.4. Співвідношення обтяженої і необтяженої спадковості у хворих на ЛГ серед жінок

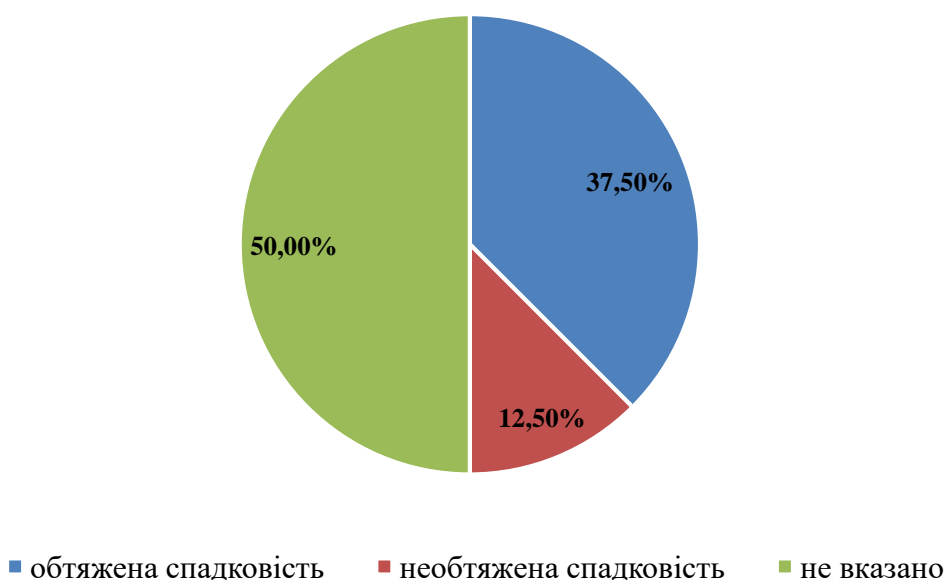


Рис. 3.5. Співвідношення обтяженої і необтяженої спадковості у хворих на ЛГ серед чоловіків

Співвідношення між жінками і чоловіками серед досліджуваної когорти хворих становило 10,63 : 1 (рис. 3.6). Ці дані підтверджують світову тенденцію щодо більшої захворюваності на ЛГ у пацієнтів жіночої статі. В усіх проаналізованих нами РКД [210, 211], на жінок припадало від 61 % до 88 % хворих на ЛГ, тобто співвідношення жінки : чоловіки становило від 1,6 : 1 до 7,3 : 1 в залежності від дослідження та країни, де воно проводилося. Згідно з даними реєстрів, на жінок припадає в середньому 80 % хворих на ЛГ [28].

Причиною домінування жінок над чоловіками серед хворих на ЛГ є низка факторів. В першу чергу, вважається, що головну роль у цих відмінностях відіграє порушення регуляції синтезу і метаболізму естрогенів, рівень яких значно більший в жінок [212]. Згідно з інформацією, отриманою з реєстру COMPERA [30], співвідношення хворих на ЛГ серед жінок та чоловіків змінюється з віком разом з настанням менопаузи – серед когорти пацієнтів віком 54 роки частка жінок значно більша, ніж серед хворих у віці 75 років (2,3 : 1 та 1,2 : 1, відповідно). Також відомо, що відсоток пацієнтів жіночої статі варіюється залежно від географії [213, 214] та етіології підгрупи ЛГ [28]. Крім того, такий розподіл може бути пов'язаний з тим, що чоловіки, як правило, раніше вмирають від ЛГ.

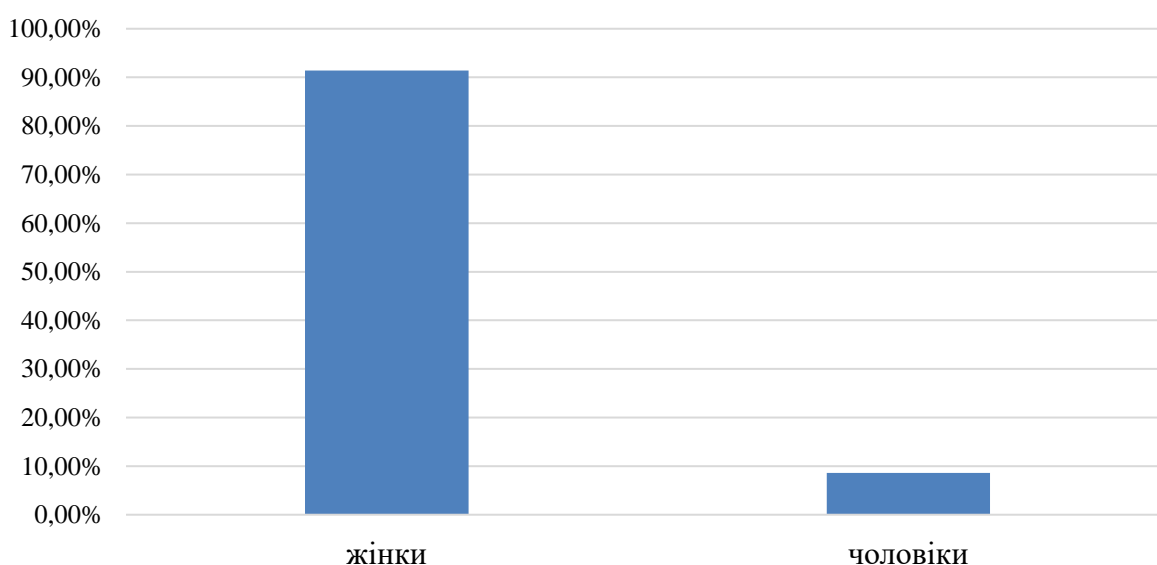


Рис. 3.6. Співвідношення між жінками і чоловіками, хворими на ЛГ

Віковий діапазон пацієнтів, що перебували на обліку, знаходився в межах від 22 років до 66 років. При цьому найбільша кількість хворих припадала на вік від 37 років до 41 року (рис. 3.7). Проаналізувавши віковий розподіл окремо серед жінок (рис. 3.8) та чоловіків (рис. 3.9) було встановлено, що найбільша частка пацієнтів жіночої статі припадає на той самий діапазон – 37-41 років, тоді як серед чоловічої статі він зсувається на 10 років і знаходиться в межах 47-51 років. Цікаво, що пацієнтів чоловічої статі не було у вікових групах 27-36 років, 42-46 років та 57-66 років. Середній вік пацієнтів, у проаналізованих нами РКД, становив від 32 до 55 років [201, 202].

Згідно з даними реєстрів, у 1980-х роках середній вік хворих на ЛГ знаходився в діапазоні 36 ± 15 [26], в наш час цей проміжок знаходиться в межах від 50 ± 17 років до 65 ± 15 років в залежності від країни [215-219].

Зміщення вікового діапазону серед хворих на ЛГ можна пояснити тим, що в минулому цю патологію розглядали як захворювання молодих жінок, і діагноз часто не розглядався у пацієнтів старшого віку та чоловіків. Така ситуація могла сприяти тому, що ця когорта хворих не діагностувалася і, отже, відомості про них були відсутні в попередніх реєстрах [220]. Окрім того існує припущення, що раніше літнім пацієнтам натомість ЛГ могли бути помилково діагностовані інші патології, наприклад, захворювання лівої частини серця [31]. Нині рівень обізнаності лікарів про поширеність цього захворювання у пацієнтів старшого віку значно зріс, також відбулося значне покращення клінічної діагностики ЛГ.

Відмінності у віковому діапазоні хворих на ЛГ між різними країнами, можна пояснити відмінністю між системами охорони здоров'я та різницею у віковому співвідношенні серед населення (в розвинених країнах частка населення похилого віку є більшою). Таким чином, сьогодні залишається відкритим питання, чи з плином часу змінюється сама популяція хворих на ЛГ, чи незалежні фактори, подібні до розглянутих вище, впливають на певні зміни, які спостерігаються в демографії. В свою чергу зростання середнього віку хворих має враховуватися при терапії ЛГ, оскільки пацієнти старшого віку потребують

менш агресивного лікування, незважаючи на те, що мають тяжчий перебіг захворювання [215, 216].

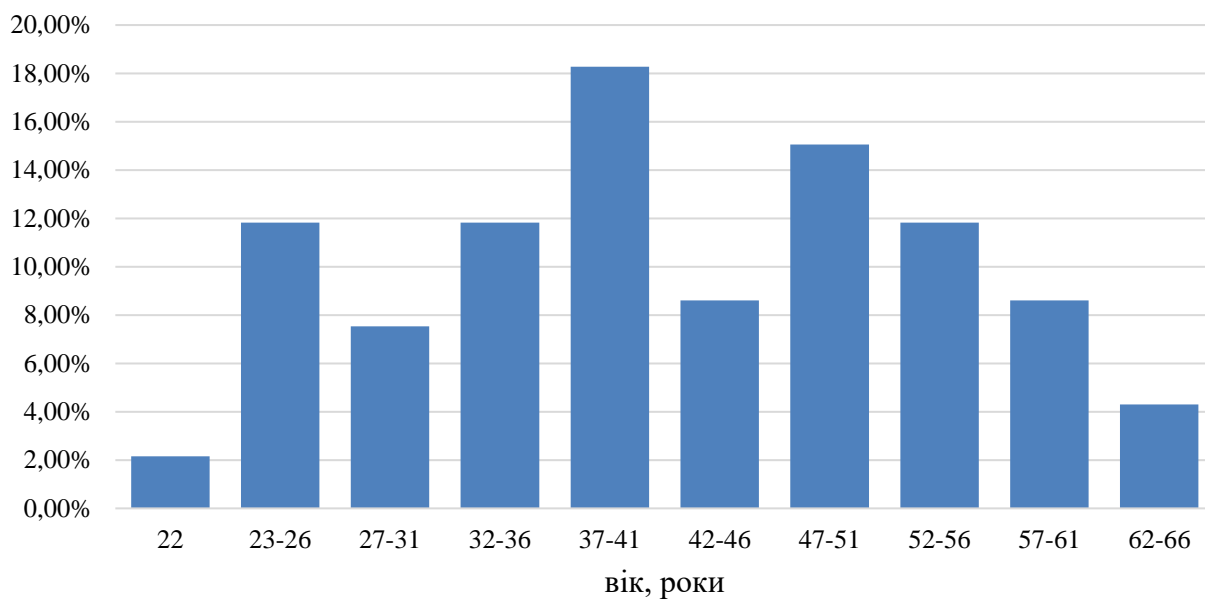


Рис. 3.7. Вік хворих на ЛГ у досліджуваній когорті пацієнтів

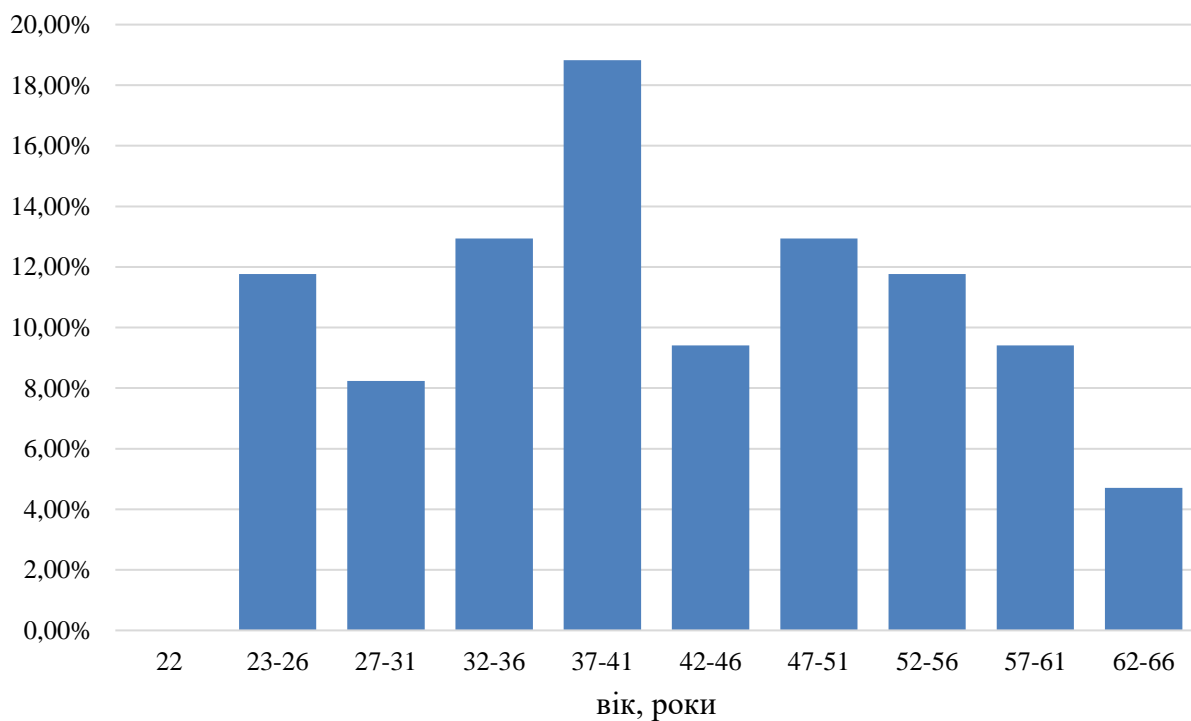


Рис. 3.8. Вік хворих на ЛГ серед жінок

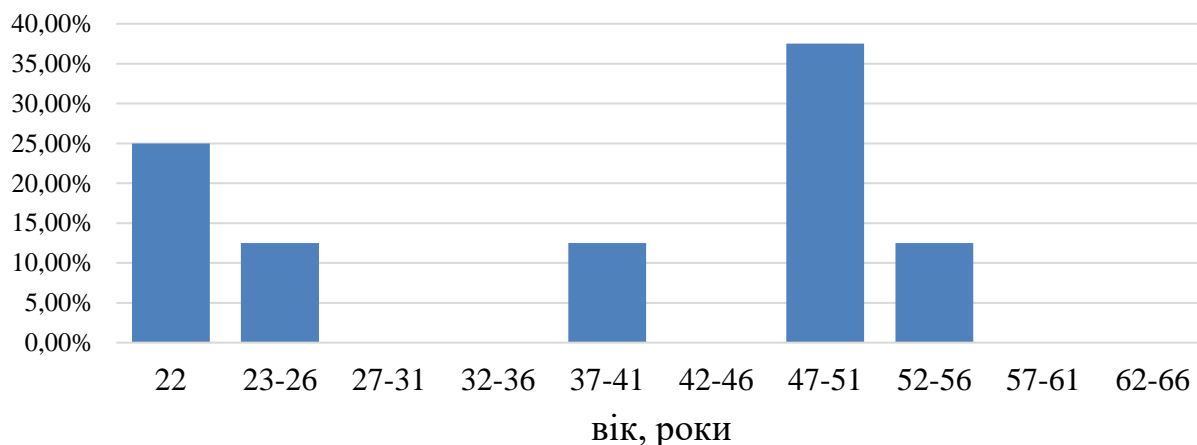


Рис. 3.9. Вік хворих на ЛГ серед чоловіків

Встановлено, що в досліджуваній нами когорті хворих на ЛГ, більшість пацієнтів (~ 66 %) мали II ФК, решта – III ФК (~ 26 %) та IV ФК (~ 7 %). При цьому пацієнти з I ФК взагалі були відсутні (рис 3.10). У проаналізованих нами РКД спостерігався подібний розподіл – у дослідженнях, як правило, брали участь пацієнти із II та III ФК [201, 202]. Так, кількість пацієнтів із II ФК була в межах від 5 % до 52 %, з III ФК – від 43 % до 95 %, з IV ФК – від 0 % до 26 %, з I ФК – від 0 % до 6 %.

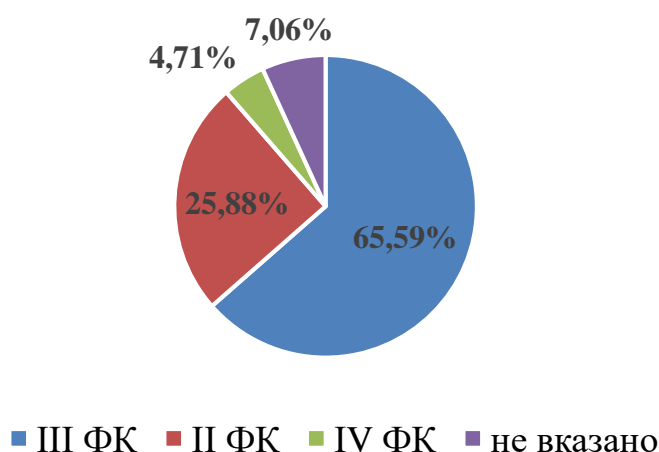


Рис. 3.10. Частота зустрічання різних ФК серед хворих на ЛГ

Далі нами проаналізовано залежність між віком пацієнтів з ЛГ і встановленим ФК (рис. 3.11). Цікавим фактом виявилось те, що чітка залежність між віком хворих та погіршенням їх ФК була відсутня. При цьому IV ФК був

встановлений лише у пацієнтів, що знаходилися у вікових групах 23-26 років та 52-56 років, водночас в останній віковій групі кількість хворих з IV ФК значно домінувала над II та III ФК (75 % проти 8,2 % та 4,55 %, відповідно). Серед найстарших пацієнтів, в яких навпаки мало б спостерігатися погіршення ФК, IV ФК був відсутній – у хворих, що мали вік 57-61 рік відмічали II та III ФК, а в віці 62-66 років лише II ФК. Так само лише II ФК мали пацієнти у вікових групах 22 роки та 42-46 років. Дивним виявилось те, що серед молодих пацієнтів у віці 23-26 років домінував IV ФК (25 %), потім III ФК (18,18 %), а на II ФК припадало лише 8,2 % хворих. Також III ФК значно домінувала над II ФК (22,73 % проти 1,64 %, відповідно) у віковому діапазоні 27-31 рік. Подібна залежність була присутня у хворих на ЛГ і у віці 37-41 рік. Цікаво, що зі збільшенням віку (починаючи з 42 років) над усіма іншими класами домінував II ФК, виключення становили пацієнти у віці 52-56 років.

Отримані дані дещо суперечать результатам, наданими іноземними реєстрами, в яких показано, що чим більший вік хворого на ЛГ, тим частіша ймовірність, що в нього буде встановлено більший тяжкий стан перебігу захворювання. Наприклад в реєстрі COMPERA повідомляється, що II ФК мали 17 % пацієнтів у віці 18-65 років проти 5 % пацієнтів віком старше 65 років, III ФК – 72 % проти 77 % та IV ФК – 11 % проти 18 %, відповідно [31].

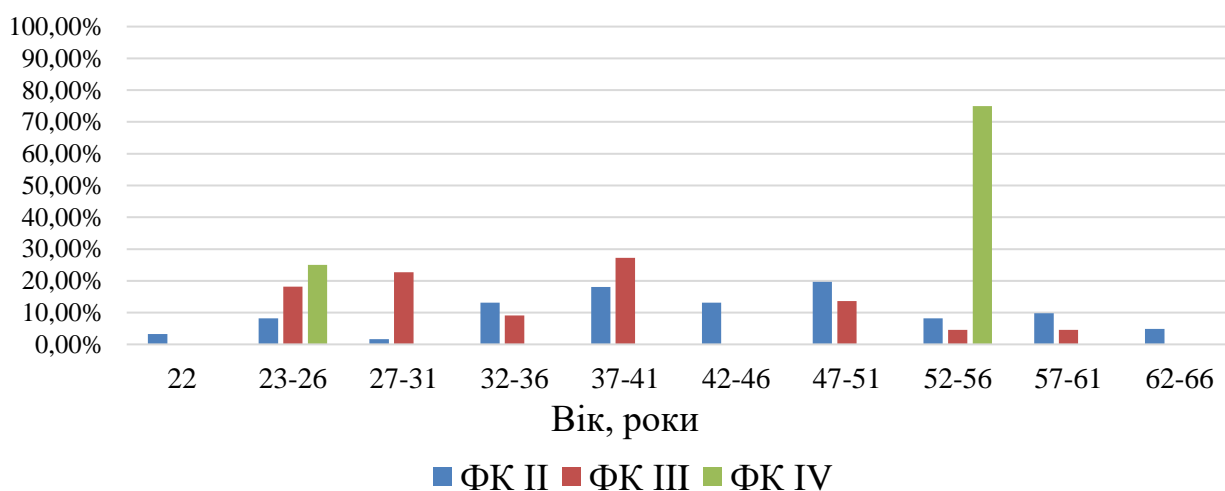


Рис. 3.11. Частота зустрічання різних ФК в залежності від віку хворих на ЛГ

Пацієнти, що перебували на обліку в Експертно-консультативному центрі ЛГ для дорослих, мали наступні скарги: задишка (77,42 %), серцебиття (63,44 %), загальна слабкість (60,22 %), відчуття нестачі повітря (39,78 %), біль за грудиною (32,26 %), набряки (24,73 %), кашель (27,96 %), втрата свідомості (синкопе) (21,51 %), запаморочення (58,06 %), перебої в роботі серця (21,51 %), дискомфорт у грудній клітині (15,05 %), головний біль (13,98 %), втомлюваність (12,90 %), дискомфорт при нахилах (7,53 %) (рис. 3.12).

Нами досліджено чи залежатимуть скарги від спадковості (обтяжена або необтяжена) хворих на ЛГ (рис 3.12). Встановлено, що незалежно від спадковості, майже усі скарги проявлялися з однаковою частотою. Виключення становили загальна слабкість та перебої в роботі серця. На ці симптоми дорікали дещо частіше пацієнти з необтяженою спадковістю. Цікаво, що хворі, для яких не було зазначено цей параметр, мали як правило набагато менше скарг.

Згідно даних реєстрів середній проміжок часу від появи перших симптомів до встановлення діагнозу ЛГ становить 2 роки. Найчастішими скаргами є задишка (60 %), втома (19 %) та синкопе (13 %) [25].

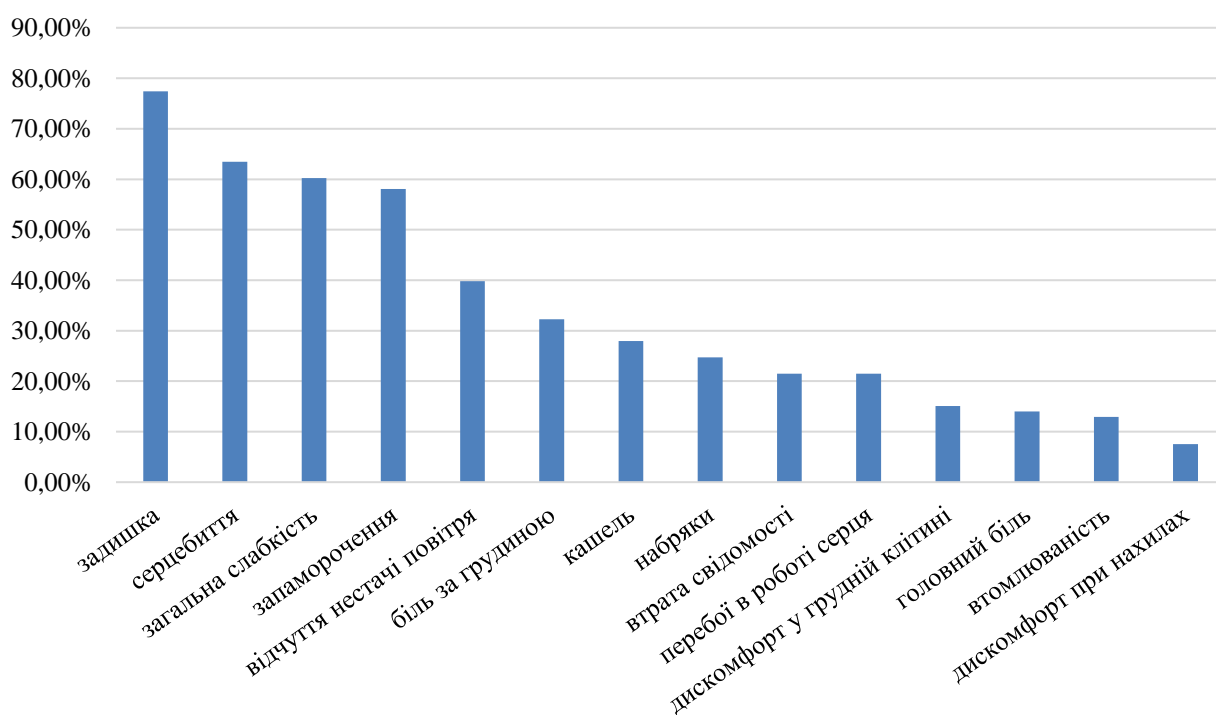


Рис. 3.12. Види і частота виникнення скарг у хворих на ЛГ

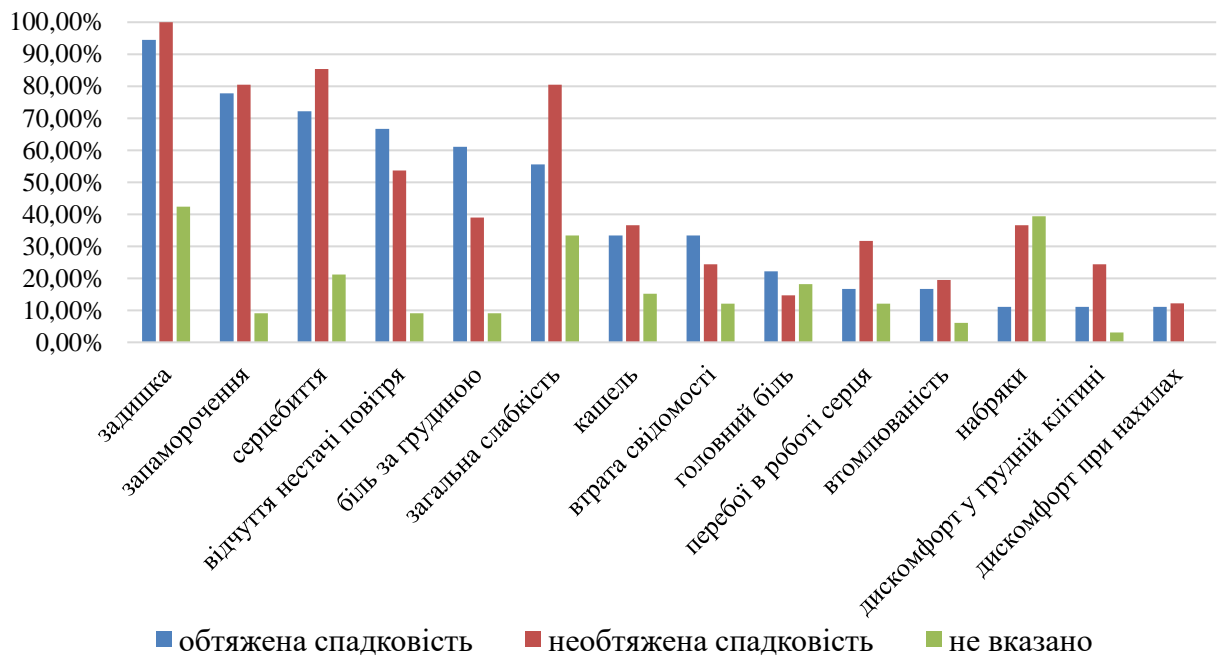


Рис. 3.13. Види скарг у хворих на ЛГ в залежності від спадковості

Окрім ЛГ пацієнтам, що перебували на обліку на базі ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України” були встановлені інші діагнози, які узагальнено на рис. 3.14. Майже усі хворі мали порушення в роботі серця, близько 75 % страждали на хвороби шлунку та порушення метаболізму, 67 % – на інші патологічні стани. Усі захворювання та частоту їх виникнення більш детально зображено на рис. 3.15-3.17. Серед патологій серця, які мали частоту виникнення більше ніж 50 %, діагностовано наступні вади: недостатність клапана легеневої артерії (92,31 %), відносну недостатність тристулкового клапана (91,21 %) та серцеву недостатність (72,53 %). Захворювання шлунку та порушення метаболізму мали менший ступінь прояву – найчастіше пацієнти мали гіпербілірубінемію (43,48 %). Нижчу частоту виникнення мали інші патологічні стани, серед яких: залізодефіцитний стан (38,71 %), хронічні патології нирок (30,65 %), тромбоцитопенія (24,19 %), вазореактивність (22,58 %), пієлонефрит (16,13 %), синдром обструктивного апное-гіпноное сну (14,52 %) та зниження базальної сатурації (11,29 %).

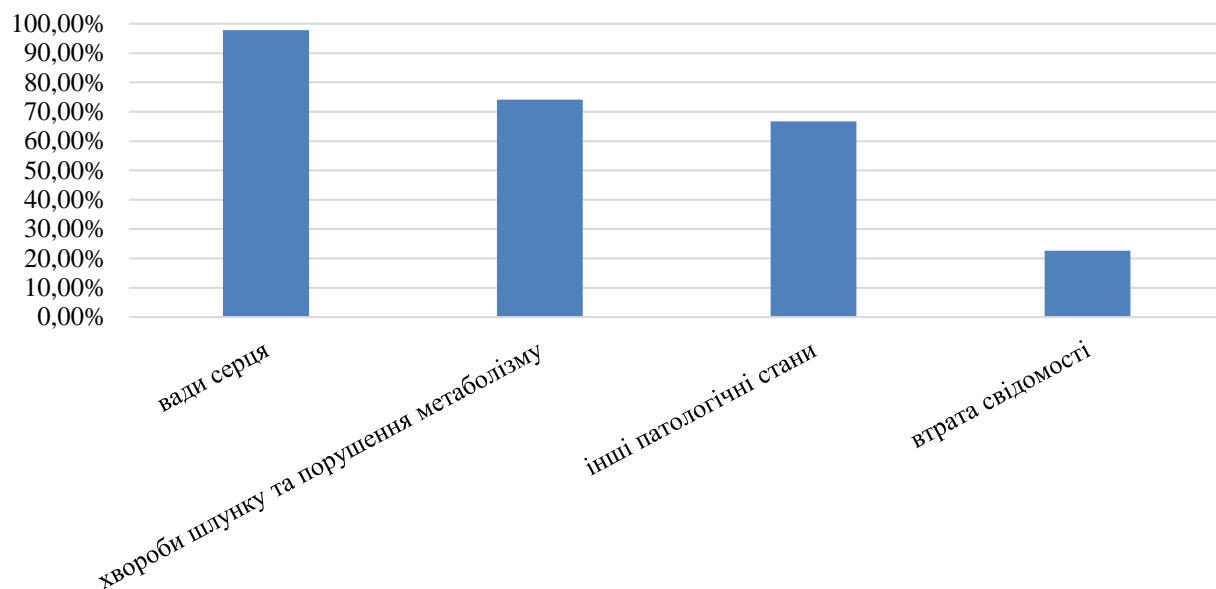


Рис. 3.14. Частота виникнення супутніх патологій у хворих на ЛГ

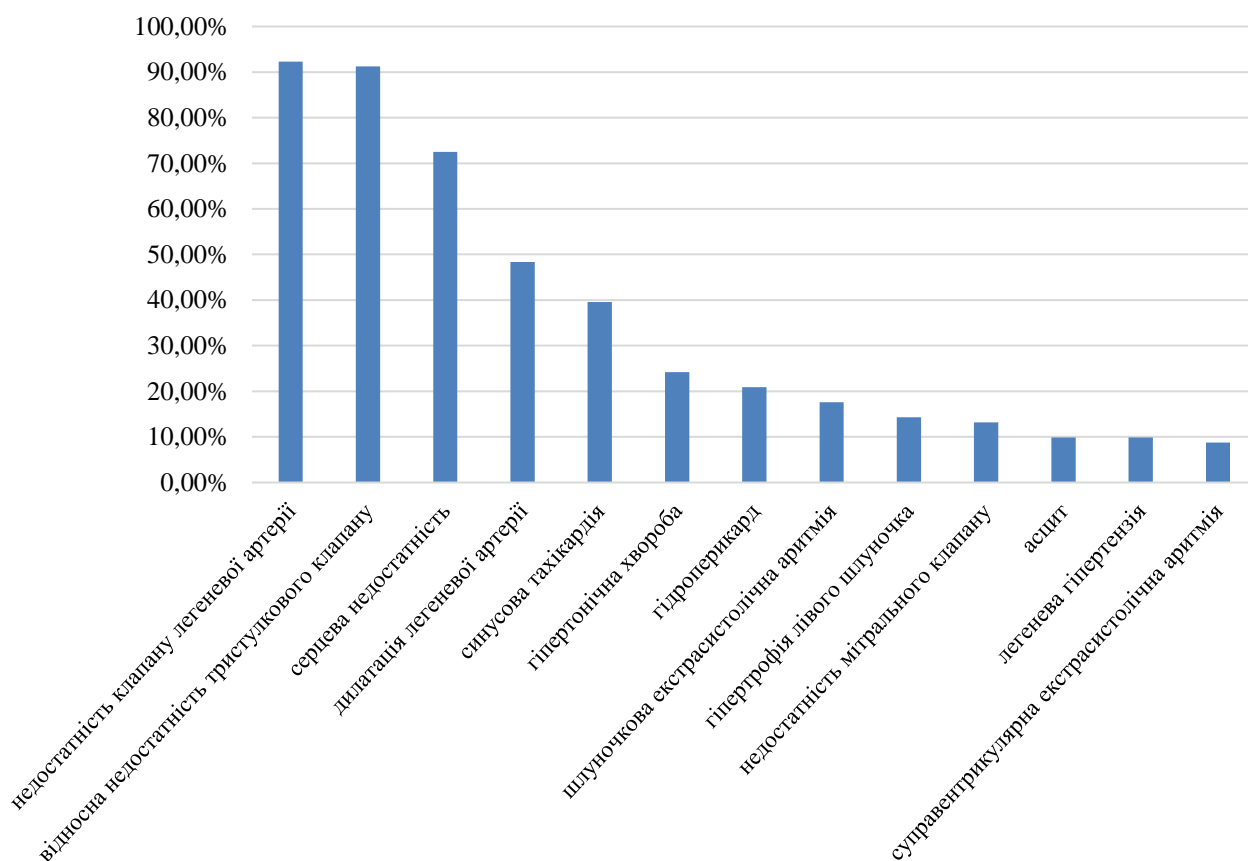


Рис. 3.15. Частота виникнення вад серця у хворих на ЛГ

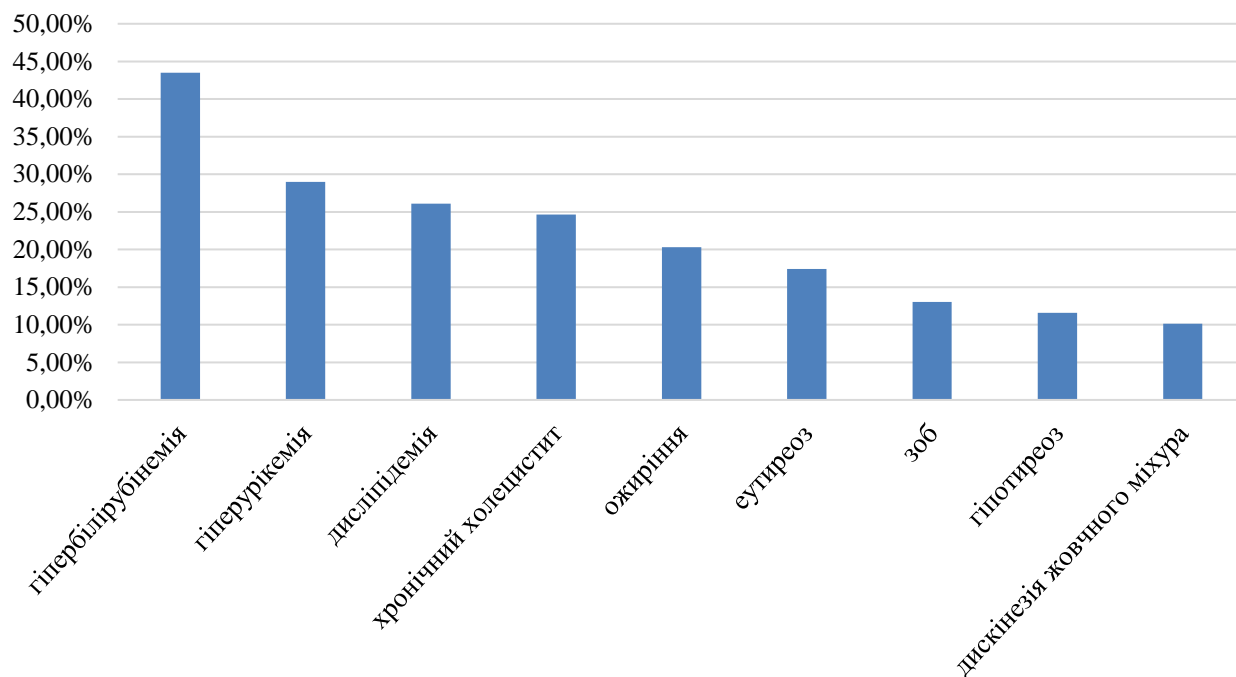


Рис. 3.16. Виникнення захворювань шлунку та порушення метаболізму у хворих на ЛГ

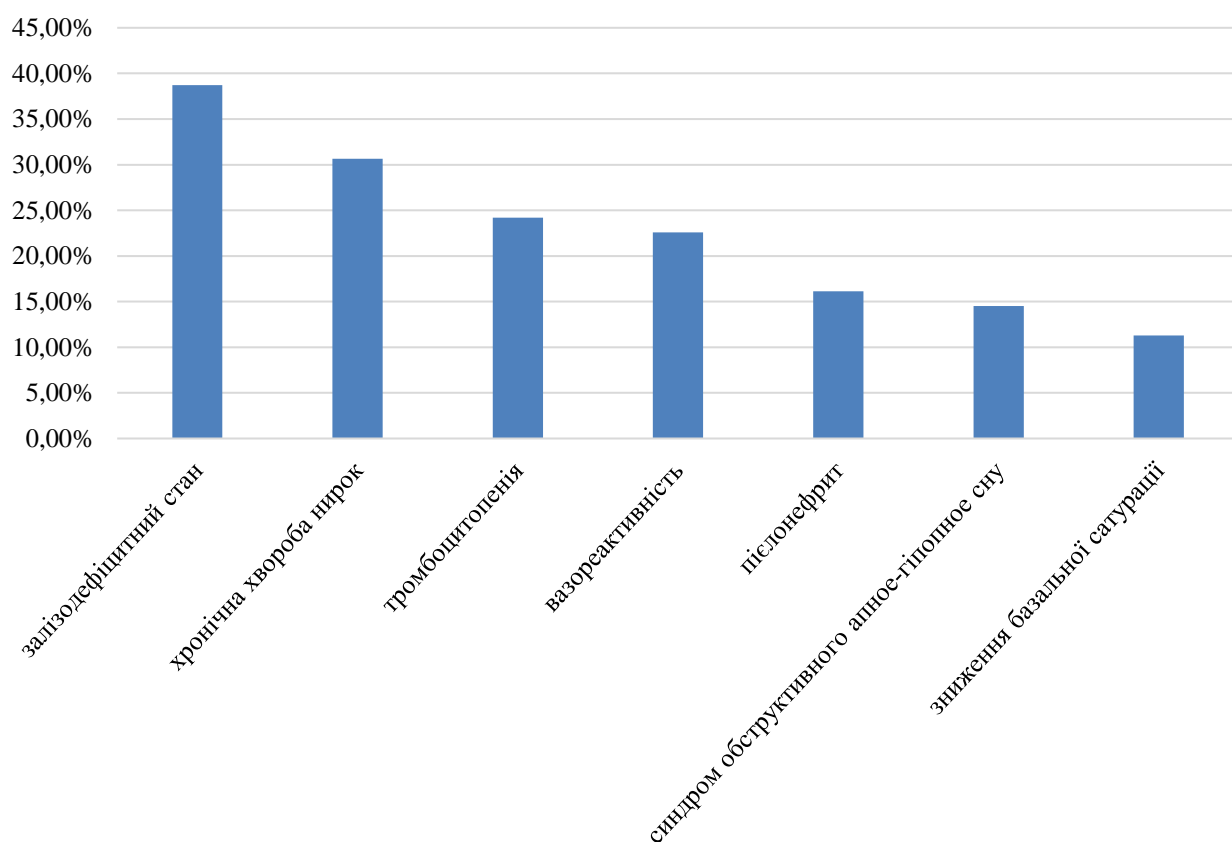


Рис. 3.17. Виникнення інших патологічних станів у хворих на ЛГ

Госпіталізація хворих на ЛГ тривала від 2 днів до 31 дня, в середньому кількість ліжко-днів становила 8,75 на 1 пацієнта (рис. 3.18). У ~ 40 % випадків термін знаходження в медичному закладі становив 9-11 днів, в ~ 24 % – 12-14 днів, в ~ 13 % – 15-18 днів, що свідчить про тривалий час перебування хворих в стаціонарі, що, в свою чергу, збільшує загальну вартість терапії ЛГ.

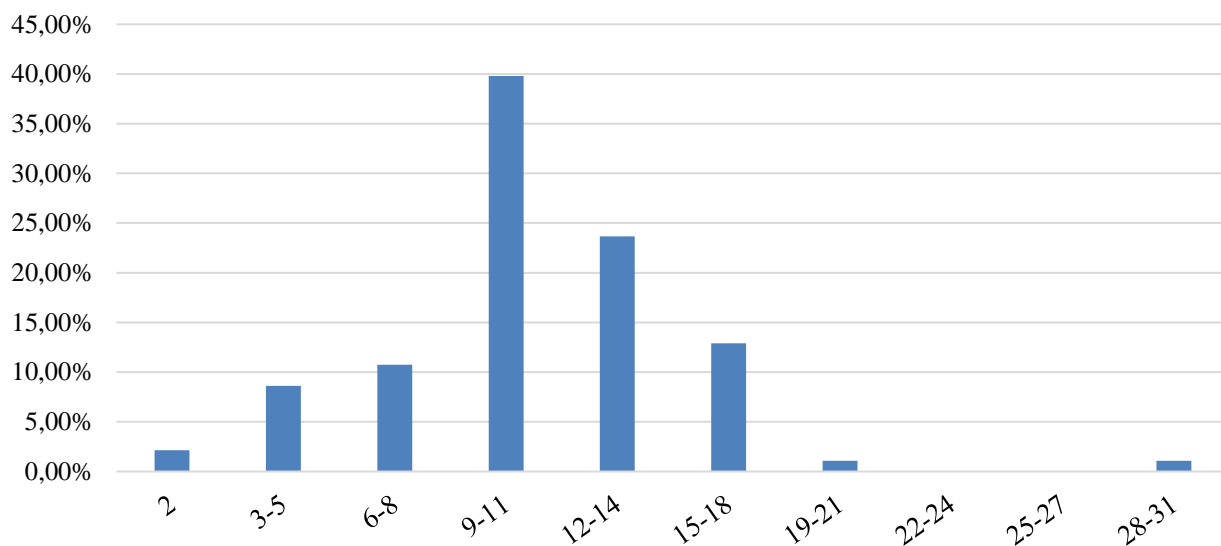


Рис. 3.18. Тривалість перебування хворих на ЛГ в стаціонарі

В Україні терапія хворих на ЛГ проводиться відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Легенева гіпертензія у дорослих”, розробленого на основі Адаптованої клінічної настанови “Легенева гіпертензія”, яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у клінічних настановах і зареєстрованого наказом МОЗ від 21 червня 2016 року № 614 [89]. Лікування хворих на ЛГ на базі ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України” полягало в проведенні підтримуючої та специфічної терапії. В якості підтримуючої терапії пацієнтам призначали діуретики, антикоагулянти, серцеві глікозиди та препарати заліза. Препаратами для специфічної терапії були БКК, аналоги простагліну, АРЕ та ІФДЕ-5.

Розподіл фармацевтичних препаратів за групами та частоту їх призначення пацієнтам відображено на діаграмі (рис. 3.19).

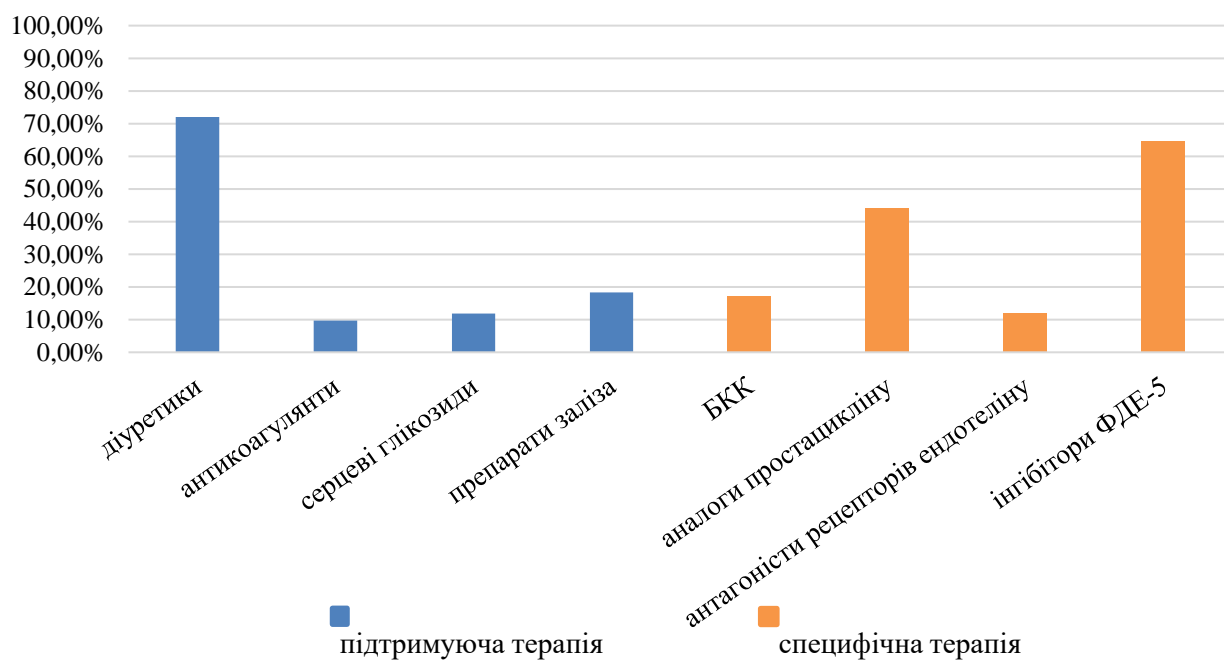


Рисунок 3.19. Групи препаратів для терапії ЛГ та частота їх призначення

Діуретики представлені препаратами: спіронолактон, фуросемід, трифас, торсід та торасемід (рис. 3.20). Згідно до клінічного протоколу сечогінна терапія фуросемідом та торасемідом показана пацієнтам з ЛГ з ознаками правошлуночкової серцевої недостатності або ознаками затримки рідини. Спіронолактон призначають при значно збільшених розмірах правого шлуночка та/або високому рівні натрій-уретичного пептиду [117].

Спіронолактон (активна речовина – Spironolactonum) є конкурентним антагоністом альдостерону, що впливає на дистальні каналці нирок. Цей препарат призначався найчастіше, майже 90 % пацієнтів у дозі 25 мг або 50 мг 1 р/д.

Фуросемід (активна речовина – Furosemidum) є петльовим діуретиком швидкої дії з відносно сильним та короткочасним діуретичним ефектом. Цей препарат призначали за різними схемами: в таблетках по 20 мг або 40 мг 2 р/д; в таблетках 40 мг або 80 мг 1 р/д; ін'єкції по 2 мл в/м 1 р/д; ін'єкції по 8 мл в/м або 20 мл в/в 1 р/д; інфузії по 6 мл, або 8 мл, або 30 мл попередньо розведеного в

150 мл фізрозчину в/в 1 р/д; інфузії по 10 мл або 20 мл попередньо розведеного в 100 мл фізрозчину в/в 1 р/д.

Інші три призначувані препарати (трифас, торсід, торасемід) для сечогінної терапії являли собою різні торгові марки активної речовини торасемід. Торасемід також є петльовим діуретиком, дія якого пов'язана з пригніченням ренальної абсорбції іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Трифас призначали в таблетках по 2,5 мг 1 р/д, торсід – 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг 1 р/д, торасемід – 5 мг або 50 мг 1 р/д.

Деякі схеми лікування поєднували у собі кілька діуретиків, зокрема, фуросемід та торасемід.

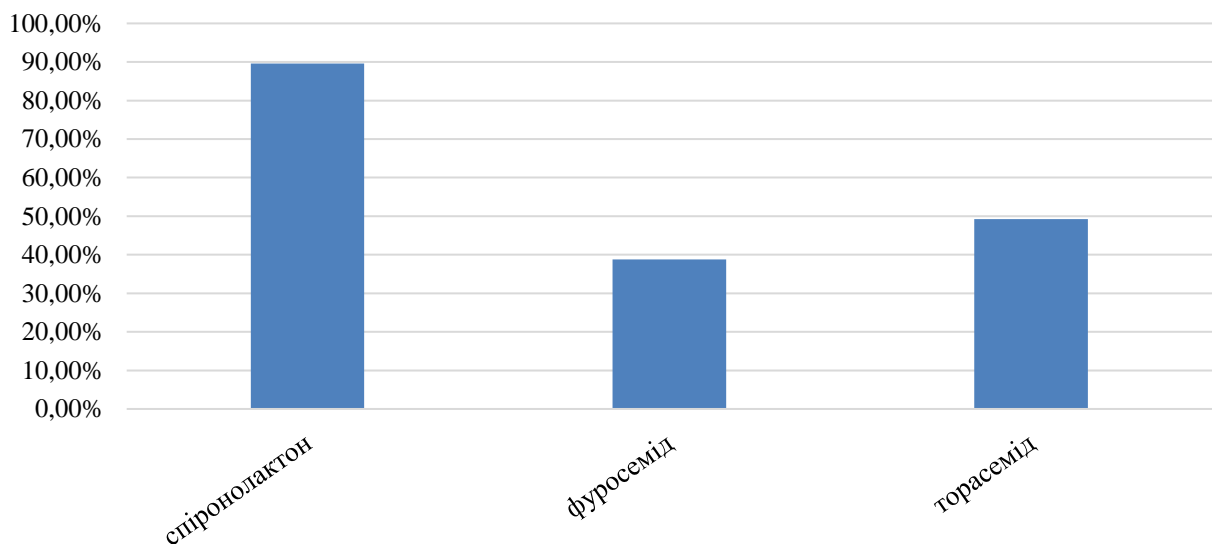


Рис. 3.20. Частота призначення діуретиків хворим на ЛГ

Згідно з клінічним протоколом лікування пероральними антикоагулянтами у хворих на ЛГ здійснюють для запобігання тромбоутворення в системі легневих артерій. Рекомендованими препаратами є варфарин та аценокумарол [117]. Досліджуваній когорті пацієнтів в якості антикоагулянтів призначали варфарин (активна речовина – Warfarinum), який блокує синтез вітамін К-залежних факторів згортання крові. Дозування становило 3,75 мг 1 р/д.

Відповідно до клінічного протоколу у якості серцевих глікозидів для лікування пацієнтів з ЛГ, у яких розвивається тахісistolічна форма фібриляції

передсердь або правошлуночкова серцева недостатність, призначають дигоксин [117]. Дигоксин (активна речовина – Digoxinum) є високоліпофільним серцевим глікозидом середньої тривалості дії. Завдяки йому вдається досягнути сповільнення AV-провідності, подовження ефективного рефрактерного періоду та уповільнення частоти серцевих скорочень. Пацієнтам дигоксин вводили в/в в дозі 1 мг/мл, попередньо розчинені у 50 мл фізрозчину, або 2 мг/мл, попередньо розчинені в 100 мл фізрозчину 1 р/д.

За наявності анемії або дефіциту заліза хворим на ЛГ рекомендовано вживати препарати заліза. Згідно з даними, отриманими з медичних карток, пацієнтам призначали препарат мальтофер фол, який у своєму складі містить мальтодекстрин (частково гідролізований крохмаль) та неорганічну сполуку заліза (III). Хворі приймали його в дозі 100 мг 1 р/д або 2 р/д.

При PaO_2 менше 8 кПа (60 мм рт. ст.), згідно з рекомендаціями клінічного протоколу, хворим на ЛГ показані довгострокові інгаляції кисню у низькій концентрації (2 л/хв) [117]. Досліджуваній когорті пацієнтів в ході підтримуючого лікування призначали киснетерапію в концентрації 2-3 л/хв.

Як зазначено у огляді літератури, усім хворим на ЛГ, що отримують позитивну відповідь на гострий ВРТ, в якості специфічної терапії призначають БКК. Препаратами вибору в Україні є амлодипін, дилтіазем та ніфедипін [119]. Механізм дії цих ЛЗ обумовлений розширенням коронарних судин і зниженням постнавантаження на міокард.

Пацієнтам, що проходили лікування на базі ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”, призначали амлодипін (діюча речовина – Amlodipinum) в дозі 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг 1 р/д.

У разі негативної відповіді на гострий ВРТ, хворим на ЛГ призначають інші препарати специфічної терапії: аналоги простацикліну, АРЕ та ІФДЕ-5.

Відповідно до клінічного протоколу, як синтетичний аналог простацикліну, рекомендовано застосовувати інгаляційний ілопрост [117]. Дія

цієї речовини полягає в інгібуванні агрегації, адгезії та реакції вивільнення тромбоцитів, дилатації артеріол і вен, підвищенні щільності капілярів і зниженні підвищеної судинної проникності у системі мікроциркуляції, активізації фібринолізу, інгібуванні адгезії лейкоцитів після ушкодження ендотелію та акумуляції лейкоцитів в ушкодженій тканині, а також зниженні вивільнення вільних кисневих радикалів [74]. Для досліджуваної когорти пацієнтів препаратом вибору був вентавіс (діюча речовина - Progestum), що являє собою розчин для інгаляції. Дозування становило 5 мкг 3 р/д, або 6 р/д, або 8 р/д. Для зниження як легеневого, так і системного судинного опору, хворим на ЛГ призначали APE – бозентан – в дозі 62,5 мг або 125 мг 2 р/д. В клінічному протоколі рекомендації щодо такого призначення відсутні [117].

Іншими препаратами специфічної терапії, які використовувалися для лікування хворих на ЛГ, були ІФДЕ-5: Ревацио та но-лаг, які є торговими назвами діючої речовини – Sildenafilum. Ця група фармацевтичних засобів, як правило використовується для лікування еректильної дисфункції. Але завдяки своєму механізму дії, який сприяє розслабленню гладкої мускулатури легневих судин, їх широко використовують у терапії ЛГ.

В призначеннях перевагу надавали препарату силденафіл в таблетках, його вживали майже 92 % пацієнтів. Дозування становило 20 мг 3 р/д, або 4 р/д, або 40 мг 4 р/д. Но-лаг призначали в таблетках по 20 мг 3 р/д або 4 р/д, або 40 мг 3 р/д або 4 р/д.

Варто додати, що в Україні для фармакотерапії хворих на ЛГ застосовують лише 16 МНН ЛЗ із 23-х рекомендованих [11]. Тому для детального вивчення цього сегмента ринку було проведено аналіз асортименту МНН для лікування ЛГ у дорослих хворих, включених до Адаптованої клінічної настанови, Уніфікованого клінічного протоколу та діючих в Україні нормативних документів.

Отже, результати проведених досліджень фармацевтичної складової процесу лікування ЛГ у дорослих свідчать, що в порівнянні з зарубіжними країнами на сьогоднішній день в Україні представлено досить малий асортимент

необхідних ЛЗ, що спонукає до економічної складової питання удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ [4].

Висновки до розділу 3

Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на ЛГ. З метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування, киянин направляється сімейним лікарем або кардіологом до Експертно-консультаційного центру з легеневої гіпертензії ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”.

З’ясовано, що у м. Києві хворі на ЛГ знаходяться на обліку (51 доросла особа у 2020 р., у 2021 р. – 61 особа) і забезпечуються необхідними ЛЗ за кошти Державного бюджету України, а також за кошти бюджету м. Києва на виконання Міської цільової програми «Здоров’я киян».

Відповідно до затвердженої наказами МОЗ України номенклатури ЛЗ на 2021 р. за кошти Державного бюджету України закуплено лише одну із 6 МНН – Силденафіл (Sildenafilum) у кількості 5 580 табл. Загальний стан фармацевтичного забезпечення у відповідному році склав 4,85 %.

Проведено ретроспективний аналіз 93-х медичних карток стаціонарних хворих та витягів з історії хвороб пацієнтів, які перебувають на обліку та проходили лікування в Експертно-консультаційному центрі ЛГ для дорослих, що створений на базі ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України” за період з 2018 р. по 2021 р. Усім пацієнтам встановлено діагноз ЛГ.

З’ясовано, що співвідношення між жінками і чоловіками серед досліджуваної когорти хворих становить 10,63 : 1. Віковий діапазон пацієнтів знаходиться в межах від 22 років до 66 років, при цьому найбільша кількість

хворих припадає на вік від 37 років до 41 року. Більшість пацієнтів (~ 66 %) мають ІІ ФК, тоді як хворі на ЛГ з І ФК взагалі відсутні.

Встановлено, що майже усі хворі на ЛГ мають порушення в роботі серця, близько 75 % страждають на хвороби шлунку та порушення метаболізму, 67 % – на інші патологічні стани, серед яких залізодефіцитний стан, хронічні патології нирок, тромбоцитопенія, вазореактивність, пієлонефрит, синдром обструктивного апное-гіпопное сну та зниження базальної сатурації. Пацієнтів перебували на стаціонарному лікуванні від 2 днів до 31 дня, в середньому кількість ліжко-днів становила 8,75 на 1 хворого.

Лікування хворих на ЛГ полягало в проведенні підтримуючої та специфічної терапії, що відповідає міжнародним настановам. В якості підтримуючої терапії пацієнтам призначали діуретики (спіронолактон, фуросемід, трифас, торсід, торасемід), антикоагулянти (варфарин), серцеві глікозиди (дигоксин) та препарати заліза (мальтофер фол). Препаратами для специфічної терапії були БКК (амлодипін), аналоги простагліцину (вентавіс), АРЕ (бозентан) та ІФДЕ-5 (Ревацио, но-лаг).

Результати досліджень цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Організація фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в Україні на прикладі м. Києва. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 2. С. 3-14. DOI: 10.32352/0367-3057.2.22.01.

2. Даценко І. С., Кабачна А. В. Клінічна характеристика хворих, госпіталізованих до Українського експертно-консультаційного центру легеневої гіпертензії для дорослих. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 3. С. 12-21. DOI:10.32352/0367-3057.3.22.02.

3. Даценко І. С. Аналіз нормативно-правової бази щодо надання медичного і фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2020. С. 146.

4. Даценко І. С. Аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в м. Києві. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2020. С. 193-194.

5. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Дослідження щодо удосконалення лікарського забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 листопада 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 95.

6. Даценко І. С. Організація фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в Україні (на прикладі м. Києва). *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали IX Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, Харків, 18 березня 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 115 -117.

7. Даценко І. С. Забезпечення лікарськими засобами хворих на легеневу гіпертензію. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 11-12 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 286-288.

8. Даценко І. С., Кабачна А. В. Аналіз клінічної характеристики хворих на легеневу гіпертензію (на прикладі ННЦ “Інститут кардіології ім. Н. Д. Стражеска” НАМН України). *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали IV Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2022 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 288-289.

РОЗДІЛ 4

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТЕХНОЛОГІЙ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

4.1. Дослідження складових ефективності у фармакоеконічній моделі забезпечення пацієнтів з легеневою гіпертензією специфічними лікарськими засобами

Зі збільшенням вибору доступних методів лікування пацієнтів з ЛГ та інформації щодо впливу на інші потенційні клінічні кінцеві точки, що представляють інтерес, включаючи ЯЖ, рішення про те, яка медична технологія має стати технологією вибору, стає все актуальнішим. При впровадженні технології специфічної фармакотерапії ЛГ на додаток до її ефективності необхідно враховувати різні витрати, ймовірність побічних явищ, потенційний додатковий тягар методу введення препаратів тощо.

Вибір технології специфічної фармакотерапії ЛГ є складним завданням, оскільки існує дуже мало прямих клінічних досліджень, на основі яких можна оцінити порівняльну ефективність специфічних ЛЗ. Однак останні дослідження та мережевий метааналіз надали змогу оцінити ефективність лікування ЛГ різними ЛЗ за відсутності прямих порівняльних досліджень [221]. Враховуючи обмеженість бюджету на охорону здоров'я, вибір ЛЗ має ґрунтуватися не лише на порівняльній клінічній ефективності лікування, а й на порівняльній ефективності витрат, що забезпечує максимальну ефективність надання фармацевтичної допомоги хворим з ЛГ. Для вирішення проблеми прийняття рішення щодо технології лікування пацієнтів з ЛГ необхідним стає проведення ФЕА, який дозволяє порівняти економічну ефективність різних підходів до специфічної терапії ЛГ.

Широке застосування аналітичних моделей прийняття рішень для синтезу

доказів та оцінки економічної ефективності щодо різних схем фармакотерапії ЛГ зазвичай передбачає непевність інформації щодо прогресування цього захворювання. Проте лише в рідкісних випадках ця інформація застосовується в основі систематичного оцінювання того, який вигляд може мати оптимальна програма лікування пацієнтів з ЛГ. Відсутність аналітичного інструменту знаходження оптимального дизайну медичної технології може призвести до того, що найефективніші програми ніколи не вивчатимуться з клінічної, фармацевтичної або фармакоекономічної точки зору, а отже ніколи не будуть реалізовані.

В основу фармакоекономічного дослідження було покладено знаходження пацієнтів у певному ФК, при цьому це було обґрунтовано тим, що ФК встановлено як клінічно значущий результат ефективності лікування пацієнтів з ЛГ [43]. Для фармакоекономічної оцінки існуючих в Україні технологій специфічної терапії ЛГ було розроблено модель з трьома станами, які відображали ФК II – ФК IV за даними власних спостережень. З кожним річним циклом ймовірність переходу між станами визначала частку осіб, які переходять в гірший ФК, їх стан поліпшується або залишаються в теперішньому стані. Модель була спрощеним уявленням про прогресування захворювання від легкої до тяжкої форми та ґрунтувалась на ФК ЛГ, визначених ВООЗ, та на схемі категоризації, змодельованій за функціональною класифікацією захворювання NYHA [222] (рис. 4.1).

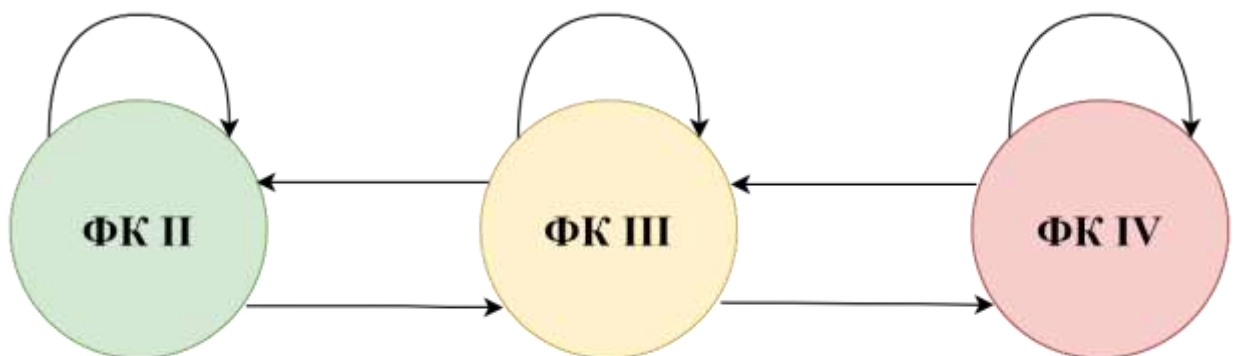


Рис. 4.1. Математична модель розвитку ЛГ

З огляду на попередньо проведений аналіз частоти застосування ЛЗ для специфічної терапії ЛГ в Україні порівняльними медичними технологіями було застосування простагландинів, АРЕ, ІФДЕ-5 та їх різні комбінації. Дослідження схем комбінованої терапії направлені на оцінку додаткової корисності при фокусуванні на різних механізмах дії і допоможуть вирішити фармакоєкономічні наслідки комбінованої терапії [223]. Дані, необхідні для проведення математичного моделювання, а саме, ймовірності зміни ФК за один часовий проміжок під впливом лікування наведені в таблиці 4.1 [224].

Таблиця 4.1

Параметри математичного моделювання

Медична технологія	Ймовірність покращення ФК	Ймовірність погіршення ФК
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Підтримуюча терапія	0.1-0.1	0.12-0.12
Простагландини*	0.35-0.39	0-0,132*
АРЕ	0.125-0.4	0-0.125
ІФДЕ-5	0.36-0.576	0-0.132
Антагоністи кальцію**	0.125-0.576**	0-0.132***

Примітка:

*Припущення щодо верхньої границі ймовірності погіршення ФК при застосуванні простагландинів, як максимальне значення серед відомих значень для інших ЛЗ;

***Припущення щодо нижньої та верхньої границі ймовірностей покращення та погіршення ФК при застосуванні антагоністів кальцію, як мінімальні та максимальні значення серед відомих значень для інших ЛЗ.

Реалізація моделі проводилась на основі методу МК другого порядку. Після завершення моделювання на одному умовному пацієнті (проходження чотирьох циклів моделі), на іншому виконувалося нове, яке починалося в одному з вихідних ФК. Після моделювання великої кількості (порядка 10^4) подібних пацієнтів з випадковою траєкторією кожного крізь марківський ланцюг, що визначено законами теорії імовірності, було отримані усереднені імовірності

перебування в кожному зі станів. Кожна особа має починати проходження через марківський ланцюг в одному й тому ж стані. Даний підхід був рівноцінний здійсненню великої кількості дослідів за допомогою марківської моделі. Його точність залежала від кількості змодельованих осіб, якості використаного генерування випадкових чисел та вихідних даних щодо початкового стану та розподілу імовірностей переходу (рис. 4.2).

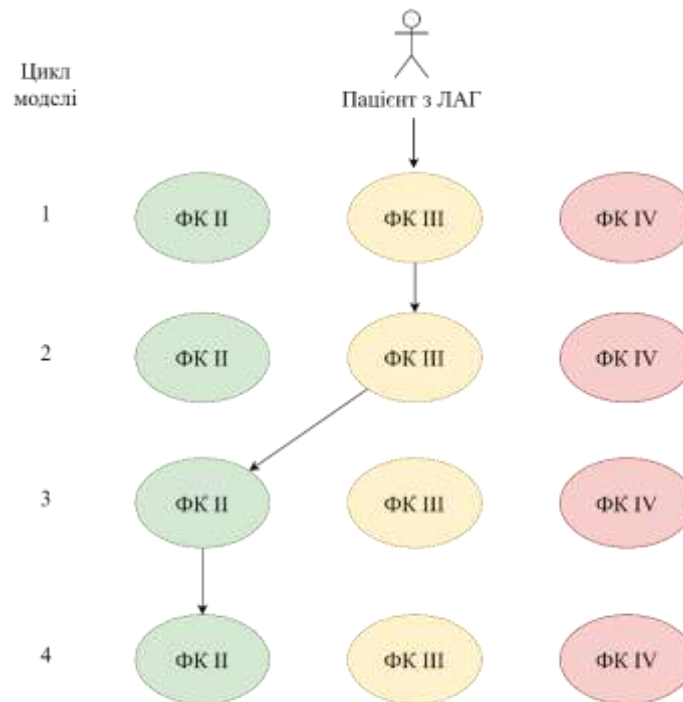


Рис. 4.2. Схематичне моделювання за МК

Хоча тест 6-хвилинної ходьби вважається значним показником ефективності в клінічних дослідженнях з ЛГ, останніми роками його актуальність ставилася під сумнів через нечіткий зв'язок з клінічно значущими результатами, такими як госпіталізація, смертність тощо [225]. З іншого боку, перевага фармакоеконімічної оцінки на основі ФК полягає в тому, що вона пов'язана з показниками ЯЖ при ЛГ [226].

ЯЖ все частіше використовується як кінцева точка в клінічних дослідженнях ЛГ, частково тому, що поліпшення ЯЖ є основною метою специфічної терапії [227]. Хоча багато клінічних досліджень беруть за основу ЯЖ, жодне з них не показало впливу лікування ЛГ на зміну QALY. Саме тому

корисність була прив'язана до ступеня тяжкості ЛГ, виміряної за допомогою ФК. Корисності для кожного ФК були отримані з опублікованого дослідження, в якому були отримані значення корисності з використанням SF-36 за участю 177 пацієнтів з ЛГ. У цьому дослідженні було показано, що значення корисності зменшується зі збільшенням тяжкості ЛГ, в кожному набутому ФК. При цьому вважалось, що внутрішньовенні, підшкірні та інгаляційні методи введення мають додаткові побічні ефекти та знижують корисність (табл. 4.2) [226].

Таблиця 4.2

Значення корисності для хворих з різними ФК ЛГ

Метод введення	ФК		
	II	III	IV
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Внутрішньовенно	0,6	0,54	0,47
Підшкірно	0,6	0,54	0,47
Інгаляційно	0,64	0,57	0,49
Орально	0,67	0,6	0,52
За усіма методами введення	0,67	0,6	0,52

За відсутності довгострокових клінічних спостережень були зроблені припущення щодо тривалості впливу досліджуваних препаратів. У клінічних дослідженнях зазвичай фіксувались зміни ФК на 12-16 тижні, тому вважалось, що препарати для специфічної терапії ЛГ призводять до поліпшення ФК протягом першого циклу моделі. Дані клінічних досліджень також підтверджують, що ці препарати знижують ризик погіршення ФК [228-230]. Хоча тривалість цього ефекту не була досліджена 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 [223].

Опубліковані в літературі дослідження виявили суперечливі результати щодо впливу специфічного лікування на виживаність пацієнтів. Так, мета-аналіз

2009 р. показав зниження смертності при специфічній терапії ЛГ на 43 %, тоді як систематичний огляд 2007 р. не виявив переваги специфічної терапії з огляду на виживаність пацієнтів [231, 232]. Тому було припущено, що лікування немає власного впливу на смертність, а скоріше впливає на смертність через затримку прогресування захворювання. Це дозволило уникнути подвійного підрахунку будь-якого впливу специфічної терапії на виживаність пацієнтів з ЛГ.

4.2. Визначення фармакоеконічно обґрунтованої технології фармакотерапії легеневої гіпертензії

Для проведення ФЕА була визначена частота застосування ЛЗ для підтримуючої терапії для пацієнтів з ЛГ, що відрізнялись залежно від ФК (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Частота використання препаратів для підтримуючої терапії ЛГ у хворих з певним ФК

ФК	ЛЗ для підтримуючої терапії ЛГ					
	Спіронолактон	Фуросемід	Торасемід	Варфарин	Препарати заліза	Дигоксин
I	2	3	4	5	6	7
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 ЛГ, не були включені в аналіз, оскільки припускалось, що вони будуть понесені всіма пацієнтами з ЛГ, незалежно від початкової стратегії лікування. Передбачалося також, що усім пацієнтам проводиться стандартний набір моніторингових тестів на ЛГ, що не вплинуть на ефективність витрат. В аналіз були включені витрати, пов'язані з підтримуючою та специфічною терапією. Дозування препаратів було засноване на вітчизняній клінічній настанові, інструкціях із застосування та відповідних ключових клінічних дослідженнях (табл. 4.4) [233].

Орієнтовна вартість ЛЗ для фармакотерапії легеневої гіпертензії

МНН/назва ЛЗ	Вартість од, грн	Дозування на добу, на цикл моделі (рік) та вартість
Антикоагулянти		
Варфарин, табл.	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
Діуретики		
Спіронолактон, табл.	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, амп.	0,0055 (0,0047 – 0,0063) грн за мг	70 (20-120) мг на добу або 25 550 мг (141 грн) на рік
Торасемід, табл.	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
Серцеві глікозиди		
Дигоксин, табл.	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
Препарати заліза		
Мальтофер фол, табл.	0,085 (0,05 – 0,12) грн за мг	75 (50 – 100) мг на добу або 27 375 мг (2 327 грн) на рік
БКК		
Амлодипін, табл.	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, табл.	0,11 (0,08 – 0,14) грн за мг	420 (120 - 720 мг) на добу або 153 300 мг (16 863 грн) на рік
Простагландини		
Ілопрост інгаляційний	29,38 грн за мкг	37,5 (30 - 45) мкг на добу або 13 687,5 мг (402 138 грн) на рік
АРЕ		
Бозентан, табл.	2,75 (2,5 – 3) грн за мг	250 мг на добу на добу або 91 250 мг (250 938 грн) на рік
ІФДЕ-5		
Силденафіл, табл.	3,9 (0,36 – 7,44) грн за мг	165 (60 – 270) мг на добу або 60 225 мг (234 878 грн) на рік

Проведення ФЕА не враховувало впливу побічних реакцій, що ґрунтувалося на даних проведених метааналізів, які виявили, що частота серйозних побічних реакцій і припинення лікування через це були порівняними для специфічної та підтримуючої терапії ЛГ [231, 234].

Фармакоеконімічне моделювання ґрунтувалось на тому факті, що для кожного пацієнта з ЛГ в певному ФК існує проблема прийняття рішення вибору найкращої технології лікування. Отже, функція вибору технології лікування

T може бути використана для визначення застосування певного i -того ЛЗ в комплексній технології фармакоterapiї:

$$T_i = \begin{cases} 1 = \text{технологія фармакоterapiї застосовується} \\ 0 = \text{технологія фармакоterapiї не застосовується} \end{cases} \quad (4.1)$$

При моделюванні припускалось, що схема фармакоterapiї ЛГ є незмінною протягом одного року моделювання. Враховуючи цей обмежений річний інтервал, моделювання допускає використання простагладинів, АРЕ, ІФДЕ-5 для специфічної фармакоterapiї у різних комбінаціях, причому для окремих ФК комбінації ЛЗ враховуються окремо. Таким чином для пацієнтів, що можуть перебувати у початковому стані ФК II, ФК III або ФК IV, систематичний підхід дозволяє визначити функцію T як матрицю розмірністю 3×3 , кожний елемент якої може приймати значення 0 або 1.

Моделювання враховувало, що всі досліджувані технології специфічної фармакоterapiї були пов'язані з перебуванням в різних ФК, корисностями, а отже різними оціночними значеннями QALY та відповідними витратами.

Схеми фармакоterapiї вважалися взаємовиключними, маючи на увазі, що протягом досліджуваного інтервалу може бути реалізована лише одна оптимальна програма лікування для кожного ФК. Таким чином, в аналізі були застосовані стандартизовані правила прийняття рішень щодо порівняльної економічної ефективності взаємовиключних технологій фармакоterapiї [235].

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. Навпаки, у випадках, коли одне лікування є дорожчим і ефективнішим, ніж інше, має бути компроміс. Визначення оптимальної технології фармакоterapiї ЛГ має брати до уваги не лише зміну ФК, але й можливість залишитися в кращому ФК. Наприклад, корисність залишитися у ФК II не була тотожною корисності залишитися у ФК IV. Ця умова вимагала перетворення класичного методу ФЕА “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*:

$$CER^* = \frac{(QALY_1 + QALY_2)/2}{Costs} \quad (4.2)$$

де QALY₁ – якісні роки життя у ФК до лікування;

QALY₂ – якісні роки життя у ФК після лікування;

Costs – сумарні витрати на лікування пацієнта з ЛГ в рік при застосуванні обраної медичної технології.

Моделювання дозволяє оцінити вплив різних станів лікування ЛГ на середні якісні роки життя (QALY) і витрати протягом горизонту дослідження, і використати ці значення для фармакоеконічного аналізу. Відповідні значення коефіцієнтів CER* були отримані з використанням розрахованих витрат і QALY для всіх можливих комбінацій. Горизонт моделювання становив 3 – 4 місячні цикли з відповідними витратами.

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 (рис. 4.3).

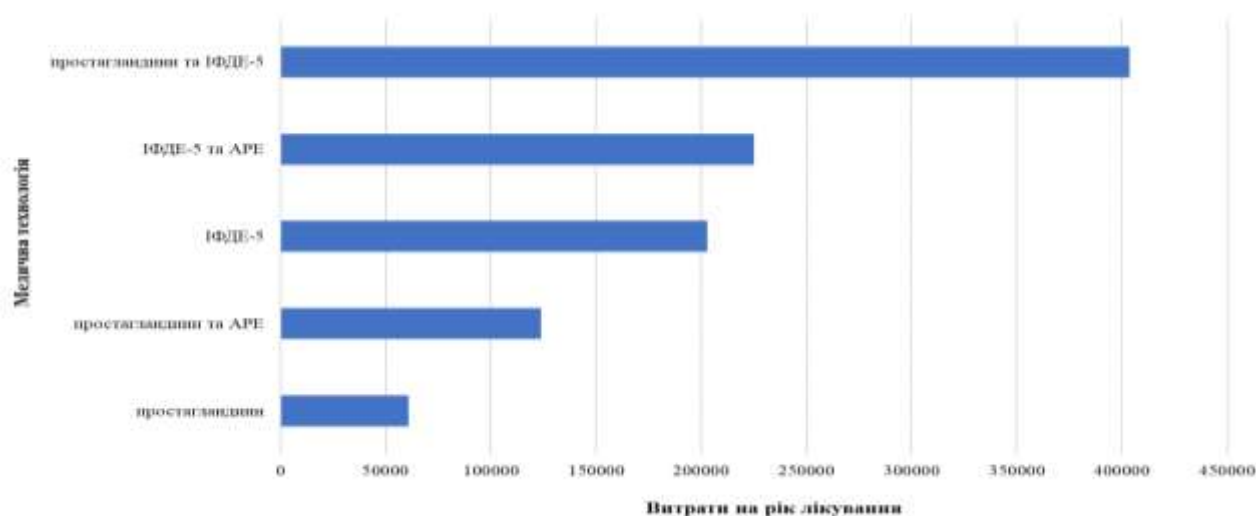


Рис. 4.3. Результати рейтингового аналізу медичних технологій за витратами на рік лікування

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 вважалися взаємовиключними [236]. Результатом такого аналізу стало визначення оптимальної технології лікування для всієї вибірки пацієнтів – застосування специфічної монотерапії АРЕ (рис. 4.4).

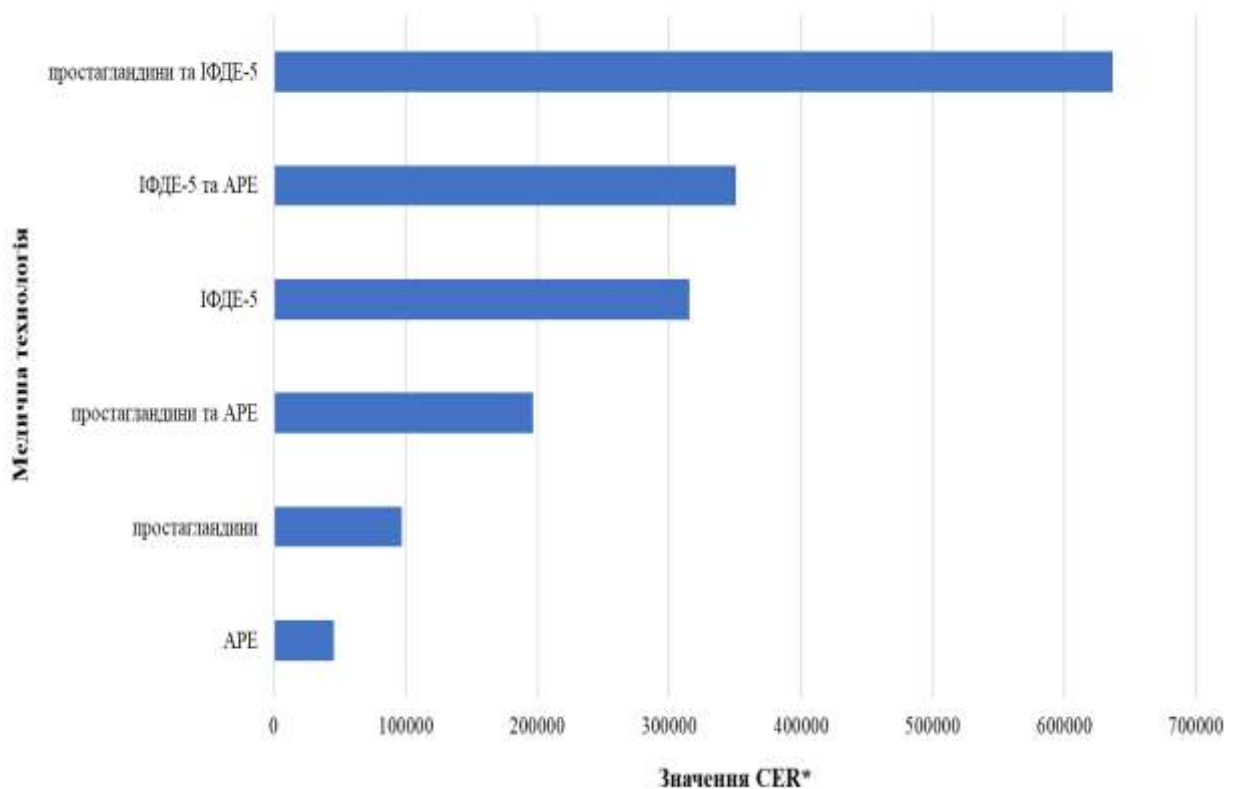


Рис. 4.4. Результати рейтингового аналізу медичних технологій за значенням CER* для всієї вибірки пацієнтів

Для оцінки стійкості результатів моделювання до варіації вхідних параметрів, а саме – ймовірностей поліпшення або погіршення ФК протягом одного року та витрат на специфічну фармакотерапію, було проведено багатофакторний аналіз чутливості. Результати аналізу показали, що навіть в умовах невизначеності застосування АРЕ буде найкращим вибором для проведення специфічної фармакотерапії ЛГ в існуючій популяції пацієнтів (рис. 4.5).

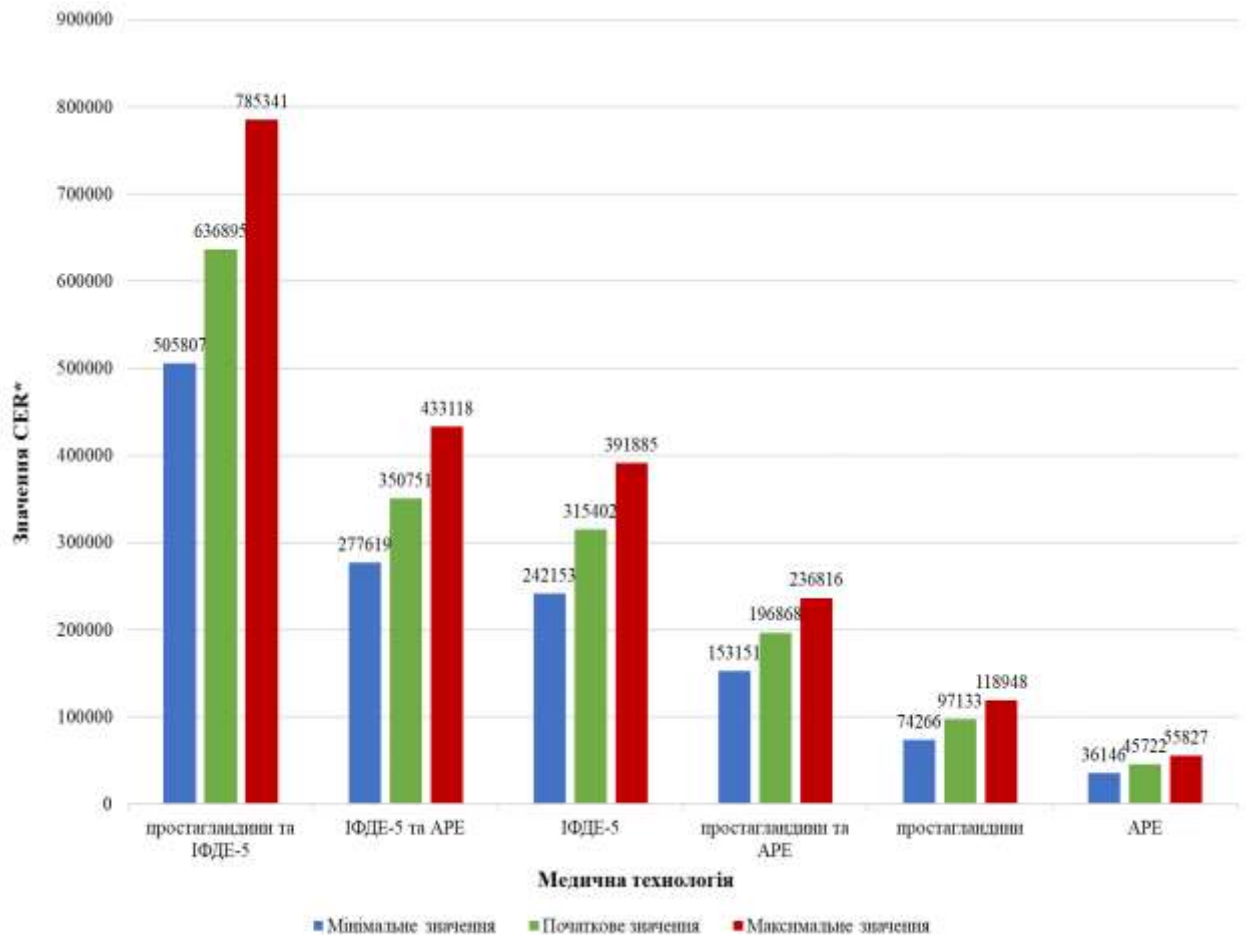


Рис. 4.5. Результати багатofакторного аналізу чутливості результатів моделювання для всієї вибірки пацієнтів

Домінування певної медичної технології серед усієї вибірки пацієнтів з ЛГ не означає, що така фармакотерапія буде очікувано найбільш економічно ефективною в межах кожного ФК. Навпаки, різні медичні технології можуть бути найбільш рентабельними для різних ФК.

Результати аналізу витрат та ефективності показали, що при лікуванні пацієнтів у ФК II застосування простагландинів, ARE або комбінації ARE та простагландинів буде однаково менш витратно-ефективним і призведе до збільшення середнього QALY. Але з огляду на те, що за аналізом витрат менш вартісною буде технологія застосування ARE, то саме ця технологія має бути вибором при лікуванні пацієнтів у ФК II (рис. 4.6).

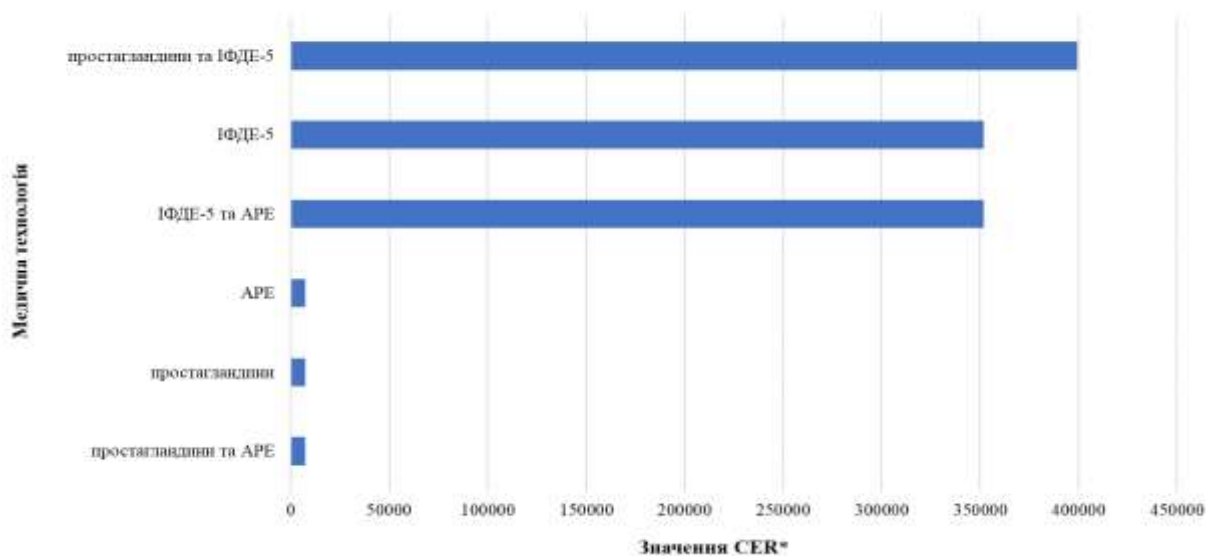


Рис. 4.6. Результати рейтингового аналізу медичних технологій за значенням CER* для пацієнтів з ФК II

Багатофакторний аналіз чутливості показав стійкість рентабельності застосування простагландинів, АРЕ або комбінації АРЕ та простагландинів для проведення специфічної фармакотерапії ЛГ у ФК II (рис. 4.7).

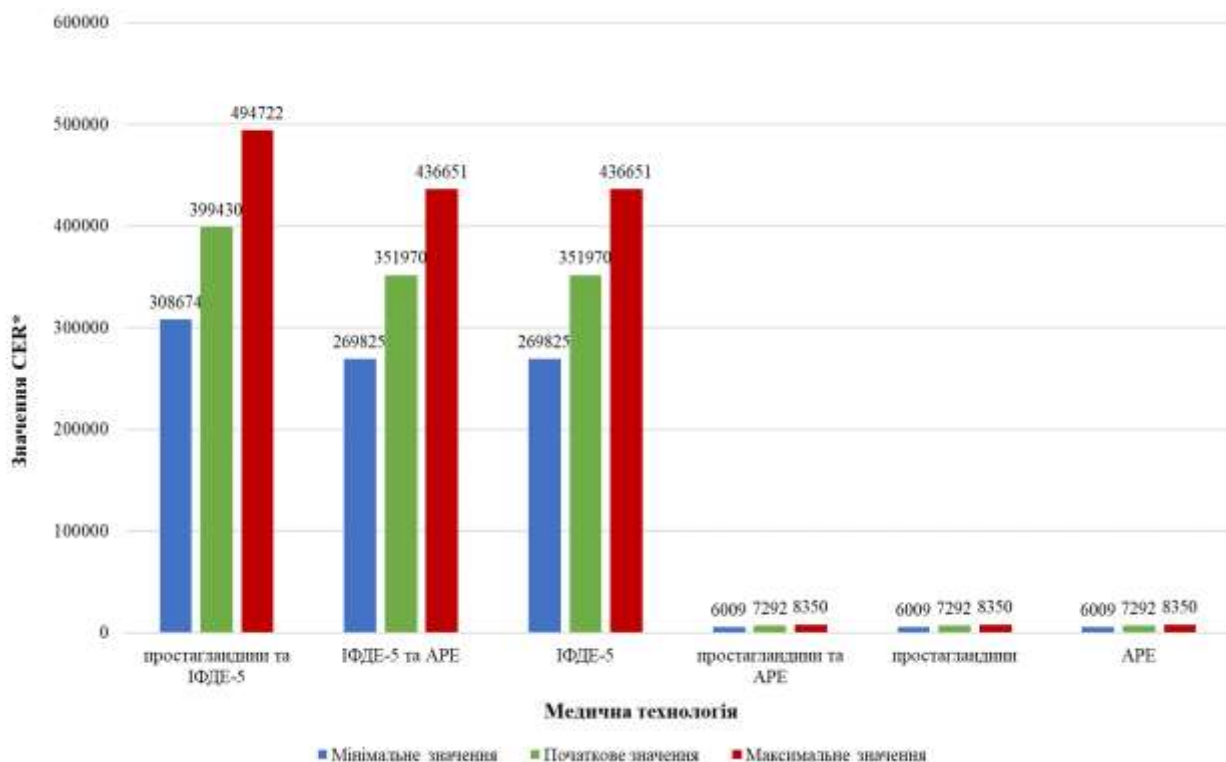


Рис. 4.7. Результати багатофакторного аналізу чутливості результатів моделювання для пацієнтів з ФК II

Схожі результати було отримано при аналізі витрат та рентабельності різних технологій фармакотерапії ЛГ у пацієнтів у ФК ІІІ. Використання АРЕ для лікування пацієнтів у ФК ІІІ також призводить до більшого приросту QALY відносно витрат на рік лікування. Всі інші медичні технології виявились менш рентабельними порівняно з АРЕ із найгіршими показниками для комбінованої схеми фармакотерапії простагландінами з ІФДЕ-5. Застосування такої схеми як і у попередніх розрахунках показало себе більш дорогим із меншим середнім QALY порівняно з іншими видами фармакотерапії більш ніж у два рази (рис. 4.8).

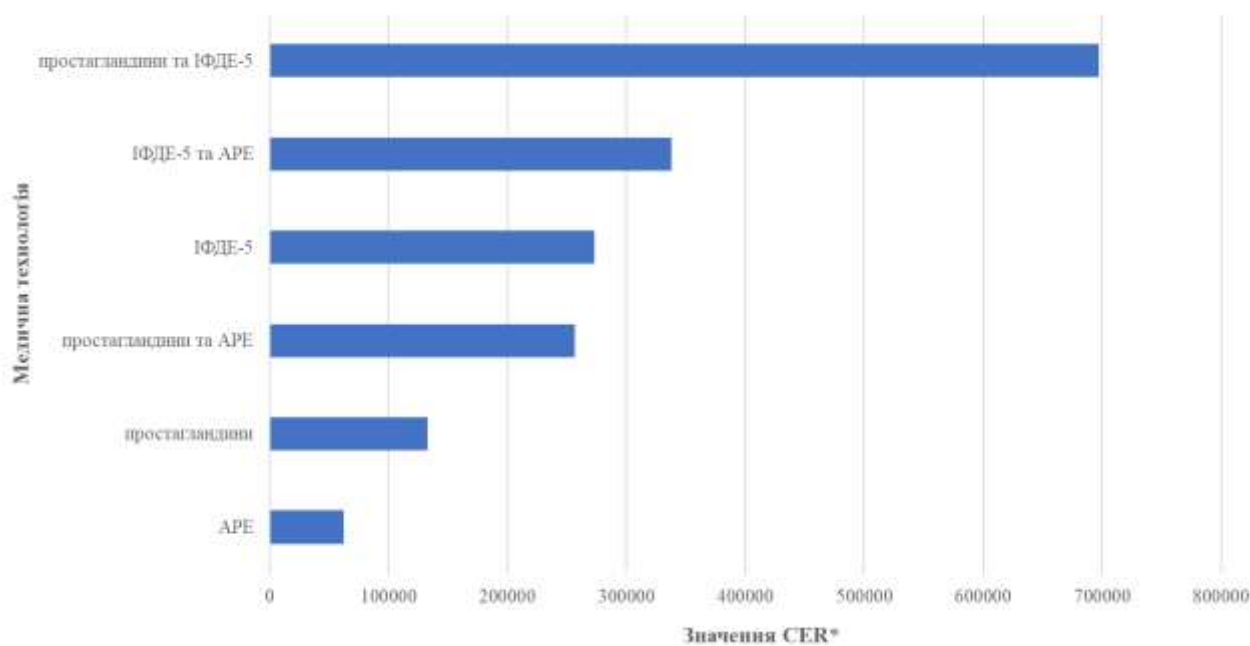


Рис. 4.8. Результати рейтингового аналізу медичних технологій за значенням CER* для пацієнтів з ФК ІІІ

Багатофакторний аналіз чутливості не виявив відмінностей від отриманих результатів зі сталими параметрами та підтвердив економічну та клінічну ефективність застосування АРЕ для проведення специфічної фармакотерапії ЛГ у ФК ІІІ (рис. 4.9).

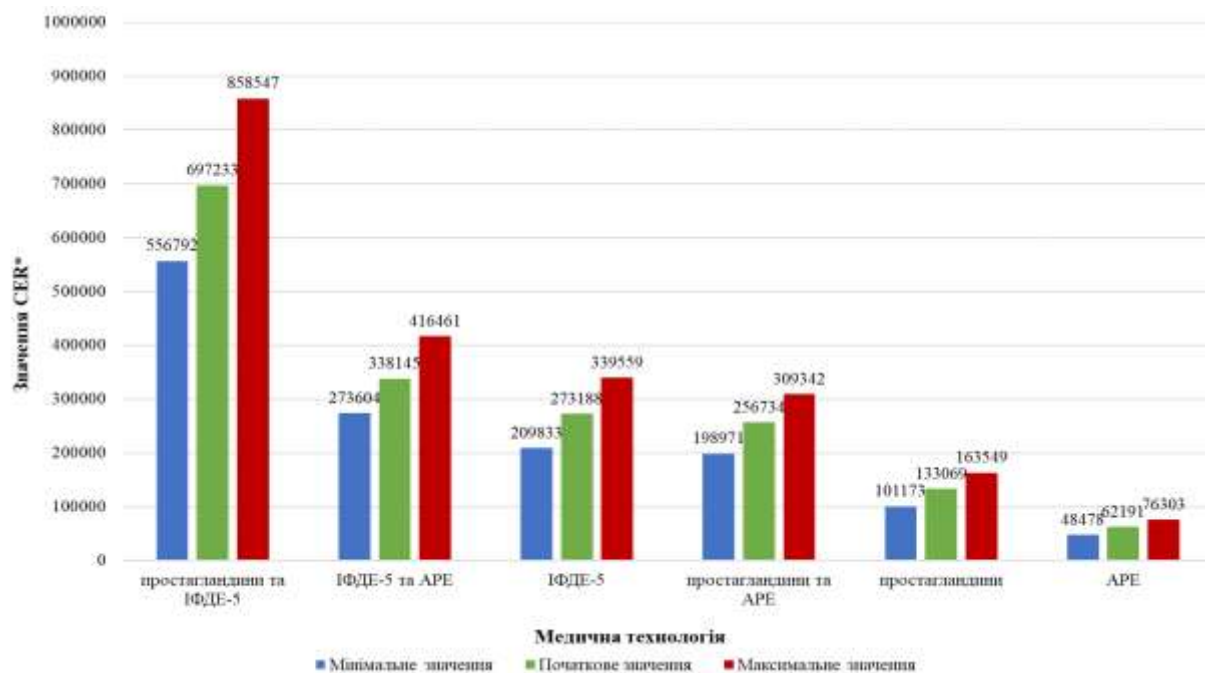


Рис. 4.9. Результати багатofакторного аналізу чутливості результатів моделювання для пацієнтів з ФК III

Дослідження показало, що застосування ІФДЕ-5 у фармакотерапії ЛГ було більш витратним щодо збільшення QALY порівняно з іншими технологіями. Винятком стало застосування ІФДЕ-5 у лікуванні пацієнтів у ФК IV, яке було більш рентабельною технологією на рівні з ARE (рис. 4.10).

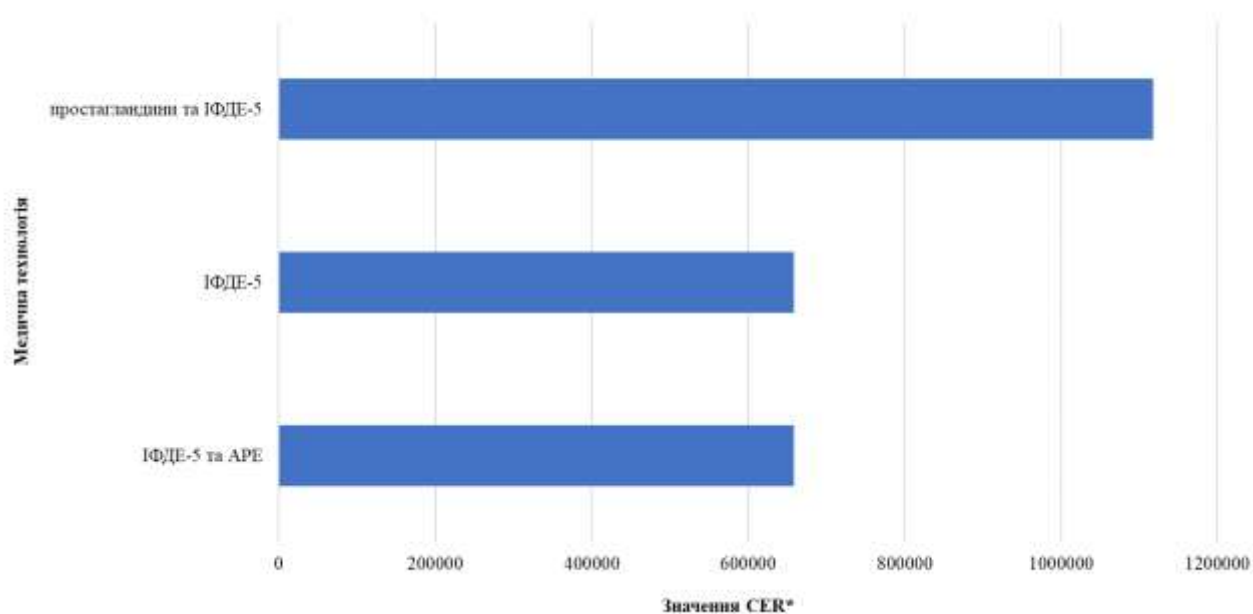


Рис. 4.10. Результати рейтингового аналізу медичних технологій за значенням CER* для пацієнтів з ФК IV

Інші технології, а саме застосування простагландинів або монотерапії не було представлено для пацієнтів з ФК IV, що може бути пояснено як малою вибіркою пацієнтів в цьому класі, так й існуючими протоколами лікування важкої форми ЛГ.

Рентабельність застосування ІФДЕ-5 як монотерапії, так й у комбінації з простагландинами при лікуванні тяжкої форми ЛГ виявилась стійкою до коливань параметрів в широкому діапазоні. Витрати на середнє QALY для обох медичних технологій виявились співставними (рис. 4.11).

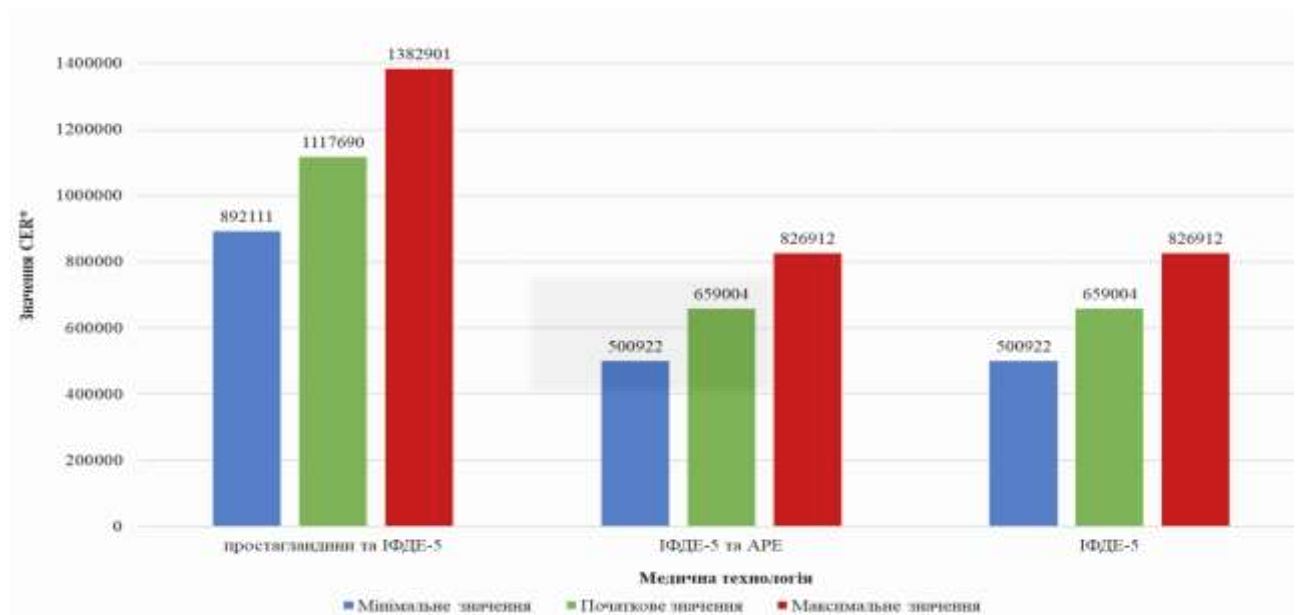


Рис. 4.11. Результати багатofакторного аналізу чутливості результатів моделювання для пацієнтів з ФК IV

Результати проведеного аналізу є інструментом, який допоможе експертам вирішувати, які ЛЗ для специфічної терапії ЛГ краще використовувати для лікування пацієнтів як в різних ФК, так і без виокремлення окремих ФК. Одночасно необхідно розуміти, що результати моделювання є ідеалізованим відтворенням реального процесу лікування, тому необхідно бути обережними при інтерпретації цих результатів, беручи до уваги спосіб життя кожного пацієнта, оскільки ЯЖ буде відрізнятися залежно від стану здоров'я пацієнтів. Дані, використані в цьому аналізі, були дуже обмежені багатьма припущеннями,

і тому результати дослідження можна лише вважати основою для формулювання узагальнених майбутніх рекомендацій.

ЛГ 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, ЯЖ є основним фактором при фармакоекономічному обґрунтуванні вибору специфічних ЛЗ. В аналізі чутливості могли також використовуватися альтернативні значення корисності та ЯЖ для різних методів введення досліджуваних ЛЗ. Однак варіація цих значень була не значною, і не впливовою на кінцевий результат та отримані висновки.

Невизначеність результатів була насамперед через невизначеність оцінки ефективності лікування через широкі довірчі інтервали коефіцієнтів покращення та погіршення ФК, отриманих на основі даних літератури. Це пов'язано не лише з обмеженою кількістю добре проведених клінічних досліджень, які були доступні для аналізу, а й через значну гетерогенність у дизайні та популяції пацієнтів у межах цих досліджень. Результати були чутливими до припущень щодо збереження ефективності специфічної терапії ЛГ у довгостроковій перспективі. Для оцінки впливу невизначеності параметрів і структурної невизначеності на результат економічної ефективності було проведено детермінований аналіз чутливості щодо впливу варіації ймовірностей погіршення та поліпшення ФК, а також витрат на рентабельність кожної технології фармакотерапії.

Отримані результати є схожими, але мають певні відмінності від результатів раніше опублікованих фармакоекономічних досліджень. Так, проведені нами дослідження охоплювали різні ФК та групи ЛЗ, в той час як описані в літературі дослідження були обмеженими. Також попередньо було встановлено, що ІФДЕ-5 були найбільш економічно ефективною технологією з точки зору системи охорони здоров'я США у пацієнтів із ФК III та IV, але не розглядалися інші препарати. Також в цьому аналізі ймовірність переходу зі стану в стан для всіх препаратів була заснована на коригуванні швидкості

поліпшення та погіршення ФК в порівнянні із застосуванням АРЕ на основі тесту 6-хвилинної ходьби. [223].

Результати ФЕА були подібними для пацієнтів, які розпочинали терапію як у ФК II, так і в ФК III ЛГ. В обох варіантах АРЕ або комбінація АРЕ з простагландинами була найменш витратною стратегією і давали найбільші середні показники QALY, таким чином домінуючи над усіма іншими технологіями фармакотерапії. Тільки у ФК IV спостерігалось найбільше підвищення середнього показника QALY, що було пов'язано з найбільшим ефектом ІФДЕ-5 покращення ФК IV ніж усі інші види лікування. Однофакторний аналіз чутливості показав, що результати виявилися стійкими до припущень моделі.

Реалізація розробленої моделі показала, що початкове лікування бозентаном в комбінації з ілопростом є найбільш економічно ефективним, ніж застосування силденафілу. Силденафіл та комбінації з ним виявилися більш витратними і не призвели до значного збільшення QALY. Ці результати вказують на те, що бозентан може бути логічною відправною точкою для пацієнтів, які готові розпочати прийом пероральних ЛЗ. В той же час рентабельність застосування ілопроста наближується за своїми показниками до бозентана, тому переваги лікаря та пацієнта можуть відігравати велику роль у прийнятті рішення.

Значення корисності, використані в аналізі, були агрегованими для внутрішньовенного, підшкірного та інгаляційного введення ЛЗ. Нещодавні висновки про покращення ЯЖ у суб'єктів, які перейшли від підшкірного введення ліків до перорального лікування, дозволяють робити корекції в наступних дослідженнях [237]. Хоча в проведеному дослідженні було реалізовано спрощений підхід, 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 сильно вплинути на результат аналізу рішення. Дози, використані в ключових дослідженнях, були основними параметрами, використаними в проведеному аналізі. В той же час надалі слід точно оцінити вплив різних доз на клінічну ефективність.

Крім того, необхідно зазначити, що для специфічної фармакотерапії ЛГ в Україні застосовуються антагоністи кальцію. В той же час була відсутньою будь-яка інформація щодо ефективності антагоністів кальцію щодо поліпшення ФК ЛГ, що не дозволило включити цю групу ЛЗ у розрахунки, але є перспективним напрямом досліджень в майбутньому. Проведення ФЕА має враховувати варіабельність дози застосовуваного препарату. Більшість клініцистів використовують дози, що значно перевищують такі, що використовуються в клінічних дослідженнях, тому ефективність лікування, отримана в цих дослідженнях, може відрізнитися від тих, що спостерігаються в реальній клінічній практиці. Результати ФЕА технологій фармакотерапії ЛГ має враховувати той факт, що зазвичай клінічні дослідження є нетривалими, та вимагають розширення часового горизонту моделювання, приймаючи, що ефект від проведеної фармакотерапії буде зберігатися постійним.

Висновки до розділу 4

Розроблено математичну модель переходів пацієнтів між різними ФК, на основі якої було запропоновано модифікований метод ФЕА “витрати-корисність” та використання в аналізі різних підходів до фармакотерапії ЛГ не різниці, а середнього значення QALY для ФК до- та після лікування, а отже – модифікованого коефіцієнта “витрати-корисність”. Основні параметри моделі, а саме, ЯЖ була визначена при аналізі опублікованих в літературі результатів клінічних досліджень, а витрати на ЛЗ були отримані з Реєстру оптово-відпускних цін та іншої відкритої інформації, наявної на момент дослідження.

Результати ФЕА показали, що для пацієнтів у ФК II та ФК III ЛГ АРЕ або комбінація АРЕ з простагландинами була найменш витратною стратегією і давала найбільші середні показники QALY. Тільки для пацієнтів у ФК IV спостерігалось найбільше підвищення середніх показників QALY відносно витрат на фоні застосування ІФДЕ-5, що пояснювалося більшим ефектом покращення ФК IV ніж усі інші види лікування.

Отримані результати дослідження є основою розробки диференційного фінансування терапії ЛГ для пацієнтів з різними ФК. Поточний аналіз надає оцінки економічної ефективності, стратифіковані за ФК, що представляє особливий інтерес для розробки настанов щодо диференціального охоплення фармацевтичною допомогою пацієнтів в різних ФК.

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

Проведене дослідження є першим в Україні та може бути основою для подальших досліджень, підсилених додатковою інформацією та прямим вимірюванням впливу специфічного лікування на ЯЖ пацієнтів за допомогою спеціально розроблених українських запитників, які можна використовувати для оцінки приросту QALY під час лікування, що дасть краще уявлення про ефективність цих методів лікування.

Результати досліджень цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Даценко І. С., Кабачна А. В. Фармакоеконімічне обґрунтування вибору схем специфічної терапії для лікування дорослих хворих на легенеvu артеріальну гіпертензію. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 31-41. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.04.

2. Даценко І.С., Кабачна А. В. Фармакоеконімічні дослідження ранньої

діагностики легеневої гіпертензії. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики* : матеріали X Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 10 листопада 2022 р. Харків: НФаУ, 2022. С. 250-251.

3. Даценко І.С., Кабачна А. В. Фармакоеконімічний аналіз стратегії лікування хворих на легенеvu артеріальну гіпертензію при певному ФК. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали V Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 17 листопада 2022 р. Харків: НФаУ, 2022. С. 123-124.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРСПЕКТИВ ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

5.1. Обґрунтування впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої гіпертензії

ЛГ часто діагностується після значної діагностичної затримки, що призводить до підвищення тиску в легеневій артерії та погіршенні виживаності пацієнтів [238 -240]. Тим не менш, стратегії ранньої діагностики ЛГ зазвичай не є складовою медичної допомоги пацієнтам, хоча стійкі симптоми вимагають подальшого спостереження відповідно до існуючих рекомендацій [241-244]. За останні два десятиліття були досягнуті значні успіхи в лікуванні ЛГ і більш ніж вдвічі збільшилася виживаність пацієнтів, але час від появи симптомів до встановлення діагнозу залишається незмінним і становить приблизно два роки [240]. Актуальними сьогодні стають скринінгові дослідження для встановлення клінічного діагнозу та мінімізація втрачених можливостей без своєчасної діагностики, особливо у пацієнтів з ідіопатичною формою ЛГ [245]. Результати багатьох досліджень показали, що 100% пацієнтів при ранньому виявленні захворювання були живі через 1 рік у порівнянні з 75 %, яким був поставлений діагноз за клінічними проявами [240].

Діагностичний скринінг є відносно унікальною медичною технологією по відношенню до інших медичних втручань, оскільки лише деякі з учасників матимуть позитивний ефект від його проведення, який повинен компенсувати витрати для всіх обстежених осіб. Діагностичний скринінг можна визначити як систематичне використання діагностичних технологій у осіб із групи ризику для виявлення захворювання до появи симптомів [246]. Однак на практиці це поняття часто розширюють, включаючи пацієнтів з помірними симптомами.

Між появою симптомів і встановленням діагнозу на ЛГ можуть пройти роки, тому варто розглянути питання про впровадження скринінгових програм для вчасного виявлення ЛГ для пацієнтів, для яких ЛГ береться до уваги при первинній диференційній діагностиці. Ідеальний скринінговий тест повинен мати високу чутливість і специфічність, бути відтворюваним, неінвазивним, недорогим, легкодоступним і його можна проводити в умовах, коли його результати можуть бути підтвержені з подальшим наданням специфічної терапії.

Хоча ЛГ сильно впливає на ЯЖ і потенційно піддається лікуванню, на сьогодні досліджено лише кілька підходів до скринінгу ЛГ [247]. Скринінг для раннього виявлення ЛГ виглядає привабливим, оскільки дозволяє вчасно діагностувати захворювання і знизити пов'язані з ним втрати. В той же час скринінг ЛГ є складною медичною технологією. По-перше, для ефективного скринінгу, що направлений на запобігання розвитку захворювання або зниження смертності невеликої групи осіб, необхідно обстежити велику популяцію, більшість в якій є здоровими. Це призводить до питання балансу витрат на діагностичний скринінг та вигоди, яку він надає. По-друге, значним є питання якості діагностики, яка лежить в основі діагностичного скринінгу. Це підкреслює необхідність проведення структурованого аналізу, який зважає переваги та витрати, які виникають внаслідок впровадження скринінгу. Крім того, діагностична ефективність стратегій ранньої діагностики ЛГ залишається незрозумілою, оскільки в цей час відсутні проспективні дослідження [248]. Щобільше, економічні наслідки раннього початку лікування ЛГ невідомі, хоча така інформація є вкрай необхідною для прийняття рішення про оптимальні та економічно ефективні умови проведення скринінгу ЛГ. За рекомендаціями Адаптованої клінічної настанови визначено декілька ключових діагностичних тестів, на яких має ґрунтуватись діагностичний скринінг на ЛГ (рис. 5.1).

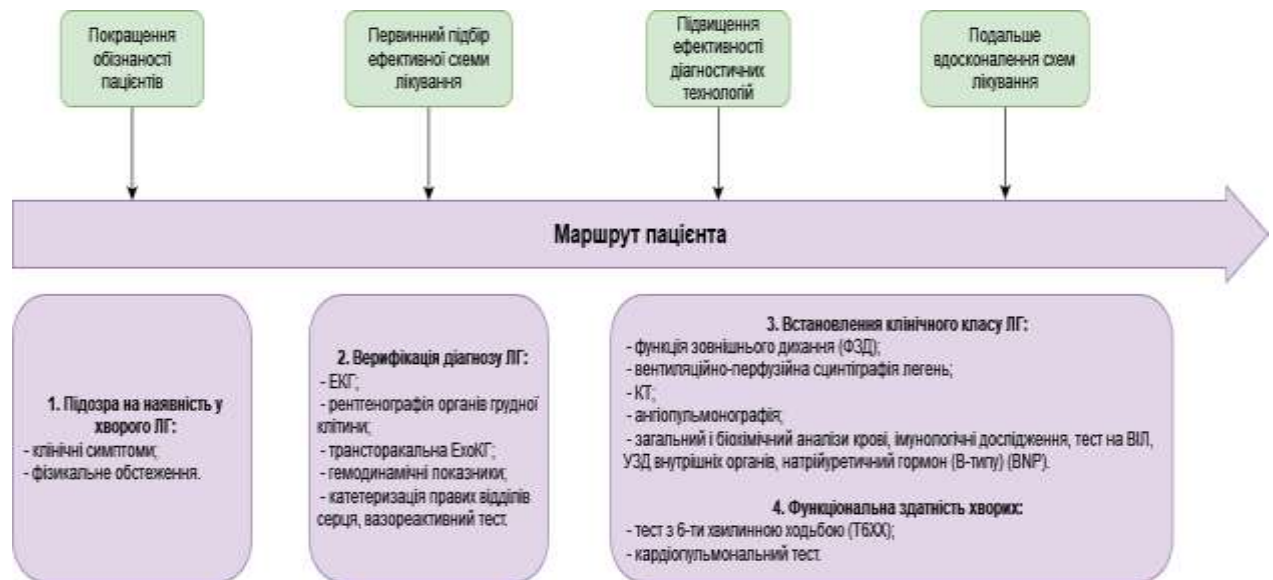


Рис. 5.1. Маршрут пацієнта для встановлення діагнозу ЛГ

Раціональне застосування наявних та нових інструментів скринінгу та діагностики залишається серйозним питанням для ЛГ, де підходи до ефективного скринінгу та вчасного виявлення необхідні як для безсимптомних пацієнтів, так і для пацієнтів із симптомами, для яких ЛГ рідко розглядається як мета діагностики. Оскільки у більшості пацієнтів з ЛГ спостерігається задишка, розвиток спеціалізованої допомоги, де діагностичні дослідження проводяться досвідченими спеціалістами систематично та своєчасно, може скоротити час до встановлення діагнозу, а також потенційно дозволити оцінити вищезгадані скринінгові інструменти. Розробка алгоритмів прогнозування для виявлення пацієнтів із високим ризиком ЛГ має потенційні переваги та надає можливості оцінити економічний вплив діагностичного тестування та лікування, без потенційної упередженості часу, яка існує з використанням сучасних підходів. Крім того, дані пацієнтів на більш ранній стадії захворювання можуть дати нове розуміння ранніх молекулярних механізмів і висвітлити нові цілі для розробки ЛЗ.

Фармакоеконімічна оцінка скринінгових програм має на меті комплексну оцінку витрат і наслідків, що охоплюють інформування та відвідування місця проведення скринінгового тесту, інтерпретацію результатів діагностики, рішення про подальше втручання або спостереження та впровадження обраних

методів лікування. Для аналізу економічної ефективності скринінгових програм широко використовується моделювання прийняття рішень, цей підхід добре підходить для виконання цієї задачі, синтезуючи дані з різних джерел або допущень щодо специфічної інформації, такої як рівень обізнаності, охоплення тестування, характеристики діагностики та ефективність методів лікування [249, 250].

Крім того, доступним є структурований підхід до аналізу невизначеності, зокрема статистичної невизначеності, коли імовірнісний аналіз чутливості може відображати, як точність, з якою були оцінені вхідні параметри, впливає на невизначеність результатів економічної ефективності [251]. Фармакоеконічне моделювання програми скринінгу на ЛГ може стати інструментом для вирішення цієї складної методологічної та важливої для системи охорони здоров'я питання, оцінюючи численні варіанти із знаходженням оптимального дизайну [252]. Воно ґрунтується на аналітичному підході, який визначає зв'язок між групою ризику, яка включає як осіб без симптомів, так і з симптомами, технологією діагностичного скринінгу та фармакотерапії, а також проміжними та кінцевими результатами втручання та їх ефективністю (рис. 5.2).

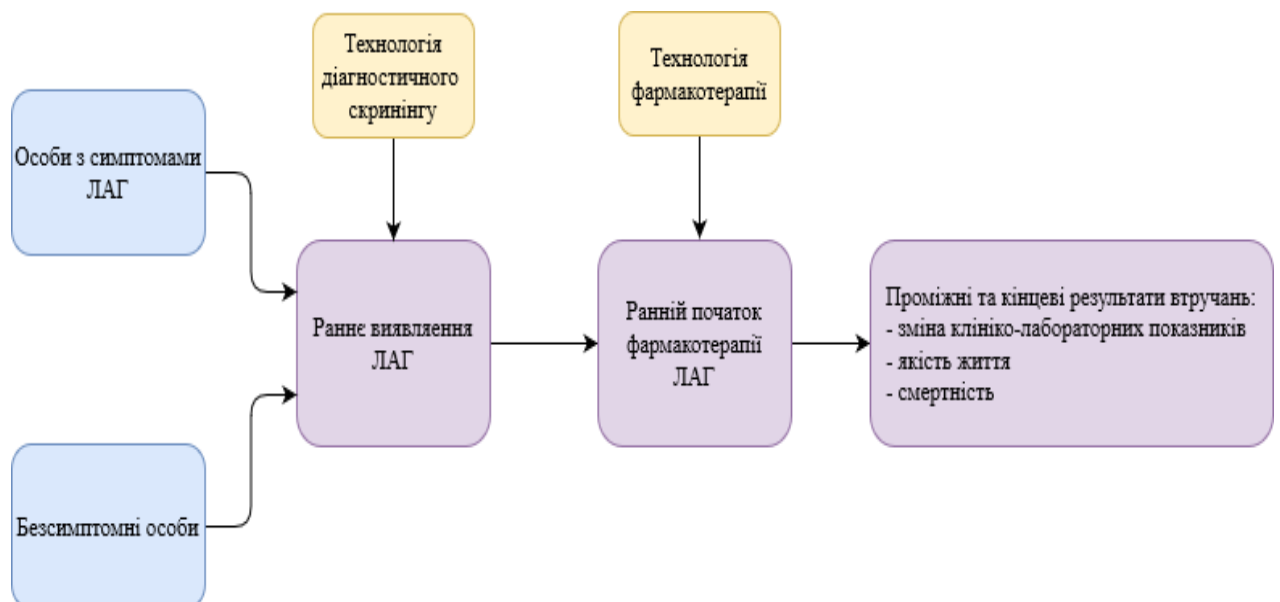


Рис. 5.2. Концептуальна схема результатів впровадження технологій ранньої діагностики та лікування пацієнтів з ЛГ

Представлена концепція уособлює комплексний ефект від впровадження

технологій ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ, який виражається у позитивній динаміці клінічних показників, зниження показників смертності та підвищення ЯЖ. Проблемою, пов'язаною з оцінкою скринінгових програм є відсутність прямого наочного ефекту від проведення скринінгу. Ефективність і, отже, рентабельність скринінгу сильно залежать від наявних методів лікування та від того, як внутрішні та зовнішні фактори розвиваються та змінюються з часом. Фармакоеконічна оцінка повинна враховувати динаміку зовнішнього світу, в якому реалізовано скринінгову програму. Водночас отримання чисельних доказів ефективності впровадження цих технологій вимагає проведення гнучкого моделювання розвитку та лікування захворювання, а також постійного оновлення інформації за розробленим алгоритмом (рис. 5.3).



Рис. 5.3. Алгоритм проведення фармакоеконічного моделювання при впровадженні технологій ранньої діагностики та лікування пацієнтів з ЛГ

5.2. Створення концепції фармакоеконічного моделювання технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої гіпертензії

В основу проведення ФЕА покладена модель ефективності витрат, яка відображає ефект від впровадження діагностичного скринінгу для раннього виявлення пацієнтів з ЛГ та витрати з цим пов'язані (рис. 5.4).

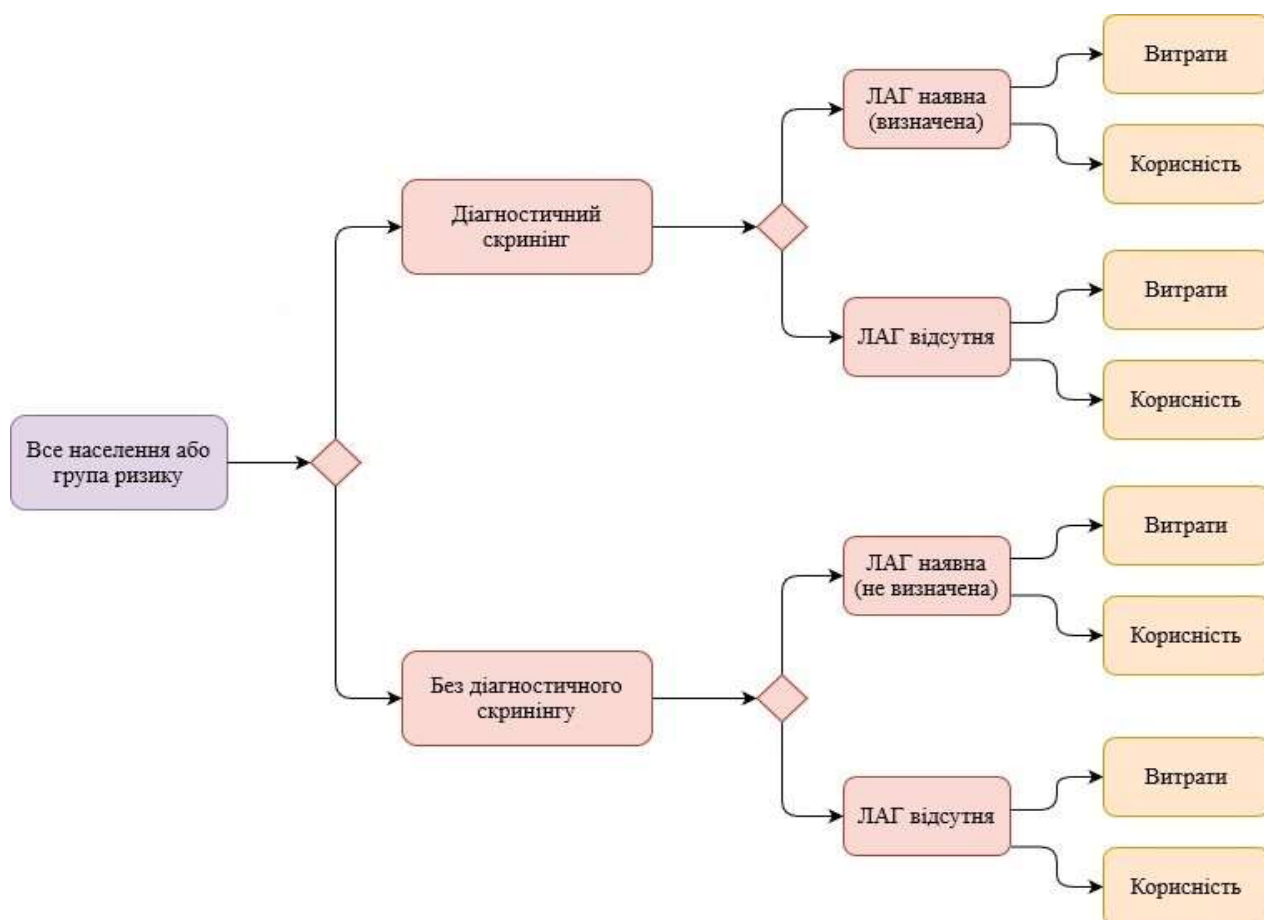


Рис. 5.4. Модель ефективності витрат при впровадженні діагностичного скринінгу для раннього виявлення ЛГ

Моделювання передбачає, що в обраній групі ризику проведення діагностичного скринінгу може відбуватись з рівнем охоплення діагностикою, при чому ймовірність наявності ЛГ в цій групі визначає частоту, з якою ці пацієнти будуть виявлені та їм надано відповідну фахову медичну допомогу. При виявленні ЛГ базовим сценарієм є надання тільки специфічної фармацевтичної допомоги дорослим пацієнтам з ЛГ, але з огляду на описані у літературі інші

технології таким пацієнтам може бути проведено легеневу ендартеректомію чи балонну ангіопластику [235, 240].

Складність фармакоеконімічного оцінювання програм скринінгу полягає в тому, що втручання не визначено чітко. У порівнянні з оцінками лікувальних медичних технологій, які можна використовувати лише одним або, можливо, кількома різними способами, скринінг певного стану чи захворювання може бути розроблений майже нескінченною кількістю способів. Отже, виникають питання вибору скринінгового тесту, з якого віку та в якій групі ризику слід починати та як часто слід повторювати скринінг. Розробка програми скринінгу повинна відповідати на всі ці (і додаткові) запитання, і кожна комбінація відповідей на них називається проєктом програми скринінгу. Тривалий час від впровадження скринінгу до потенційного ефекту майже завжди вимагає екстраполювати результати клінічних досліджень, оскільки вони не мають достатній часовий горизонт, щоб охопити всі відповідні витрати та наслідки. Це також часто означає, що розрахунок витрат і ефектів стає дуже складним.

Методом систематичної структуризації такого роду розрахунків є динамічні моделі прийняття рішень. Для реалізації запропонованого алгоритму фармакоеконімічного оцінювання технологій раннього виявлення ЛГ, доцільно застосувати динамічну модель, яка має достатній рівень деталізації у межах моделювання, щоб точно відстежувати зміни у структурі населення та характері захворюваності на ЛГ (рис. 5.5).

У моделюванні розглянуто такі групи осіб: S_1 – група здорових осіб, у яких ЛГ відсутня, яка становить частку p від всього населення N до проведення скринінгу. Передбачається, що розроблена програма діагностичного скринінгу може виявляти не тільки первинну (ідіопатичну) форму ЛГ, але й вторинну форму, яка може виникати у здорових осіб. В такому випадку група D_1 в структурі моделі представляє пацієнтів з обома формами ЛГ і дорівнює частці $(1-p)$ від всього населення N до проведення скринінгу. Таке припущення є доцільним, оскільки підходи до встановлення діагнозу та надання медичної допомоги є тотожними. Моделювання передбачає часовий горизонт

моделювання, при якому поширеність ЛГ залишається приблизно сталою. Для усіх осіб, які перебувають у групі ризику, передбачається проведення діагностичного скринінгу з рівнем охоплення d . Виявлені пацієнти з ЛГ переходять у групу D_2 , а особи, у яких ЛГ не було виявлено – в групу S_2 . Оскільки проведення діагностичного скринінгу передбачає виявлення первинної і вторинної форми ЛГ, діагностовані особи повертаються до групи S_1 зі швидкістю ω , та вимагають повторної діагностики. Модель враховувала показники смертності для здорових осіб без ЛГ (μ_1), а також для не виявлених та виявлених пацієнтів з ЛГ (μ_2 та μ_3 , відповідно). Модель відстежує в динаміці сукупну корисність та QALY для виявлених та не виявлених пацієнтів з ЛГ, а також відповідні витрати, пов'язані з проведенням скринінгу.

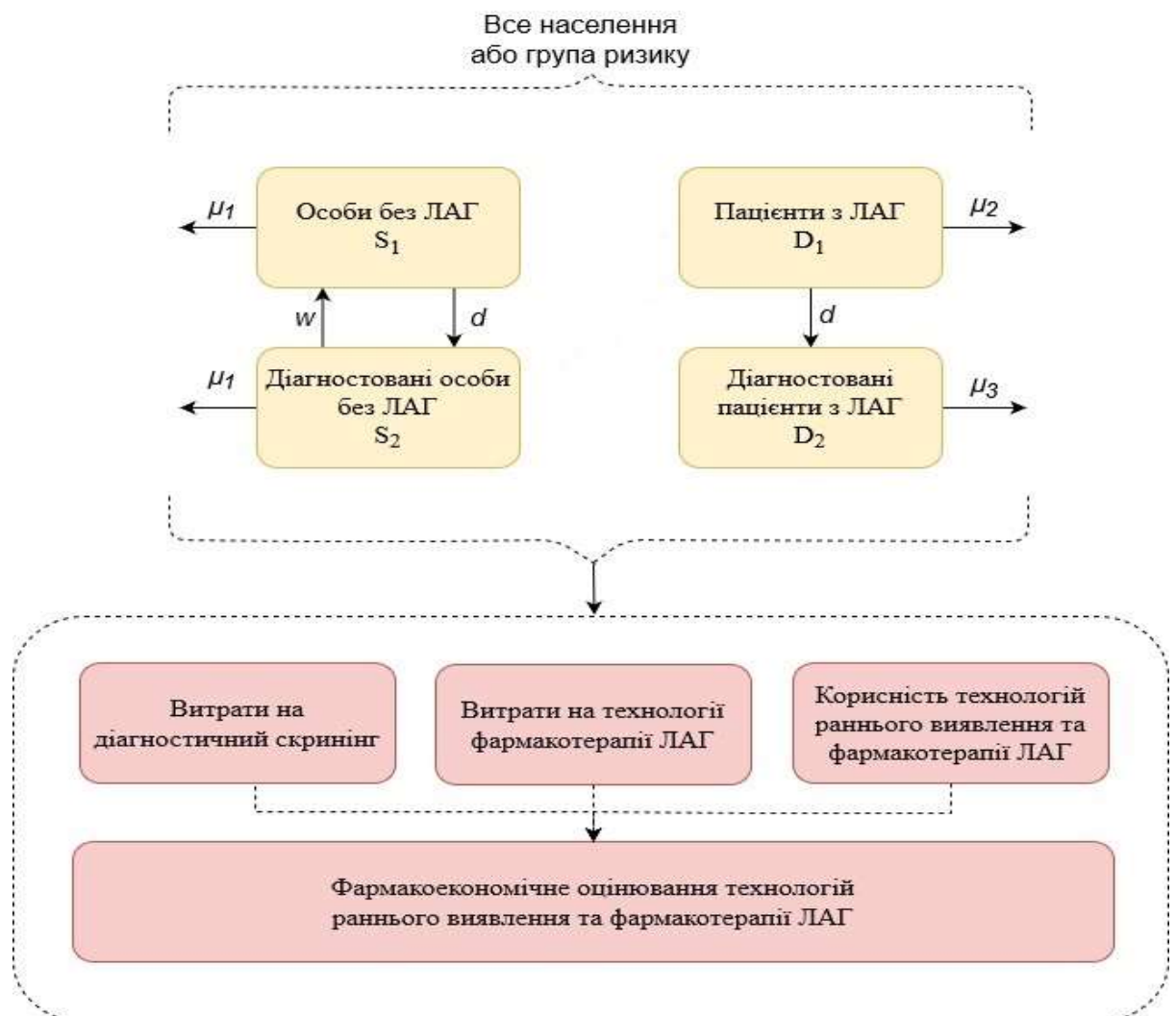


Рис. 5.5. Динамічна модель фармакоеконімічного оцінювання при впровадженні технологій ранньої діагностики та лікування пацієнтів з ЛГ

Представлена фармакоекономічна модель описує не тільки структуру захворюваності ЛГ в досліджуваній групі ризику чи на рівні всього населення, але й бере до уваги проведення фармакоекономічного оцінювання комплексної технології вчасного надання медичної допомоги пацієнтам з ЛГ на основі діагностичного скринінгу. В цілому, формалізація системи діагностичного скринінгу може бути описана наступним чином:

$$\begin{cases} S_{1_{t+1}} = S_{1_t} - (d + \mu_1) \cdot S_{1_t} + \omega \cdot S_{2_t}, \\ S_{2_{t+1}} = S_{2_t} - (\omega + \mu_1) \cdot S_{2_t} + d \cdot S_{1_t}, \\ D_{1_{t+1}} = D_{1_t} - (d + \mu_2) \cdot D_{1_t}, \\ D_{2_{t+1}} = D_{2_t} + d \cdot D_{1_t} - \mu_3 \cdot D_{2_t}. \end{cases} \quad (5.1)$$

з наступними початковими умовами:

$$\begin{cases} S_{1_0} = (1 - p) \cdot N, \\ D_{1_0} = p \cdot N, \\ S_{2_0} = 0, \\ D_{2_0} = 0. \end{cases} \quad (5.2)$$

За запропонованою моделлю очікувані витрати розраховуються на основі рівня охоплення діагностичним скринінгом та витрат на нього:

$$Costs_t = d \cdot S_{1_t} \cdot C_d + d \cdot D_{1_t} \cdot C_d + D_{2_t} \cdot C_t \quad (5.3)$$

де d – рівень охоплення діагностичним скринінгом;

C_d – витрати на діагностичний скринінг однієї особи;

C_t – витрати на лікування однієї виявленої особи з ЛГ в рік, що були визначені раніше як витрати на найбільш фармакоекономічно обґрунтовану технологію (із застосуванням тільки АРЕ, 28 579 грн).

Впровадження цільового діагностичного скринінгу для виявлення ЛГ передбачає також одночасне досягнення очікуваного значення QALY для пацієнтів з ЛГ, вираженого як сумарне значення для пацієнтів з виявленим та

невиявленим захворюванням для моделі без діагностичного скринінгу (5.4) та з діагностичним скринінгом (5.5):

$$QALY_t^* = D_{1t}^* \cdot E_{nd} \quad (5.4)$$

$$QALY_t = D_{1t} \cdot E_{nd} + D_{2t} \cdot E_d \quad (5.5)$$

де E_d – корисність діагностичного скринінгу при виявленій наявній ЛГ;

E_{nd} – корисність діагностичного скринінгу при невиявленій наявній ЛГ.

Оскільки здорові особи не отримують жодної користі від діагностичного скринінгу, було прийнято, що значення корисності діагностичного скринінгу для осіб з відсутньою ЛГ дорівнює нулю.

Формалізацію фармакоеконічного оцінювання технології діагностичного скринінгу доцільно подати у вигляді інкрементального коефіцієнта ефективності витрат $ICER_d$ як відношення різниці зважених витрат до різниці зваженої ефективності за оцінкою моделі з впровадженням діагностичного скринінгу та без нього ($d \approx 0$)* в кожний момент часу t :

$$ICER_{d_t} = \frac{d \cdot S_{1t} \cdot C_d + d \cdot D_{1t} \cdot C_d + D_{2t} \cdot C_t}{QALY_t - QALY_t^*} \quad (5.6)$$

За затвердженою настановою з державної оцінки медичних технологій для ЛЗ технологія вважається рентабельною, якщо значення $ICER = \lambda$ (поріг готовності платити) не перевищуватиме 3-5 значень ВВП на душу населення в Україні. Це дає можливість встановити граничне можливе значення для $ICER_d$ на рівні $\lambda = 3 \times 131\,907,2 = 395\,721,6$ грн (за показниками 2021 р.) та переформулювати вираз (5.5) для визначення граничної допустимих витрат на проведення діагностичного скринінгу:

$$ICER_{d_t} = \frac{d \cdot S_{1t} \cdot C_d + d \cdot D_{1t} \cdot C_d + D_{2t} \cdot C_t}{QALY_t - QALY_t^*} < \lambda \quad (5.7)$$

звідки:

$$C_{d_t} < \frac{\lambda \cdot (QALY_t - QALY_t^*) - D_{2t} \cdot C_t}{d \cdot S_{1t} + d \cdot D_{1t}} \quad (5.8)$$

5.3. Дослідження фармакоеконімічно обґрунтованих умов ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої гіпертензії

Вхідними параметрами для моделювання фармакоеконімічно обґрунтованих витрат на діагностичний скринінг були доступні з літератури порівнянні значення корисності до лікування та після нього для пацієнтів з ЛГ, які отримують специфічну медичну допомогу. Ці значення корисності, засновані на опитувальниках EuroQol (EQ-5D) та SF-36, були використані при моделюванні для визначення очікуваної тривалості життя з поправкою на якість. Таким чином, корисність при виявленій ЛГ (E_d) дорівнювала 0,73, а корисність при невиявленій ЛГ (E_{nd}) – 0,504 (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Значення корисності для кожної застосовуваної медичної технології

Стан	Специфічна фармакотерапія ЛГ	Відсутність специфічного лікування
1	2	3
До лікування	0,504	0,504
Після лікування	0,73	0,504

Надлишкова смертність від ЛГ була змодельована на основі показників виживаності при ранньому виявленні ЛГ на 3-й, 5-й і 8-й роки, які становлять 81 %, 73 % і 64 % відповідно проти 31 %, 25 % і 17 %, відповідно, для пацієнтів з ЛГ, які не були діагностовані. Для моделювання виживаності було використано функцію загального вигляду:

$$S(t) = e^{-\mu \cdot t} \quad (5.9)$$

де μ – середня ймовірність смерті, t – час.

Ймовірність смерті осіб без ЛГ (μ_I) моделювалась за таблицями смертності населення України [253]. За результатами моделювання її значення становило в середньому 0,01407 (рис. 5.6).

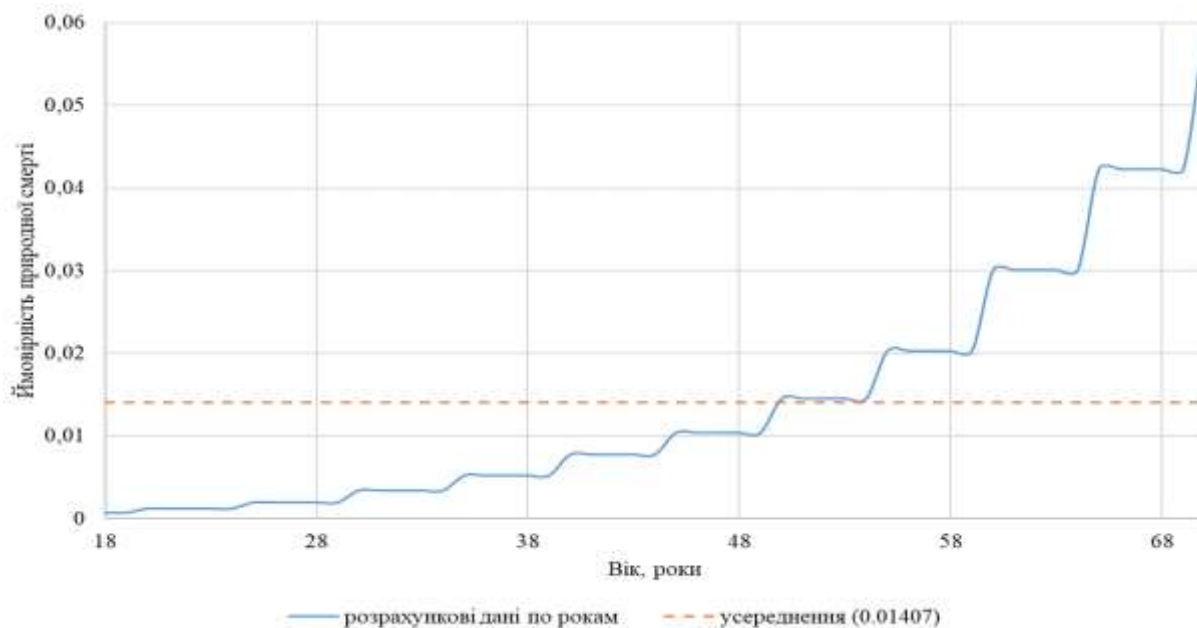


Рис. 5.6. Моделювання ймовірності природної смерті по роках та її усереднене значення

Результати моделювання дали можливість визначити середню ймовірність смерті за умови раннього виявлення ЛГ (μ_3), яка склала 0,05 (відносна похибка – 4 %) (рис. 5.7), та за умови пізнього виявлення ЛГ (μ_2) – 0,24 (відносна похибка – 20 %) (рис. 5.8).

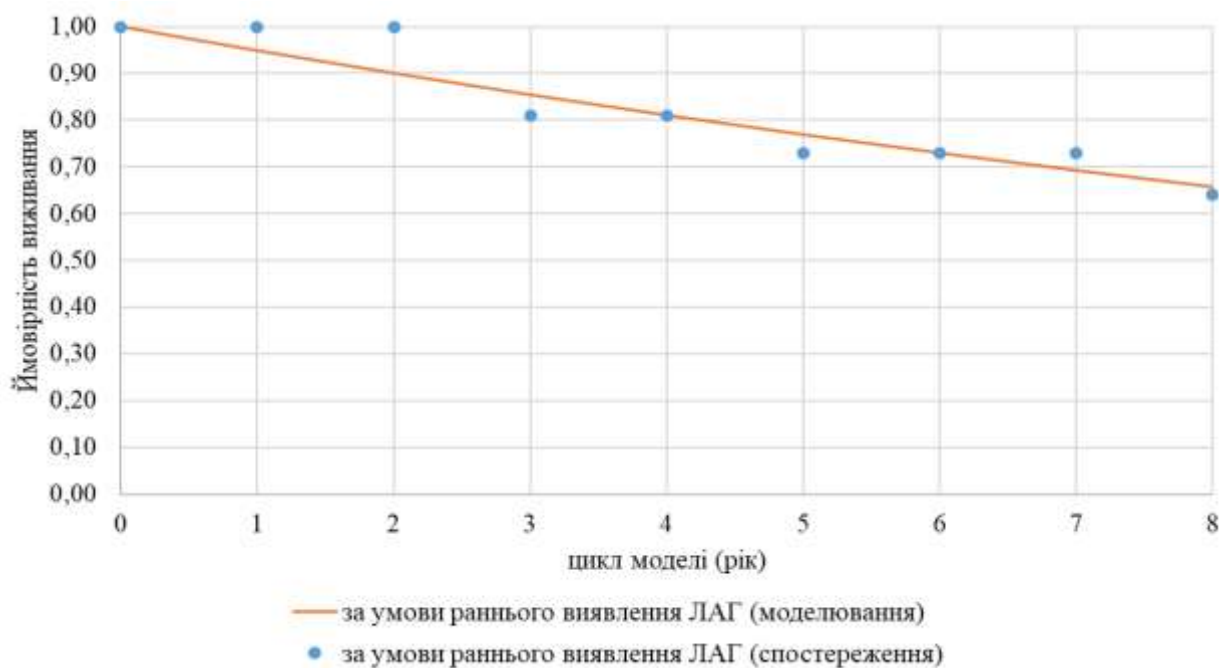


Рис. 5.7. Виживаність пацієнтів за умови раннього виявлення ЛГ

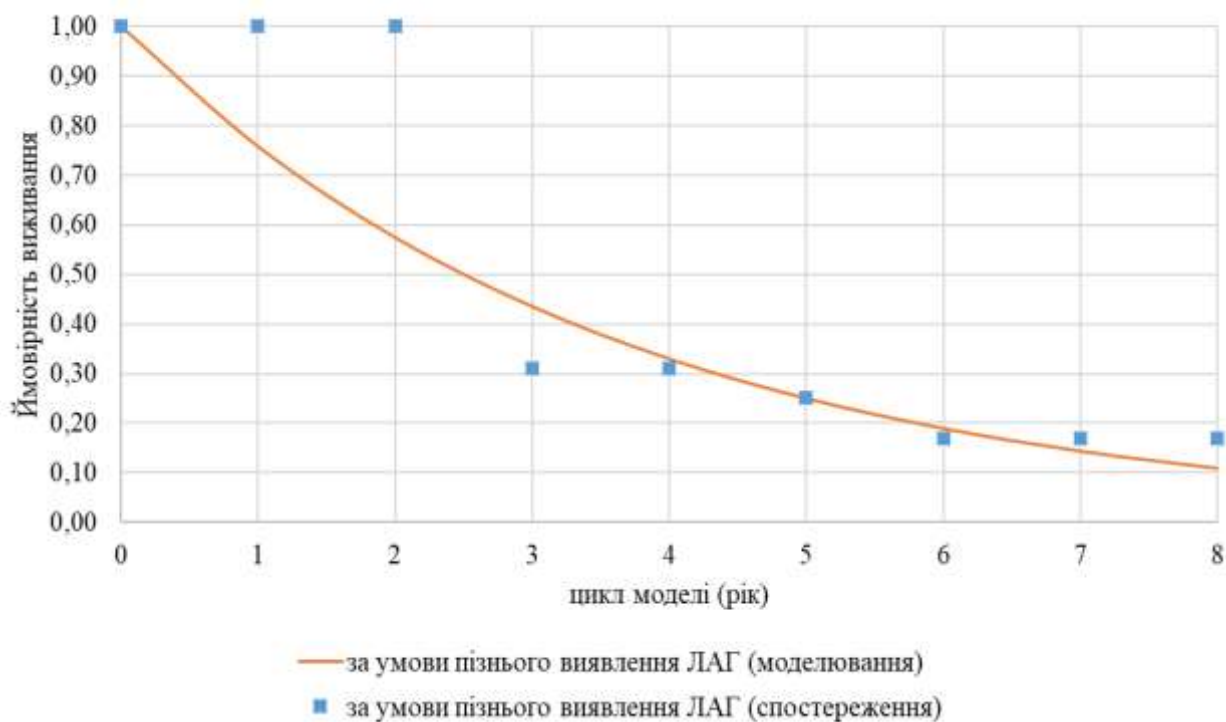


Рис. 5.8. Виживаність пацієнтів за умови пізнього виявлення ЛГ

Для пацієнтів із затримкою у діагностуванні ЛГ моделювання визначило середню тривалість життя на рівні 4,13 років та 2,08 QALY.

Користь для здоров'я була значно вищою за відсутності затримки у діагностиці та вчасного надання медикаментозної допомоги, що виражалась як збільшенням тривалості життя до 15,68 років, так й пов'язаним з цим збільшенням до 11,45 QALY.

Наступним кроком дослідження було проведення моделювання ефекту від впровадження діагностичного скринінгу на часовому проміжку у 10 років з вхідними параметрами моделі, вказаними в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Вхідні параметри до моделювання діагностичного скринінгу

Параметр моделі	Базове значення	Інтервали значень*	
		3	4
<i>I</i>	2	3	4
Частка населення, що підлягає скринінгу, p^{**}	0,005	0	0,005
Рівень охоплення діагностичним скринінгом, d^{**}	0,1	0	0,1
Швидкість потреби у повторному скринінгу, ω^{**}	0	0	0,1

<i>продовження таблиці 5.2</i>			
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Показник смертності для здорових осіб без ЛГ, μ_1	0,01407	0,00704	0,02111
Показник смертності для невиявлених пацієнтів з ЛГ, μ_2	0,24	0,12	0,36
Показник смертності для виявлених пацієнтів з ЛГ, μ_3	0,05	0,03	0,08
Поріг готовності платити, λ , грн***	395 721,60	197 860,80	65 9536,00
Корисність при виявленій ЛГ, E_d	0,73	0,365	1,095
Корисність при невиявленій ЛГ, E_{nd}	0,504	0,252	0,756
Витрати на лікування однієї виявленої особи з ЛГ в рік, C_t , грн	28 579	14 289	42 868

*Для деяких параметрів було обрано інтервали значень в межах від -50 % до +50 %;

**Припущення;

***Поріг готовності платити становить від 3 до 5 ВВП на душу населення в Україні.

Результати моделювання на основі базових значень параметрів показали, що з часом різниця у QALY між двома підходами зростатиме (рис. 5.9). При цьому було встановлено, що для підтримки рентабельності діагностичного скринінгу за встановлених вище умов гранична можлива вартість проведення діагностики не повинна перевищувати в середньому 2 596,00 грн на одну особу.

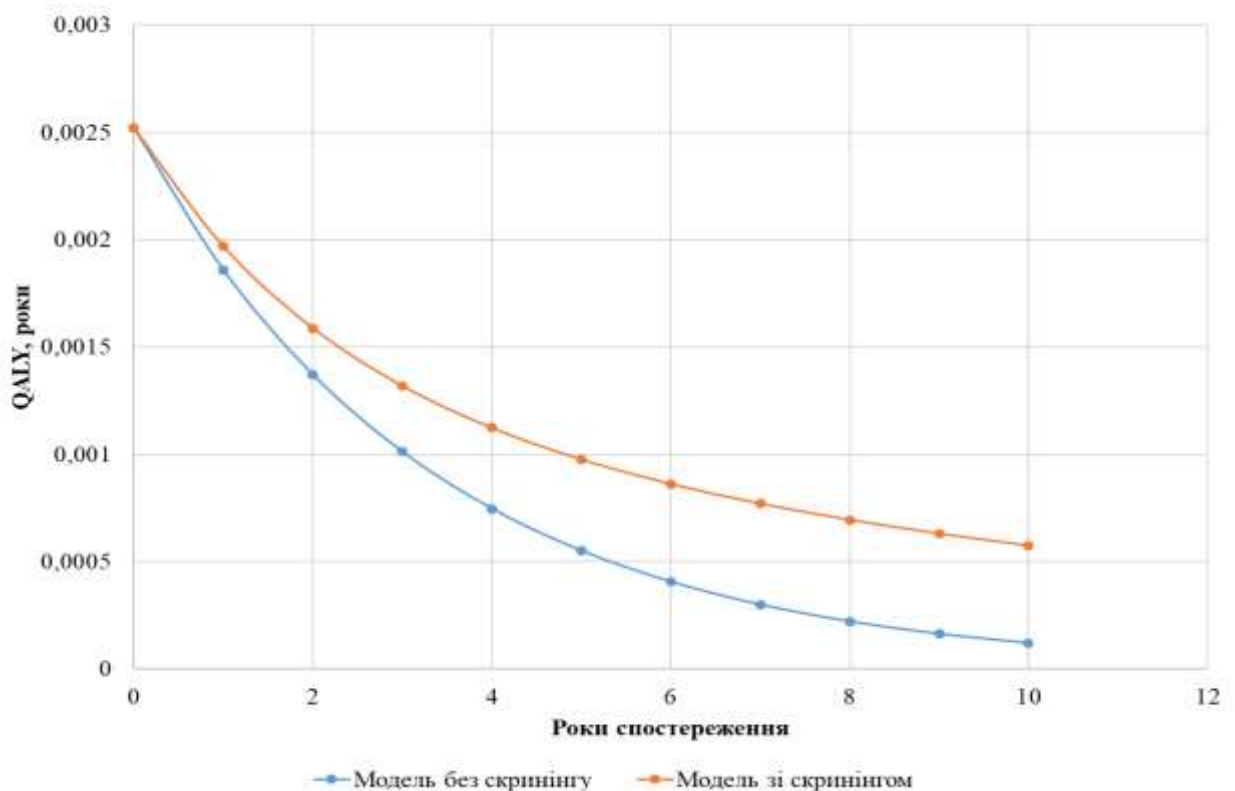


Рис. 5.9. Динаміка зміни QALY для осіб з раннім та пізнім виявленням ЛГ

Для оцінки стійкості моделі до змін обраних значень параметрів було проведено однофакторний аналіз чутливості. Особливу цікавість для дослідження мали значення параметрів, що відповідають за проведення скринінгу. Аналіз чутливості до варіації параметрів в межах, визначених в таблиці 5.2, показав, що найбільший вплив на отримання додаткових QALY мають частка населення, що підлягає скринінгу, рівень охоплення діагностичним скринінгом та корисність виявлення ЛГ. Значення додаткових QALY стрімко зменшується зі зменшенням цих параметрів. Слід додати, що збільшення корисності виявлення ЛГ, наприклад, завдяки впровадженню нових методів лікування, веде до пропорційного зростання додаткових QALY (рис. 5.10).

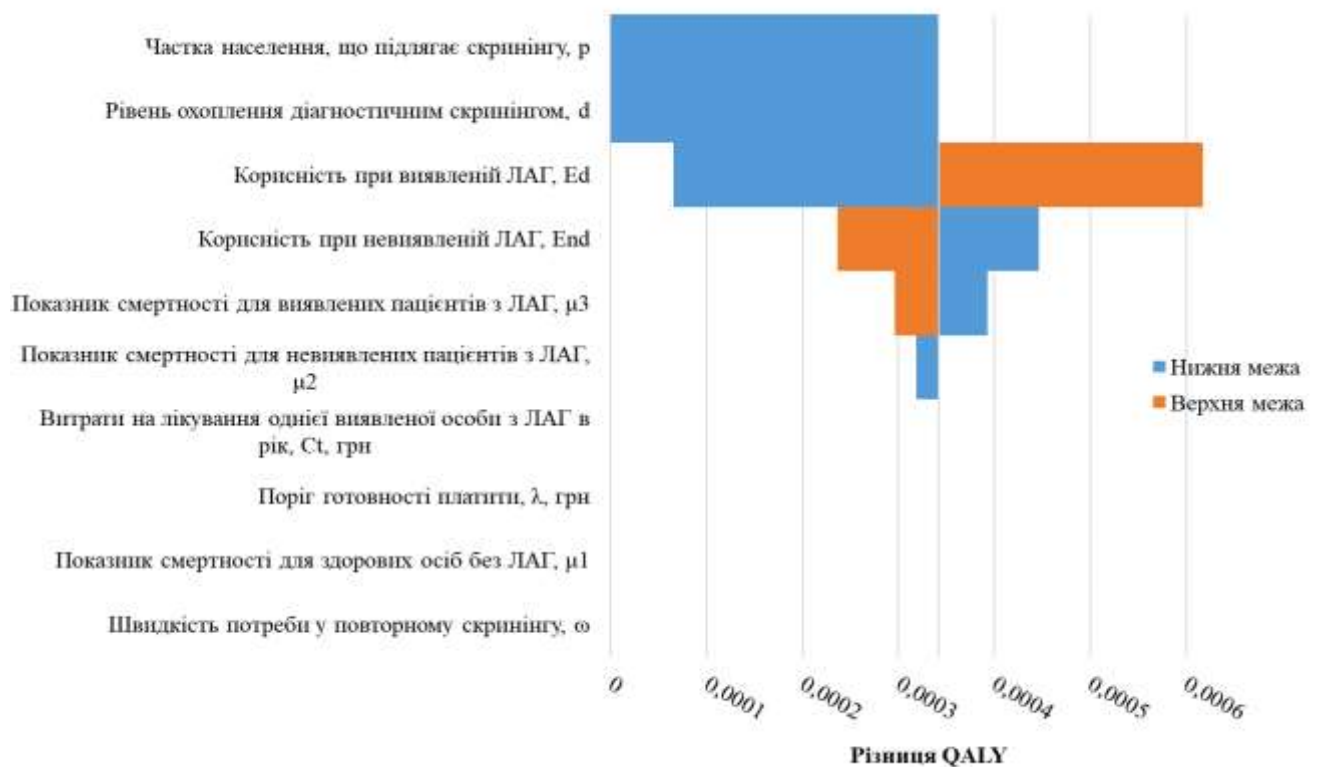


Рис. 5.10. Однофакторний аналіз чутливості $\Delta QALY$

Однофакторний аналіз чутливості порогової вартості діагностики показав, що вибір цільової групи населення та рівень охоплення цієї групи ризику діагностикою, є критичним для рентабельності впровадження діагностичного скринінгу ЛГ. Зменшення цих показників призводить до зниження гранично

допустимої вартості діагностичного скринінгу, а отже до зниження його рентабельності в умовах реальної медичної практики. Впровадження нових методів лікування та відповідне збільшення корисності виявлення ЛГ є найбільш позитивно впливовим на рентабельність програми діагностичного скринінгу ЛГ (рис. 5.11).

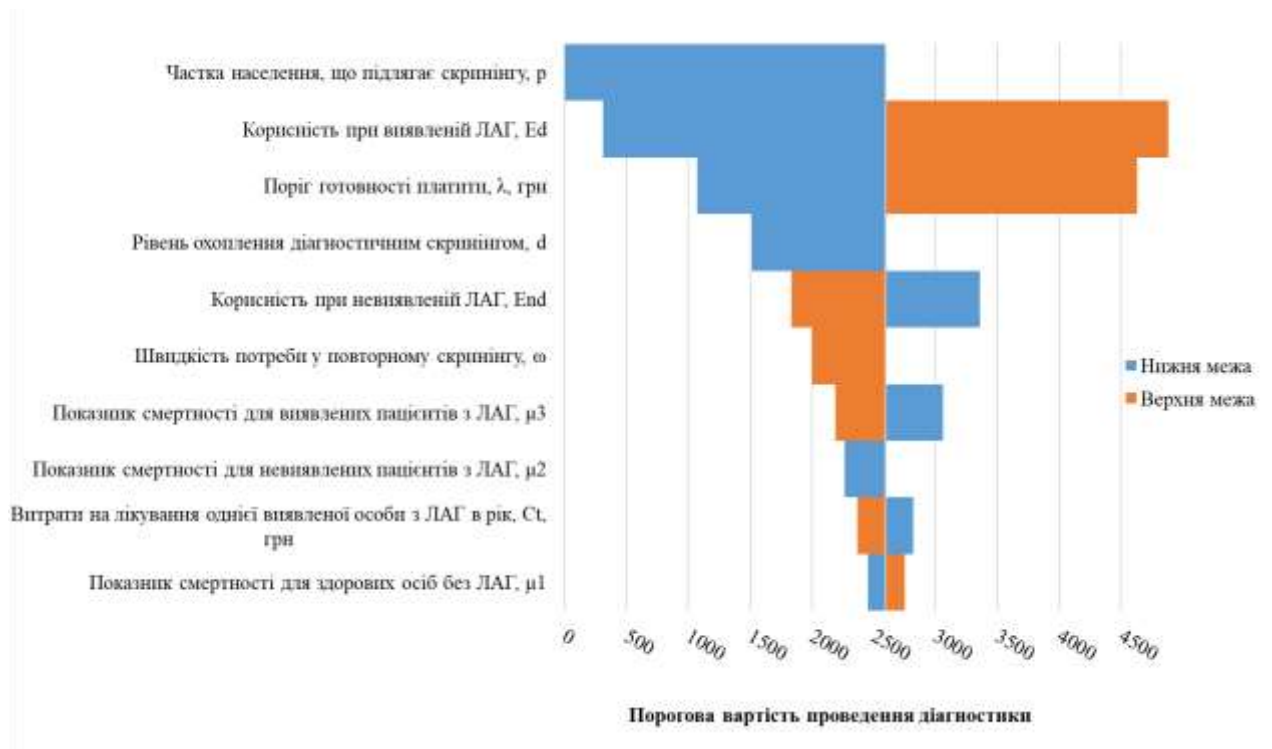


Рис. 5.11. Результати однофакторного аналізу порогової вартості діагностики

Наступним кроком дослідження було проведення багатофакторного (ймовірнісного) аналізу чутливості з виконанням 1000 симуляцій. Імовірність того, що стратегія буде оптимальною при заданому пороговому значенні витрат на діагностику, — це відсоток симуляцій, при якому розрахована гранична вартість діагностики буде менше заданого. Так, результати ймовірнісного моделювання показують, що впровадження діагностичного скринінгу ЛГ буде рентабельною технологією з ймовірністю 0,5, якщо гранична допустима вартість діагностики одного пацієнта буде менше за 4000 грн (рис. 5.12). Безумовно, проведення ймовірнісного аналізу є додатковим інструментом, який допоможе прийняти рішення про доцільність впровадження діагностичного скринінгу за

відомого допустимого навантаження на бюджет.

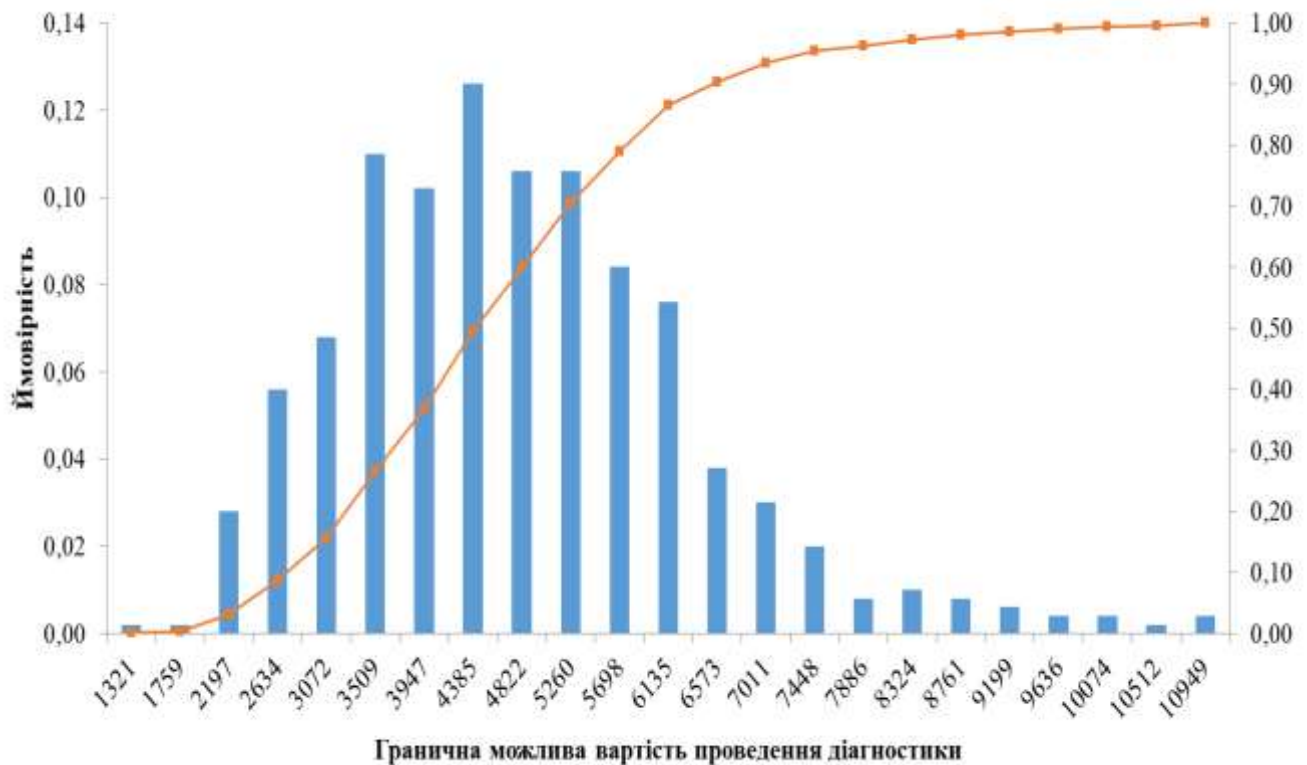


Рис. 5.12. Ймовірнісний аналіз чутливості рентабельності діагностичного скринінгу ЛГ

Проведений аналіз надає відповідну інформацію про потенційну цінність стратегії ранньої діагностики ЛГ, що ґрунтується на Рекомендаціях ESC/ERS 2019 р. [224]. Слід зазначити, що розроблена модель є базовою, без урахування додаткових витрат, які ще не включені в модель базового випадку, залежно від характеру стратегії, характеристик обраного тесту, тобто як витрат, пов'язаних як із самою стратегією, так і з можливими хибнопозитивними і хибнонегативними результатами діагностики. Однак, при впровадженні діагностики ЛГ в рамках надання первинної допомоги, додаткові витрати на діагностику можуть бути навіть незначними.

Представлена модель оцінює, що виживаність пацієнтів значно покращується за рахунок зменшення затримки діагностики ЛГ, що свідчить про те, що можна запобігти передчасній смерті недиагностованих пацієнтів. Модель враховує додаткові витрати, спрямовані на надання спеціалізованої допомоги

діагностованим пацієнтам з ЛГ. Сьогодні у світі рекомендовано легеневу ендартеректомію як технологію лікування першої лінії у пацієнтів з операбельною формою ЛГ [254]. Балонна ангіопластика – це новий метод лікування у всьому світі, який, ймовірно, вплине на аналіз економічної ефективності в майбутньому [255]. З огляду на суспільний контекст, це перевищення витрат має урівноважуватися імовірним зниженням витрат через підвищення продуктивності. Слід зазначити, що вплив тягаря захворювання на осіб, які доглядають за пацієнтами також не враховувався в дослідженні і може потенційно ще більше говорити про користь діагностики. Крім того аналіз чутливості показав, що такі витрати не є впливовими на рентабельність діагностики. Отримані результати моделювання мають бути підтверджені практикою системи охорони здоров'я, а також у майбутньому їх потрібно буде доповнити перспективними даними, які показують вплив ранньої діагностики на ЯЖ.

Розроблена модель має певні обмеження. Пожиттєва антикоагулянтна терапія є важливою частиною першої лінії лікування пацієнтів з ЛГ, якщо захворювання буде діагностовано раніше. Однак велика частина пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії, у яких виключена ЛГ, також матиме ці витрати, пов'язані зі збільшенням кількості призначених антикоагулянтів, і, таким чином, це, ймовірно, призведе лише до обмеженого збільшення загальних витрат. Також в проведеному аналізі підвищення виживаності особливо є результатом скорочення передбачуваної високої смертності до встановлення діагнозу. Хоча багато досліджень повідомляють про смертність пацієнтів з ЛГ, рівень смертності серед ще не діагностованих пацієнтів із ЛГ, залишається невідомим. Більше того, було продемонстровано, що пацієнти з найбільшою затримкою виявлення асоціюються з гіршим тиском у легеневій артерії та більш високою смертністю [242]. Таким чином, враховуючи відсутність даних, можливо недооцінити позитивний вплив ранньої діагностики на прогресування захворювання і, отже, зменшення смертності. На відміну від цього, було показано, що ступінь затримки не впливає на працездатність та ЯЖ [242].

Слід зазначити, що рішення використовувати обидва показники смертності без коригування в моделі підтверджується декількома подібними ознаками між когортами дослідження: віком, статтю тощо. Нарешті, передбачалося, що надмірна смертність, пов'язана з ЛГ вирівнюється через 10 років після встановлення діагнозу, що підтверджується іншими дослідженнями [256]. Обмежений вплив тривалої надлишкової смертності при ЛГ було підтверджено в проведеному аналізі чутливості.

Висновки до розділу 5

В дослідженні запропоновано системну концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу ЛГ для визначення її оптимального дизайну. Представлена концепція уособлює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ, який виражається у позитивній динаміці клінічних показників, зниження показників смертності та підвищення ЯЖ. Скринінг ЛГ у безсимптомних пацієнтів групи ризику та розробка підходів на основі скринінгу у пацієнтів із симптомами, коли діагноз ЛГ рідко розглядається, необхідні для підвищення рівня виявлення та скорочення часу встановлення діагнозу. Низка нових інструментів і підходів для скринінгу дають надію на те, що досягнення в діагностиці ЛГ також вплинуть на ефективність надання медичної допомоги.

Розроблено загальну методологію аналізу економічної ефективності скринінгу, що ґрунтується на використанні імітаційної моделі, реалізованої в Microsoft Excel. Модель включала стани, пов'язані з наявністю та діагностикою ЛГ, з можливими переходами між ними з певною ймовірністю протягом однорічного циклу. Моделювання передбачало, що в обраній групі ризику проведення діагностичного скринінгу може відбуватись з рівнем охоплення діагностикою, при чому ймовірність наявності ЛГ в цій групі визначає частоту, з якою ці пацієнти будуть виявлені та їм надано відповідну фахову медичну допомогу.

Моделювання діагностичного скринінгу на ЛГ, що охоплювало горизонт у 10 років та проводилось з точки зору системи охорони здоров'я, показало, що для пацієнтів із затримкою у діагностуванні ЛГ моделювання визначило середню тривалість життя на рівні 4,13 років та 2,08 QALY. Користь для здоров'я була значно вищою за відсутності затримки у діагностиці та вчасного надання медикаментозної допомоги, що виражалась як збільшенням тривалості життя до 15,68 років, так й пов'язаним з цим збільшенням до 11,45 QALY. Було визначено, що стратегія діагностичного скринінгу ЛГ, буде економічно ефективною порівняно з відсутністю скринінгу при різних встановлених порогових рівнях вартості діагностики. Однак слід враховувати й інші фактори, такі як інформованість та прийнятність програми скринінгу суспільством та наявність людських ресурсів.

На основі проведеного аналізу чутливості було показано, що вибір цільової групи населення та рівень охоплення цієї групи ризику діагностикою, є критичним для рентабельності впровадження діагностичного скринінгу ЛГ. Зменшення цих показників призводить до зниження гранично допустимої вартості діагностичного скринінгу, а отже до зниження його рентабельності в умовах реальної медичної практики. Впровадження нових методів лікування та відповідне збільшення корисності виявлення ЛГ є найбільш позитивно впливовим на рентабельність програми діагностичного скринінгу ЛГ.

Проведений аналіз економічної ефективності, є першою серйозною спробою економічної оцінки зменшення затримки діагностики ЛГ у порівнянні з перевагами для системи охорони здоров'я і суспільства в цілому. Результати дослідження вказують на сприятливий прогноз для пацієнта протягом усього життя, проти додаткових витрат після попередньої діагностики ЛГ. Розроблена модель може бути розширена в майбутньому для оцінки економічної ефективності стратегій ранньої діагностики ЛГ, беручи до уваги інші фактори.

Результати досліджень цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Даценко І. С., Кабачна А. В. Наукове обґрунтування концепції фармакоеконічного аналізу технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 5. С. 57-64. DOI: 10.32352/0367-3057.5.22.06.

2. Даценко І. С. Розробка концептуальної фармакоеконічної моделі технології ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 6. С. 33-39. DOI: 10.32352/0367-3057.6.22.04.

3. Даценко І. С. Аналіз економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2023. № 1. С. 46-55. DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.05.

4. Даценко І.С. Фармакоеконічна оцінка існуючих в Україні технологій специфічної фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Запоріжжя, 17 - 18 листопада 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 35-36.

5. Даценко І.С. Соціально-економічні аспекти впровадження скринінгових програм для вчасного виявлення легеневої артеріальної гіпертензії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Запоріжжя, 17 - 18 листопада 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 34-35.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена розробці організаційно-економічних підходів щодо удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ.

1. Проаналізовано нормативні документи та інформаційні матеріали щодо організації медичної допомоги пацієнтам з РОЗ, зокрема, ЛГ в Україні, США, Японії, країнах-членах ЄС та інших країнах зарубіжжя. Результати порівняльного аналізу свідчать про те, що не дивлячись на існуюче в Україні нормативне регулювання медичного і фармацевтичного забезпечення хворих на РОЗ, держава не в повному обсязі виконує необхідні для цієї категорії пацієнтів зобов'язання.

Результати аналізу структури ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих на вітчизняному фармацевтичному ринку складається за АТХ-класифікацією з групи С01А - Серцеві глікозиди – 3,53 % та G04В - Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики – 2,35 %. Домінуючими вітчизняними виробниками ЛЗ для лікування дорослих хворих на ЛГ в Україні за кількістю торгових назв ЛЗ є ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” - 20,59 %, ПАТ “Фармак” - 14,71 %, ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров'я” - 11,76 %, ПАТ “Науково-виробничий центр “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” - 8,95 % і тд.

2. Шляхом узагальнення даних встановлена послідовність дій пацієнта з підозрою на ЛГ. З метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та визначення схем лікування на прикладі м. Києва сімейний лікар або лікар-кардіолог направляє хворого до Експертно-консультативного центру з легеневої гіпертензії ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”.

3. З'ясовано, що у м. Києві хворі на ЛГ знаходяться на обліку (51 доросла особа у 2020 р., у 2021 р. – 61 особа) і забезпечуються необхідними

ЛЗ за кошти Державного бюджету України, а також за кошти бюджету м. Києва на виконання Міської цільової програми “Здоров’я киян”.

4. Результати ретроспективного аналізу медичних карток та витягів з історії хвороб пацієнтів, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в період 2018-2021 рр. в Експертно-консультативному центрі з легеневої гіпертензії ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”, свідчать про встановлення їм діагнозу “Легенева гіпертензія” з ФК від I до IV, як клінічно значущим результатом для оцінювання ефективності лікування.

5. Вперше розроблено математичну модель переходів хворих з ЛГ з різними ФК, на основі якої було запропоновано модифікований метод ФЕА “витрати-корисність” та використання в аналізі різних підходів до фармакотерапії хворих на ЛГ не різниці, а середнього значення QALY для ФК до- та після лікування, а отже – модифікованого коефіцієнта “витрати-корисність”.

Проведене дослідження є першим в Україні та може бути основою для подальших досліджень, підсилених додатковою інформацією та прямим вимірюванням впливу специфічного лікування на ЯЖ 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.

Отримані результати ФЕА “витрати-корисність” і використання модифікованого коефіцієнту надалі можуть стати основою для розробки диференційного фінансування терапії ЛГ для пацієнтів з різними ФК. Поточний аналіз надає оцінку економічної ефективності, стратифіковані за ФК, що представляє особливий інтерес для розробки настанов щодо диференційного охоплення фармацевтичною допомогою пацієнтів, хворих на ЛГ з різними ФК.

6. Представлено концепцію, що уособлює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ, який

виражається у позитивній динаміці клінічних показників, зниження показників смертності та підвищення ЯЖ.

7. Розроблено фармакоеконімічну модель технології ранньої діагностики та фармакотерапії ЛГ, що охоплювало горизонт у 10 років та проводилось з точки зору існуючої системи охорони здоров'я, показало, що для пацієнтів із затримкою у діагностуванні ЛГ моделювання визначило середню тривалість життя на рівні 4,13 років та 2,08 QALY. Низка нових інструментів і підходів для скринінгу дають надію на те, що досягнення в діагностиці ЛГ також вплинуть на ефективність надання медичної допомоги.

Крім того, слід врахувати й інші фактори, такі як інформованість та прийнятність програми скринінгу суспільством та наявність людських ресурсів.

Проведений аналіз економічної ефективності є першою спробою економічної оцінки зменшення термінів затримки діагностики ЛГ у порівнянні з її перевагами для системи охорони здоров'я і суспільства в цілому. Результати дослідження вказують на сприятливий прогноз для пацієнта протягом усього життя, без додаткових витрат після попередньої діагностики ЛГ. Розроблена модель може бути розширена в майбутньому для оцінки економічної ефективності стратегій ранньої діагностики ЛГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Schieppat A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are on important medical and social issue. *The Lancet*. 2008;9629(1):2039-2041. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60872-7.
2. Міністерство охорони здоров'я України. Що таке орфанні хвороби і як змінюється доступ до лікування [Інтернет]. 2019. Доступно на: <https://moz.gov.ua/article/news/scho-take-orfanni-hvorobi-i-jak-zminjuetsja-dostup-do-likuvannja>.
3. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *J Clin Med*. 2021;10(2):199. doi: 10.3390/jcm10020199.
4. Khan AW, Ullah I, Khan KS, Tahir MJ, Masyeni S, Harapan H. Pulmonary arterial hypertension post COVID-19: A sequela of SARS-CoV-2 infection? *Respir Med Case Rep*. 2021;33:101429. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101429.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
6. von Romberg E. Über Sklerose der Lungenarterie. *Dtsch Arch Klin Med*. 1891-1892;48:197-206.
7. Hatano S, Strasser T, World Health Organization. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 [Internet]. Geneva: WHO; 1975. 43 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39094>.
8. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2001;22(3):385-91, vii. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70278-1.
9. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll*

Cardiol. 2013;62(25):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.

10. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 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.

11. Державний експертний центр МОЗ України. Клінічна настанова, заснована на доказах: легенева гіпертензія [Інтернет]. Київ: МОЗ; 2016. 71 с. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf.

12. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension, [Internet]. 2009. Available from: <http://www.acc.org/>.

13. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 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 Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.

14. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73-84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073.

15. Даценко ІС, Кабачна АВ. Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика; 2022. 31 с.

16. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;

62(25 Suppl):D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.

17. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, 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.

18. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596-603. doi: 10.1183/09031936.00101211.

19. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104-9. doi: 10.1183/09031936.00092306.

20. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, de Man F, Heymans MW, Marcus JT, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2014;145(6):1230-6. doi: 10.1378/ chest.13-1291.

21. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.

22. Даценко ІС. Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика; 2022. 30 с.

23. Miyamoto K, Inai K, Kobayashi T, Maeda J, Takatsuki S, Nakayama T, et al. Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study. *Heart Vessels*. 2021;36(9):1392-9. doi: 10.1007/s00380-021-01806-1.

24. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216-23. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-216.

25. Ronald J Oudiz, MD, FACP, FACC, FCCP. Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension [Internet]. MedScape. 2023. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/301450-overview#a6>.
26. Hughes JD, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(1):56-72.
27. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-87. doi: 10.1378/chest.09-1140.
28. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818.
29. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):871-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
30. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
31. Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, Fukuda K, Matsubara H. Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*. 2017;119(9):1479-84. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.015.
32. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation*. 2012;125(1):113-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026591.
33. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd mocCardiol. 2009;54(1):S32-S42. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.015.

34. Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA 3rd, Palomero T, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(3):336-43. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961888.
35. Сіренко ЮМ. Легенева гіпертензія [Інтернет]. Електронне видання “Компендіум”ю Доступно на: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-11-uk/legeneva-gipertenziya/>.
36. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
37. Cottin V. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. *Rev Mal Respir*. 2006;23(4):13S61-72.
38. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med*. 2014;43(10 Pt 2):e293-304. doi: 10.1016/j.lpm.2014.06.007.
39. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264.
40. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*. 1991;100(2):520-8. doi: 10.1016/0016-5085(91)90225-a.
41. Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, Coghlan JG, Condliffe R, Dimopoulos K, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):770-79. doi: 10.1016/j.healun.2016.12.014.
42. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the

Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93(6):682-7. doi: 10.1136/hrt.2006.098848.

43. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.

44. dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):715-20. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.065.

45. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):125-34.

46. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1518-34. doi: 10.1183/1399 3003.00026-2016.

47. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1964-73. doi: 10.1164/ajrccm.162.5.9912045.

48. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, Screatton N, Swift A, Dorfmueller P, et al. Phenotypic Characterization of EIF2AK4 Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2017;136(21):2022-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117. 028351.

49. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:233-41.

50. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehs109.

51. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:53-62. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.080.
52. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest.* 2009;136(1):31-6. doi: 10.1378/chest.08-2008.
53. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):257-65. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801.
54. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26(4):586-93. doi: 10.1183/09031936.05.00021005.
55. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64. doi: 10.1056/NEJMoa032274.
56. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest.* 2001;120(3):801-8. doi: 10.1378/chest.120.3.801.
57. Głuskowski J, Hawryłkiewicz I, Zych D, Wojtczak A, Zieliński J. Pulmonary haemodynamics at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration.* 1984;46(1):26-32. doi: 10.1159/000194667.
58. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation.* 2006;81(5):746-50. doi: 10.1097/01.tp.0000200304.64613.af.
59. Simeoni S, Puccetti A, Chilosi M, Tinazzi E, Prati D, Corrocher R, Lunardi C. Type 1 neurofibromatosis complicated by pulmonary artery hypertension: a case report. *J Med Invest.* 2007;54(3-4):354-8. doi: 10.2152/jmi.54.354.

60. Launay D, Souza R, Guillevin L, Hachulla E, Pouchot J, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension in ANCA-associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23(3):223-8.
61. Humbert M, Labrune P, Sitbon O, Le Gall C, Callebert J, Hervé P, et al. Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur Respir J.* 2002;20(1):59-65. doi: 10.1183/0903193 6.02.00258702.
62. Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet.* 1998;351(9115):1544-6. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10194-0.
63. Mercé J, Ferrás S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simón I, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med.* 2005;118(2):126-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.08.018.
64. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
65. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart.* 2020;106(17):1324-31. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317355.
66. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health.* 2019;7(10):e1332-e45. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30318-3.
67. Мостбауер ГВ, Джус МБ, Атаманенко ОА. Ішемічна хвороба серця та еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом. *Здоров'я України XXI сторіччя.* 2018;(6):13-24.
68. Міністерства охорони здоров'я. Про внесення змін до Переліку рідкісних(орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування

[Інтернет]. 2014. Наказ № 778. 2014 Жовт від 27. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>.

69. Сіренко ЮМ. Легенева гіпертензія: діагностика та вибір оптимальної лікувальної тактики в сучасних умовах. Здоров'я України XXI сторіччя. Кардіол, Ревматол, Кардіохір. 2019;65(4):7.

70. Körten MA, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Baumgartner H, Kesecioglu D, Schlensak C, et al. Eisenmenger syndrome and long-term survival in patients with Down syndrome and congenital heart disease. Heart. 2016;102(19):1552-7. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309437.

71. Електронне видання “Компендіум”. Серцева недостатність. [Інтернет]. Електронне видання “Компендіум”. Доступно на: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-medsina/2-rozdil-zakhvoriuvannia-sertsia-ta-sudyn/2-9-sertseva-nedostatnist/>.

72. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(13):226-36. doi: 10.3238/arztebl.2017.0226.

73. Марушко ТВ. Системні васкуліти: принципи діагностики та лікування. Здоров'я України XXI століття. 2020;52(1):16-7.

74. Capocchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. J Thromb Haemost. 2018;16(10):1918-31. doi: 10.1111/jth.14210.

75. Мостбауер ГВ, Джус МБ, Безродний АБ. Ураження серцево-судинної системи при системних некротизувальних васкулітах. Здоров'я України XXI сторіччя. Кардіол, Ревматол, Кардіохірур. 2020;69(2):39-41.

76. Зозуля ІС, Зозуля АІ. Геморагічна церебральна хвороба. Збірник наукових праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018;32:126-43.

77. Кабачна АВ, Гульпа ВС, Даценко ІС, Дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України. Фарм журн. 2021;(1):8-16. doi: 10.32352/0367-3057.1.21.

78. Соловйов СО, Дзюблик ІВ, Трохимчук ВВ. Концептуальні основи фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Фарм журн. 2019;74(5):35-43. doi: 10.32352/0367-3057.5.19.04.

79. Верховна рада. Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань [Інтернет]. 2014. Закон України № 1213-VII. 2014 Квіт 15. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1213-18#Text>.

80. Міністерства охорони здоров'я. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при легеневій гіпертензії [Інтернет]. 2016. Наказ № 614. 2016 Черв 21. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_61_4_ukpmd_1eggipert_dit.pdf.

81. Міністерства охорони здоров'я. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті [Інтернет]. 2014. Наказ № 275. 2014 Квіт 17. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0275282-14#Text>.

82. Кабінету Міністрів України. Питання декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби [Інтернет]. 2014. Постанова № 240. 2014 Лип 2. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/240-2014-п#Text>.

83. Kamusheva M, Tachkov K, Petrova G, Savova A, Manova M. Orphan medicinal products' access to the Bulgarian pharmaceutical market – challenges and obstacles. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2017;(2):95-104. doi: 10.1080/21678707.2018.1421063.

84. Яцкова ГЮ, Максимович НМ, Заліська ОМ. Напрями оптимізації інформаційного забезпечення фармацевтичної профілактики при артеріальній гіпертензії. Фарм журн. 2019;(1):31-42. doi: 10.32352/0367-3057.1.19.03.

85. Vlasenko IO, Davtian LL. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market . Pharm J. 2019;(1):9-19. doi: 10.32352/0367-3057.1.19.01.

86. Кабінету Міністрів України. Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання. 2015 [Інтернет]. Постанова № 160. 2015 Бер 31. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/160-2015-п#Text>.

87. Загрійчук МС, Дубнов АВ, Булах ЛВ. Орфанні захворювання: мультидисциплінарний погляд на державно-приватне партнерство. Здоров'я України XXI століття. 2019;466(21):45-6.

88. Кабінету Міністрів України. Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки [Інтернет]. 2021. Постанова № 377-р. 2021 Квіт 8. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>.

89. Даценко ІС, Кабачна АВ, Гульпа ВС. Сучасні погляди на медичне забезпечення пацієнтів з рідкісними хворобами системи кровообігу в Україні і світі. Фарм журн. 2021;4:16-31. doi: 10.32352/0367-3057.4.21.02.

90. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. *Eur Respir Rev.* 2019;28(154):190050. doi: 10.1183/16000617.0050-2019.

91. Apits C., Latus H., Nichel-Behnke I. Pulmonale Hypertonie im Kindes- und Jugendalter – Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie [Internet]. 2014 Available from: <https://www.springermedizin.de/pulmonale-hypertonie-im-kindes-und-jugendalter/8050170>.

92. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25):D117-26. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.028.

93. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):D60-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.031.

94. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565-86. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030.
95. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:30-6. doi: 10.1016/j.ijcard. 2018.08.085.
96. Löwe B, Gräfe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med*. 2004;66(6):831-6. doi: 10.1097/01.psy.0000145593.37594.39.
97. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(49):1-320. doi: 10.3310/hta13490.
98. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(1):16-25. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65277-x.
99. Ngian GS, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R213. doi: 10.1186/ar4051.
100. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526.
101. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial

Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015;132(25):2403-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018435.

102. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2300-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024.

103. Suri SS, Pamboukian SV. Optimal diuretic strategies in heart failure. *Ann Transl Med*. 2021;9(6):517. doi: 10.21037/atm-20-4600.

104. Rajdev A, Garan H, Biviano A. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55(2):180-6. doi: 10.1016/j.pcad.2012.06.002.

105. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner Det al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114(3):787-92. doi: 10.1378/chest.114.3.787.

106. Jentzer JC, Mathier MA. Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2016;31(6):369-85. doi: 10.1177/0885066615583652.

107. Condliffe R, Kiely DG. Critical care management of pulmonary hypertension. *BJA Education*. 2017;17(7):228-34. doi: 10.1093/bjaed/mkw074.

108. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, Gibbs JS, Vonk-Noordegraaf A, Wilkins MR. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1453-60. doi: 10.1183/09031936.00037711.

109. Bisselier M, Pradhan N, Hadri L. Current and emerging therapeutic approaches to pulmonary hypertension. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(2):163-79. doi: 10.31083/j.rcm.2020.02.597.

110. Stamm JA, Risbano MG, Mathier MA. Overview of current therapeutic approaches for pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011;1(2):138-59. doi: 10.4103/2045-8932.83444.

111. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):76-81. doi: 10.1056/NEJM199207093270203.
112. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):321-7. doi: 10.1183/09059180.00004812.
113. Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008;31(4):891-901. doi: 10.1183/09031936.00097107.
114. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1425-36.
115. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2010;104(1):9-21. doi: 10.1016/j.rmed.2009.07.015.
116. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003;2(2):123-37. doi: 10.1007/BF03256644.
117. Кабінету Міністрів України. Національний перелік основних лікарських засобів [Інтернет]. 2009. Постанова № 333. 2009 Бер 25 Доступно на: https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf.
118. Міністерство охорони здоров'я. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Легенева гіпертензія у дорослих [Інтернет]. Наказ № 614. 2016 Черв 21. Доступно на: <http://vnme.d3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/11/2016614YKPMDLegGipertdor.pdf>.
119. Giannakoulas G, Mouratoglou SA, Gatzoulis MA, Karvounis H. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. a systematic review. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):618-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.156.
120. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary

hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41(2):293-9. doi: 10.1097/00005344-200302000-00019.

121. Archer SL, Marsboom G, Kim GH, Zhang HJ, Toth PT, Svensson EC, et al. Epigenetic attenuation of mitochondrial superoxide dismutase 2 in pulmonary arterial hypertension: a basis for excessive cell proliferation and a new therapeutic target. *Circulation.* 2010;121(24):2661-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916098.

122. Aronsson M. Health Economic Evaluations of Screening Programs Applications and Method Improvements No. 1578. Linköping: Linköping University Medical Dissertations; 2017. 91 p.

123. Aguero J, Ishikawa K, Hadri L, Santos-Gallego CG, Fish KM, Kohlbrenner E, et al. Intratracheal Gene Delivery of SERCA2a Ameliorates Chronic Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Large Animal Model. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(17):2032-46. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.049.

124. Aversa M, Porter S, Granton J. Comparative safety and tolerability of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Drug Saf.* 2015;38(5):419-35. doi: 10.1007/s40264-015-0275-y.

125. Awdish R, Cajigas H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev.* 2016;21(3):223-8. doi: 10.1007/s10741-015-9510-y.

126. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425-34. doi: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002.

127. Baliga RS, MacAllister RJ, Hobbs AJ. New perspectives for the treatment of pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol.* 2011;163(1):125-40. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01164.x.

128. Barbieri M, Zamboni W, Pippo L, Madaan P, Campana C. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a budget impact analysis in the Italian context. *Exp Opin Orphan Drugs.* 2014;2:989-97.

129. Barst R. How has epoprostenol changed the outcome for patients with pulmonary arterial hypertension? *Int J Clin Pract Suppl.* 2010;(168):23-32. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02525.x.
130. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1195-203. doi: 10.1183/09031936.06.00044406.
131. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296-301. doi: 10.1056/NEJM199602013340504.
132. Beaudet A, Tsang Y, Hunsche E, Drake W, Bilir SP. Budget impact model for selexipag: taking a US payer perspective. *Value Health.* 2016;19(3):A243-4.
133. Billings CG, Lewis R, Armstrong IJ, Hurdman JA, Smith IA, Austin M, Eet al. Incremental Shuttle Walking Test Distance Is Reduced in Patients With Pulmonary Hypertension in World Health Organisation Functional Class I. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:172. doi: 10.3389/fmed.2018.00172.
134. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):515-22. doi: 10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00008.
135. Gall H, Sommer N, Milger K, Richter MJ, Voswinckel R, Bandorski D, et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study. *BMC Pulm Med.* 2016;16:5. doi: 10.1186/s12890-015-0164-2.
136. de Mendonça L, Felix NS, Blanco NG, Da Silva JS, Ferreira TP, Abreu SC, et al. Mesenchymal stromal cell therapy reduces lung inflammation and vascular remodeling and improves hemodynamics in experimental pulmonary arterial hypertension. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):220. doi: 10.1186/s13287-017-0669-0.

137. Foster WS, Suen CM, Stewart DJ. Regenerative cell and tissue-based therapies for pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol.* 2014;30(11):1350-60. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.022.
138. Granton J, Langleben D, Kutryk MB, Camack N, Galipeau J, Courtman DW, et al. Endothelial NO-Synthase Gene-Enhanced Progenitor Cell Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: The PHACeT Trial. *Circ Res.* 2015;117(7):645-54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.305951.
139. Gu M, Shao NY, Sa S, Li D, Termglinchan V, Ameen M, et al. Patient-Specific iPSC-Derived Endothelial Cells Uncover Pathways that Protect against Pulmonary Hypertension in BMPR2 Mutation Carriers. *Cell Stem Cell.* 2017;20(4):490-504.e5. doi: 10.1016/j.stem.2016.08.019.
140. Katz MG, Fagnoli AS, Gubara SM, Fish K, Weber T, Bridges CR, et al. Targeted Gene Delivery through the Respiratory System: Rationale for Intratracheal Gene Transfer. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(1):8. doi: 10.3390/jcdd6010008.
141. Long L, Ormiston ML, Yang X, Southwood M, Gräf S, Machado RD, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med.* 2015;21(7):777-85. doi: 10.1038/nm.3877.
142. Reynolds AM, Xia W, Holmes MD, Hodge SJ, Danilov S, Curiel DT, et al. Bone morphogenetic protein type 2 receptor gene therapy attenuates hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(5):L1182-92. doi: 10.1152/ajplung.00020.2006.
143. Brouwer KM, Hoogenkamp HR, Daamen WF, van Kuppevelt TH. Regenerative medicine for the respiratory system: distant future or tomorrow's treatment? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5):468-75. doi: 10.1164/rccm.201208-1558PP.
144. Ghofrani HA, Barst RJ, Benza RL, Champion HC, Fagan KA, Grimminger F, et al. Future perspectives for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):S108-17. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.014.

145. Loisel F, Provost B, Haddad F, Guihaire J, Amsallem M, Vrtovec B, et al. Stem cell therapy targeting the right ventricle in pulmonary arterial hypertension: is it a potential avenue of therapy? *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045893218755979. doi: 10.1177/2045893218755979.
146. Bissierier M, Janostiak R, Lezoualc'h F, Hadri L. Targeting epigenetic mechanisms as an emerging therapeutic strategy in pulmonary hypertension disease. *Vasc Biol*. 2020;2(1):R17-34. doi: 10.1530/vb-19-0030.
147. Ulahannan TJ. Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values. *J R Soc Med*. 2002;95(2):108-9.
148. Friedman SG. Current management of the patient with internal carotid artery occlusion. *Eur J Vasc Surg*. 1989;3(2):97-101. doi: 10.1016/s0950-821x(89)80002-7.
149. Johannesson M, Weinstein MC. On the decision rules of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ*. 1993;12(4):459-67. doi: 10.1016/0167-6296(93)90005-y.
150. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Threshold values for cost-effectiveness in health care. KCE reports 100 C. 2008. Brüssel: KCE; 2008. 86 p.
151. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal. London: NICE; 2004. 54 p.
152. Министерство финансов Украины. Валовой внутренний продукт (ВВП) в Украине [Интернет]. 2022. Доступно на: <https://index.minfin.com.ua/economy/gdp/>.
153. Kattan M. Encyclopedia of Medical Decision Making [Internet]. California: SAGE Publications; 2009. Available from: <https://doi.org/10.4135/9781412971980>.
154. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M; et al. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Med Decis Making*. 2012;32(5):678-89. doi: 10.1177/0272989X12454941.

155. Ademi Z, Kim H, Zomer E, Reid CM, Hollingsworth B, Liew D. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):944-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04421.x.
156. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):131-48. doi: 10.2165/00019053-200826020-00004.
157. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(4):397-409. doi: 10.2165/00019053-199813040-00003.
158. Forrester JW. Industrial dynamics. *J Operational Res Soc*. 1997;48(10):1037-41.
159. Karami S, Karami E, Buys L, Drogemuller R. System dynamic simulation: a new method in social impact assessment (SIA). *Environmental Impact Assessment Rev*. 2017;62:25-34.
160. Campbell JD, McQueen RB, Libby AM, Spackman DE, Carlson JJ, Briggs A. Cost-Effectiveness Uncertainty Analysis Methods: A Comparison of One-Way Sensitivity, Analysis of Covariance, and Expected Value of Partial Perfect Information. *Med Decis Making*. 2015;35(5):596-607. doi: 10.1177/0272989X14556510.
161. Groot Koerkamp B, Nikken JJ, Oei EH, Stijnen T, Ginai AZ, Hunink MG. Value of information analysis used to determine the necessity of additional research: MR imaging in acute knee trauma as an example. *Radiol*. 2008;246(2):420-5. doi: 10.1148/radiol.2462070093.
162. Steuten L, van de Wetering G, Groothuis-Oudshoorn K, Retèl V. A systematic and critical review of the evolving methods and applications of value of information in academia and practice. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(1):25-48. doi: 10.1007/s40273-012-0008-3.
163. Groot Koerkamp B, Myriam Hunink MG, Stijnen T, Weinstein MC. Identifying key parameters in cost-effectiveness analysis using value of information: a comparison of methods. *Health Econ*. 2006;15(4):383-92. doi: 10.1002/hec.1064.

164. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation: Handbooks in Health Economic Evaluation, volume 1 [Internet]. Oxford University Press, USA; 2006. Available from: <https://www.herc.ox.ac.uk/downloads/decision-modelling-for-health-economic-evaluation>.
165. Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. *Value Health*. 2009;12(5):739-49. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00502.x.
166. Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):781-98. doi: 10.2165/00019053-200826090-00008.
167. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):479-500. doi: 10.2165/00019053-200017050-00006.
168. Haidous NN, Sawilowsky SS. Robustness and Power of the Kornbrot Rank Difference, Signed Ranks, and Dependent Samples T-test. *American Journal of Applied Mathematics and Statistics*. 2013;1(5):99-102. doi: 10.12691/ajams-1-5-4.
169. Kurtz TG. Limit Theorems for sequences of jump Markov processes approximating ordinary differential processes. *J Appl Probab*. 1971;8:344-56.
170. Whitt W. Stochastic-Process limits: An introduction to stochastic-process limits and their application to queues [Internet]. New York, NY: Springer; 2002. Available from: <http://www.columbia.edu/~ww2040/preflongno.pdf>.
171. Tezuka S. Uniform Random Numbers: Theory and Practice. Boston, MA: Springer US; 1995. 221 p. doi: 10.1007/978-1-4615-2317-8.
172. Centers for Medicare & Medicaid Services. National Health Expenditure Data: Projected [Internet]. 2017. Available from: <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData/NationalHealthAccountsProjected.html>.
173. Burger CD, Ghandour M, Padmanabhan Menon D, Helmi H, Benza RL. Early intervention in the management of pulmonary arterial hypertension: clinical and economic outcomes. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:731-9. doi: 10.2147/CEOR.S119117.

174. Common Drug Review. Pharmacoeconomic Review Report [Internet]. 2017. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0482_Uptravi_PE_Report.pdf.

175. Burke JP, Hunsche E, Régulier E, Nagao M, Buzinec P, Drake Iii W. Characterizing pulmonary hypertension-related hospitalization costs among Medicare Advantage or commercially insured patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective database study. *Am J Manag Care*. 2015;21(3):s47-58.

176. Medicare Payment Advisory Commission U.S. Department Of Health And Human Services. Medicare Payment Advisory Commission report to the Congress, March 2010. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(3):302-5. doi: 10.3109/15360288.2010.503732.

177. Stevenson MD, Macdonald FC, Langley J, Hunsche E, Akehurst R. The cost-effectiveness of bosentan in the United Kingdom for patients with pulmonary arterial hypertension of WHO functional class III. *Value Health*. 2009;12(8):1100-5. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00568.x.

178. Vida VL, Gaitan G, Quezada E, Barnoya J, Castañeda AR. Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: a cost-effective solution in countries with limited resources. *Cardiol Young*. 2007;17(1):72-7. doi: 10.1017/S1047951106001193.

179. Wlodarczyk JH, Cleland LG, Keogh AM, McNeil KD, Perl K, Weintraub RG, et al. Public funding of bosentan for the treatment of pulmonary artery hypertension in Australia: cost effectiveness and risk sharing. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(9):903-15. doi: 10.2165/00019053-200624090-00007.

180. Shen J, Sun Y, Liu H, Yao T, Bu J, Shen L, et al. Study on the costeffect of combined therapy for patients with pulmonary arterial hypertension. *J Internal Med Concep Pract*. 2008;3:416-9.

181. Tran K, Coyle K, Jabr MF, Coyle D, Boucher M, Mielniczuk L, et al. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355844/>.

182. 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.
183. Strange G, Keogh A, Dalton B, Gabbay E. Pharmacoeconomic evidence of bosentan for pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(3):253-63. doi: 10.1586/erp.11.26.
184. Zhuang Y, Jiang B, Gao H, Zhao W. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(6):507-12. doi: 10.1038/hr.2014.28.
185. Sculpher MJ, Drummond MF. Analysis sans frontières: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? *Pharmacoeconomics*. 2006;24(11):1087-99. doi: 10.2165/00019053-200624110-00006.
186. Bodrogi J, Kaló Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol*. 2010;159(7):1367-73. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00550.x.
187. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6(1):9-17. doi: 10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x.
188. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Basic types of economic evaluation. In: Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW, editors. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. New York: Oxford University Press; 1997, p. 6-26.
189. Tonin FS, Aznar-Lou I, Pontinha VM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions. *Pharm Pract (Granada)*. 2021;19(1):2302. doi: 10.18549/PharmPract.2021.1.2302.
190. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, P et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903. doi: 10.1056/NEJMoa012212.

191. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990;112(7):485-91. doi: 10.7326/0003-4819-112-7-485.
192. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-4. doi: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
193. Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. *Clin Drug Investig.* 2009;29(10):635-46. doi: 10.2165/11317820-000000000-00000.
194. Wilkens H, Grimminger F, Hoeper M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C, et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med.* 2010;104(6):902-10. doi: 10.1016/j.rmed.2010.01.002.
195. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, 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.
196. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):790-6. doi: 10.1164/rccm.201203-0383OC.
197. Yildiz M, Sahin A, Behnes M, Akin İ. An Expanding Role of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(6):491-4. doi: 10.2174/1389201018666170615082510.
198. Sawada H, Mitani Y, Nakayama T, Fukushima H, Kogaki S, Igarashi T, et al. Detection of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension by School

Electrocardiography Mass Screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1397-406. doi: 10.1164/rccm.201802-0375OC.

199. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2015;70(4):382-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206088.

200. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R193. doi: 10.1186/ar4383.

201. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1968;65(4):281-393.

202. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3522-30. doi: 10.1002/art.30541.

203. Boon GJAM, van den Hout WB, Barco S, Bogaard HJ, Delcroix M, Huisman MV, et al. A model for estimating the health economic impact of earlier diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00719-2020. doi: 10.1183/23120541.00719-2020.

204. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження складу груп експертів та фахівців, що залучаються до роботи Постійної робочої групи МОЗ України з питань профільного супроводу закупівель [Інтернет]. 2019. Наказ № 725. 2019. Квіт 04. Доступно на: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04042019--725-pro-zatverdzhennja-skladu-grup-ekspertiv-ta-fahivciv-scho-zaluchajutsja-do-roboti-postijnoi-robochoi-grupi-moz-ukraini-z-pitan-profilnogo-suprovodu-zakupivel>.

205. Міністерство охорони здоров'я. Про затвердження номенклатури лікарських засобів та медичних виробів [Інтернет]. 2018. Наказ № 252. 2018 Лют 13. Доступно на: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini->

vid-13022018--252-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-ta-medichnih-virobiv.

206. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження номенклатури лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуватимуться за напрямами використання бюджетних коштів у 2019 році за бюджетною програмою КПКВК 2301400 [Інтернет]. 2018. Наказ № 2499. 2018 Груд 29. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2499282-18#Text>

207. Міністерство охорони здоров'я. Про затвердження номенклатури лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуватимуться за напрямами використання бюджетних коштів у 2020 році за бюджетними програмами КПКВК 2301400 [Інтернет]. 2019. Наказ № 2711. 2019 Груд. 28. Доступно на: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28122019-2711-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-ta-medichnih-virobiv-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprjamami-vikoristannja-bjudzhetnih-koshtiv-u-2020-roci-za-bjudzhetnimi-programami-kpkvk-2301400>.

208. Міністерство охорони здоров'я. Про затвердження номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямами використання бюджетних коштів у 2021 році за бюджетною програмою [Інтернет]. 2021. Наказ № 2. 2021 Квіт 01. /Доступно на: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04012021--2-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-ta-dopomizhnih-zasobiv-do-nih-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprjamami-vikoristannja-bjudzhetnih-koshtiv-u--2021-roci-za-bjudzhetnoju-programoju>.

209. Даценко ІС, Кабачна АВ. Організація фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію на прикладі м. Києва. Фарм журн. 2022;(2):3-14. doi: 10.32352/0367-3057.2.22.01.

210. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18. doi: 10.1056/NEJMoa1213917.

211. Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, Elliott G, Park MH, Wade M, et al. Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial. *Chest*. 2007;132(3):757-63. doi: 10.1378/chest.06-2118.

212. Cheron C, McBride SA, Antigny F, Girerd B, Chouchana M, Chaumais MC, et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):200330. doi: 10.1183/16000617.0330-2020.

213. Даценко ІС, Кабачна АВ. Клінічна характеристика хворих, госпіталізованих до Українського експертно-консультаційного центру легеневої гіпертензії для дорослих. *Фарм журн*. 2022;(3):12-21. doi: 10.323 52/0367-3057.3.22.02.

214. Vaid HM, Camacho X, Granton JT, Mamdani MM, Yao Z, Singh S, et al. The Characteristics of Treated Pulmonary Arterial Hypertension Patients in Ontario. *Can Respir J*. 2016;2016:6279250. doi: 10.1155/2016/6279250.

215. Valverde AB, Soares JM, Viana KP, Gomes B, Soares C, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):106. doi: 10.1186/s12890-018-0667-8.

216. Yang Wang K. The Changing Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension in 21st Century. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(5):510-13. doi: 10.6515/acs20170810a.

217. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*. 2011;139(1):128-37. doi: 10.1378/chest.10-0075.

218. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T, et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med*. 2014;14:45. doi: 10.1186/1471-2466-14-45.

219. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J*. 2012;40(3):604-11. doi: 10.1183/09031936.00196611.

220. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25):D51-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.

221. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res*. 2001;10(4):277-303. doi: 10.1177/096228020101000404.

222. Rubin LJ; American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1):7S-10S. doi: 10.1378/chest.126.1_suppl.7S.

223. Даценко ІС, Кабачна АВ. Наукове обґрунтування концепції фармакоеконімічного аналізу технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фарм журн*. 2022;77(5):57-64.

224. Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. *Clin Drug Investig*. 2009;29(10):635-46. doi: 10.2165/11317820-000000000-00000.

225. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1192-201. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.

226. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(2):181-7. doi: 10.1016/j.healun.2006.11.009.

227. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension:

clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):48S-55S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.010.

228. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117(23):3010-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.

229. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358(9288):1119-23. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.

230. Даценко ІС, Кабачна АВ. Фармакоекономічне обґрунтування вибору схем специфічної терапії для лікування дорослих хворих на легеневу артеріальну гіпертензію. *Фарм журн.* 2022; 77(4):31-41.

231. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(4):394-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehp022.

232. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007;153(6):1037-47. doi: 10.1016/j.ahj.2007.02.037.

233. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322-9. doi: 10.1056/NEJMoa020204.

234. Zheng YG, Ma H, Hu EC, Liu G, Chen G, Xiong CM. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;29(2):241-9. doi: 10.1016/j.pupt.2014.08.005.

235. Даценко ІС. Розробка концептуальної фармакоекономічної моделі технології ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної

гіпертензії . Фарм журн. 2022;77(6):33-9.

236. Weinstein MC. Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *Int J Technol Assess Health Care*. 1990;6(1):93-103. doi: 10.1017/s0266462300008953.

237. Keogh AM, Jabbour A, Weintraub R, Brown K, Hayward CS, Macdonald PS. Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(11):1079-83. doi: 10.1016/j.healun.2007.07.040.

238. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.

239. Ende-Verhaar YM, van den Hout WB, Bogaard HJ, Meijboom LJ, Huisman MV, Symersky P, et al. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2168-74. doi: 10.1111/jth.14266.

240. Даценко ІС. Аналіз економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. Фарм журн. 2023;78(1):46-55.

241. Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017;151:1-7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.12.026.

242. Ende-Verhaar YM, Ruigrok D, Bogaard HJ, Huisman MV, Meijboom LJ, Vonk Noordegraaf A, et al. Sensitivity of a Simple Noninvasive Screening Algorithm for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism. *TH Open*. 2018;2(1):e89-95. doi: 10.1055/s-0038-1636537.

243. Boon GJAM, Bogaard HJ, Klok FA. Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(6):958-68. doi: 10.1002/rth2.12404.

244. Boon GJAM, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, El Bouazzaoui LH, Delcroix M, Dzikowska-Diduch O, et al. Non-invasive early exclusion of chronic

thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax*. 2021;76(10):1002-09. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216324.

245. Bergemann R, Allsopp J, Jenner H, Daniels FA, Drage E, Samyshkin Y, et al. High levels of healthcare utilization prior to diagnosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension support the feasibility of an early diagnosis algorithm: the SPHInX project. *Pulm Circ*. 2018;8(4):2045894018798613. doi: 10.1177/2045894018798613.

246. Sagan A, McDaid D, Rajan S, Farrington J, McKee M. Screening. When is it appropriate and how can we get it right? POLICY BRIEF 35. Geneva: WHO; 2021. 68 p.

247. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702505. doi: 10.1183/13993003.02505-2017.

248. Boon GJAM, Huisman MV, Klok FA. Why, Whom, and How to Screen for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(6):692-701. doi: 10.1055/s-0040-1718925.

249. Wong WWL, Tu HA, Feld JJ, Wong T, Krahn M. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ*. 2015;187(3):E110-21. doi: 10.1503/cmaj.140711.

250. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace*. 2015;17(7):1023-9. doi: 10.1093/europace/euv083.

251. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2001;10(8):779-87. doi: 10.1002/hec.635.

252. Wilschut JA, Steyerberg EW, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, van Ballegooijen M. How much colonoscopy screening should be

recommended to individuals with various degrees of family history of colorectal cancer? *Cancer*. 2011;117(18):4166-74. doi: 10.1002/cncr.26009.

253. Державна служба статистики України. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя за 2019 рік. Статистичний збірник. Київ: Державна служба статистики України; 2021. 68 с.

254. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.

255. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018.

256. Kallonen J, Glaser N, Bredin F, Corbascio M, Sartipy U. Life expectancy after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Swedish single-center study. *Pulm Circ*. 2020;10(2):2045894020918520. doi: 10.1177/2045894020918520.

ДОДАТКИ

Додаток А

Акти впровадження

Таблиця А.1

Назва матеріалів та організацій, в яких ці матеріали впроваджено	Позначення
<i>Методичні рекомендації «Аналіз фармакоterapiї хворих на легенеvu гіпертензію в Україні і світі»</i>	А.1
Заклади вищої і післядипломної освіти	А.1.1
Заклади охорони здоров'я	А.1.2
Центральний орган виконавчої влади України у галузі охорони здоров'я	А.1.3.
<i>Методичні рекомендації «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легенеvu гіпертензію»</i>	А.2
Заклади вищої і післядипломної освіти	А.2.1
Заклади охорони здоров'я	А.2.2
Центральний орган виконавчої влади України у галузі охорони здоров'я	А.2.3
Усього актів упровадження	22

А.1 – Методичні рекомендації «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі»

А.1.1 – Упровадження у закладах вищої і післядипломної освіти

А.1.1.1 – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
Національного університету
охорони здоров'я імені П. Л. Шупика,
член-кореспондент НАМН України
професор Юрій ВДОВИЧЕНКО
«17» листопада 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Методичні рекомендації «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію», методичні рекомендації «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі»*

2. Ким запропоновано: *Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, кафедра фармації*

Автори: д. фарм. н., професорка Кабачна А. В., аспірантка Даценко І. С.

3. Джерело інформації

1. Даценко І. С., Кабачна А. В. «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію» (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

2. Даценко І. С., Кабачна А. В. «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі» (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

4. Впроваджено: *Результати наукових досліджень використані кафедрою фармації Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика при формуванні методичного забезпечення процесу викладання освітніх компонентів циклів стажування та вторинної спеціалізації для фармацевтів/провізорів за спеціальностями «Організація і управління фармацією», «Загальна фармація» та впроваджені у лекційний курс освітньої компоненти «Управління і економіка фармації».*

5. Термін впровадження: *з 2023 р.*

6. Ефективність впровадження: *вдосконалення та оптимізація навчального процесу, зокрема використання розробки показало, що запропонована методологія аналізу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію може бути використана при формуванні методичного забезпечення процесу викладання освітніх компонентів за освітньою програмою «Фармація, промислова фармація»*

6. Зауваження та пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

В.о. Зав. кафедри фармації
доктор фармацевтичних наук

«11» листопада 2022р.



Сергій СОЛОВІЙОВ

А.1.1.2 – Дніпровський державний медичний університет

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
 аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.

3. Джерело інформації: Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

4. Рекомендовано впровадити: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця.

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоекономічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану. Використання в навчальному процесі.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа за впровадження:

Професор кафедри фармакології ДДМУ

Віталій МАМЧУР

А.1.2 – Упровадження у заклади охорони здоров'я
 А.1.2.1 – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини» імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»

ЗАТВЕРДЖУЮ
 В.о. Генерального директора
 Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини» імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»
 -В. М. КОВАЛЕНКО
 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.

3. Джерело інформації: Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

4. Рекомендовано впровадити: Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини» імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України».

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоекономічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої гіпертензії відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа за впровадження:



А. М. Дорожкіна

(ПІБ, підпис, печатка)

А.1.2.2 – ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України»

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор Національного інституту
 серцево-судинної хірургії імені
 М. М. Амосова
 В. В. ЛАЗОРИШИНЕЦЬ
 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
 аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.

3. Джерело інформації: Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

4. Рекомендовано впровадити: Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова.

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоекономічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

**Відповідальна особа
 за впровадження:**



(ПІБ, підпис, печатка)

А.1.2.3 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Київська міська
клінічна лікарня № 1»*М. М. ГРАБАНЬКО**20 березня 2023*

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.

3. Джерело інформації: Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

4. Рекомендовано впровадити: КНП «Київська міська клінічна лікарня №1».

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоекономічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа

за впровадження:

Гобинко І. М.

(ПІБ, підпис, печатка)

А.1.2.4 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:**
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.
3. **Джерело інформації:** Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.
4. **Рекомендовано впровадити:** КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».
5. **Термін впровадження:** постійно.
6. **Ефективність впровадження:** обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоекономічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень не має.

Відповідальна особа
за впровадження:

Шилова А.Ю.



А.1.2.5 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. директора КНП «Київська міська клінічна лікарня №4»

Т. В. МОСТЕПАН

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».
2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.
3. Джерело інформації: Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.
4. Рекомендовано впровадити: КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4».
5. Термін впровадження: постійно.
6. Ефективність впровадження: обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоеконімічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.
7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа

за впровадження:

(ПІБ, підпис, печатка)



А.1.2.6 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5»


ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5»
 В. Г. КАЗЕКА
 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:**
 Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.
3. **Джерело інформації:** Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К, 2022 – с. 30.
4. **Рекомендовано впровадити:** КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5».
5. **Термін впровадження:** постійно.
6. **Ефективність впровадження:** обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоеконімічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої відеутис впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перенективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень не має.

Відповідальна особа
за впровадження:

Ірина Даценко



А.1.2.7 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9»

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. директора КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9»

С. Л. НЕЧИПОРЧУК

10 квітня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:**
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.
3. **Джерело інформації:** Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.
4. **Рекомендовано впровадити:** КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9».
5. **Термін впровадження:** постійно.
6. **Ефективність впровадження:** обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоеконімічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень не має.

Відповідальна особа
за впровадження:



[Handwritten signature]

(ПІБ, підпис, печерка)

А.1.2.8 – КНП «Київська обласна клінічна лікарня» Київської обласної ради

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор КНП КОР
«Київська обласна клінічна лікарня»

І. В. КЛЮЗКО

23 вересня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна.

3. Джерело інформації: Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

4. Рекомендовано впровадити: КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня».

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоекономічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа
за впровадження: _____



(ІПБ, підпис, печатка)

А.1.3 – Міністерство охорони здоров'я України

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові, виконавця:

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

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,

аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна, д-р. фарм. наук, професор Кабачна Алла Василівна

3. Джерело інформації:

Даценко І. С., Кабачна А. В. «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі» (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

4. Впроваджено: Результати наукових досліджень для працівників аптек, лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів закладів охорони здоров'я, викладачів та студентів фармацевтичних та медичних вищих навчальних закладів.

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоеконімічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої гіпертензії відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.

Відповідальна особа
за впровадження:

Ласковський Т.М.
наст. фармацевтичного
чиловітня (с.с.)

А.2 – Методичні рекомендації «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію»

А.2.1 – Упровадження у закладах вищої і післядипломної освіти

А.2.1.1 – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
Національного університету
охорони здоров'я імені П. Л. Шупика,
член-кореспондент НАМН України



професор Юрій ВЛОВИЧЕНКО
«22» листопада 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Методичні рекомендації «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію», методичні рекомендації «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі»*

2. Ким запропоновано: *Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, кафедра фармації*

Автори: д. фарм. н., професорка Кабачна А. В., аспірантка Даценко І. С.

3. Джерело інформації

1. Даценко І. С., Кабачна А. В. «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію» (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

2. Даценко І. С., Кабачна А. В. «Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі» (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.

4. Впроваджено: *Результати наукових досліджень використані кафедрою фармації Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика при формуванні методичного забезпечення процесу викладання освітніх компонентів циклів стажування та вторинної спеціалізації для фармацевтів/провізорів за спеціальностями «Організація і управління фармацією», «Загальна фармація» та впроваджені у лекційний курс освітньої компоненти «Управління і економіка фармації».*

5. Термін впровадження: *з 2023 р.*

6. Ефективність впровадження: *вдосконалення та оптимізація навчального процесу, зокрема використання розробки показало, що запропонована методологія аналізу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію може бути використана при формуванні методичного забезпечення процесу викладання освітніх компонентів за освітньою програмою «Фармація, промислова фармація»*

6. Зауваження та пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

В.о. Зав. кафедри фармації
доктор фармацевтичних наук

«21» листопада 2022р.



Сергій СОЛОВІЙОВ

А.2.1.2 – Дніпровський державний медичний університет



ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. ректора Дніпровського державного
медичного університету,
академік НАМН України, професор

Тетяна Перцева
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».
- 2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:**
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна,
доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.
- 3. Джерело інформації:** «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію» (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.
- 4. Рекомендовано впровадити:** Дніпровський державний медичний університет
- 5. Термін впровадження:** постійно.
- 6. Ефективність впровадження:** обґрунтування організації науково-педагогічного процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, лікарів загальної практики, лікарів закладів охорони здоров'я, науково-педагогічних працівників з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення і дотримання схеми насамперед медикаментозного лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперебійного, позитивного та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.
- 7. Зауваження та пропозиції:** зауважень не має.

Відповідальна особа за впровадження:

професор кафедри фармакології ДДМУ

Віталій Мамчур

А.2.2 – Упровадження у заклади охорони здоров'я
 А.2.2.1 – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини» імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. Генерального директора
 Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»

В. М. КОВАЛЕНКО

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна, доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.

3. Джерело інформації: Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.

4. Рекомендовано впровадити: Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України».

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування організації процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперебійного, пожиттєвого та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа
 за впровадження:



Ворон А. М. Ворон

(ПІБ, підпис, печатка)

А.2.2.2 – ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України»

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор Національного інституту
 серцево-судинної хірургії імені
 М. М. Амосова
 В. В.
ДАЗОРІЩИНЕЦЬ
 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
 аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна,
 доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.

3. Джерело інформації: Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.

4. Рекомендовано впровадити: Національний інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова.

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування організації процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперебійного, позитивного та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа
 за впровадження:



(ПІБ, підпис, печатка)

Перетеса Ч. А.

А.2.2.3 – КНП «Київська обласна клінічна лікарня» Київської обласної ради

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор КНП КОР
«Київська обласна клінічна лікарня»

І. В. КЛЮЗКО

23 березня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна,
доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.

3. Джерело інформації: Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.

4. Рекомендовано впровадити: КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня».

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування організації процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперервного, позитивного та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

**Відповідальна особа
за впровадження:**



(ПІБ, підпис, повноваж.)

А.2.2.4 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5»

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП «Київська міська
 клінічна лікарня № 5»
 В. Г. КАЗЕКА
 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
 аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна,
 доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.

3. Джерело інформації: Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.

4. Рекомендовано впровадити: КНП «Київська міська клінічна лікарня №5».

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування організації процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперебійного, позиттєвого та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа
 за впровадження:



В. Г. КАЗЕКА

А.2.2.5 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9»

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. директора КНП «Київська міська
клінічна лікарня №9»

С. Л. НЕЧИПОРЧУК

28



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».
2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна,
доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.
3. Джерело інформації: Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.
4. Рекомендовано впровадити: КНП «Київська міська клінічна лікарня №9».
5. Термін впровадження: постійно.
6. Ефективність впровадження: обґрунтування організації процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперервного, позитивного та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.
7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа
за впровадження:

(ІПІ, ілімі, печатка)

А.2.2.6 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»

ЗАТВЕРДЖУЮ
 В. О. директора КНП «Київська
 міська клінічна лікарня № 4»
 Т. В. МОСТЕПАН
 2023 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:**
 Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
 аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна,
 доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.
3. **Джерело інформації:** Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.
4. **Рекомендовано впровадити:** КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4».
5. **Термін впровадження:** постійно.
6. **Ефективність впровадження:** обґрунтування організації процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперебійного, пожиттєвого та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень не має.

**Відповідальна особа
 за впровадження:**

Мостепан Т. В.

(Ім'я, підпис, печатка)



А.2.2.7 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна,
доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.

3. Джерело інформації: Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.

4. Рекомендовано впровадити: КНП «Київська міська клінічна лікарня №3».

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування організації процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперервного, позитивного та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа
за впровадження:

Шилова Л.Ю.

(ПІБ, підпис, печатка)



А.2.2.8 – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1»

ЗАТВЕРДЖУЮДиректор КНП «Київська міська
клінічна лікарня №1»*М*
до Сергія
О.В. ІВАНЬКО**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».

2. Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
аспірантка кафедри «Фармації» Даценко Ірина Сергіївна,
доктор фармацевтичних наук, професор Кабачна Алла Василівна.

3. Джерело інформації: Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 31.

4. Рекомендовано впровадити: КНП «Київська міська клінічна лікарня №1».

5. Термін впровадження: постійно.

6. Ефективність впровадження: обґрунтування організації процесу фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворювання та становлення схеми лікування. Хворі із підтвердженим діагнозом «Легенева гіпертензія» потребують безперервного, позитивного та безоплатного забезпечення необхідними лікарськими засобами.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень не має.

Відповідальна особа

за впровадження:

Губешко І.М. *І.М.*

(ПІБ, підпис, печатка)

А.2.3 – Міністерство охорони здоров'я України



1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію».
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів:**
 Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аспірантка кафедри «Фармації»
 Даценко Ірина Сергіївна, д-р. фарм. наук, професор Кабачна Алла Василівна.
3. **Джерело інформації:**
 Даценко І. С., Кабачна А. В. «Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію» (методичні рекомендації) – К. 2022 – с. 30.
4. **Впроваджено:** Результати наукових досліджень для працівників аптек, лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів закладів охорони здоров'я, викладачів та студентів фармацевтичних та медичних вищих навчальних закладів.
5. **Термін впровадження:** постійно.
6. **Ефективність впровадження:** обґрунтування особливостей фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію та сучасних підходів до фармакоекономічних досліджень терапії легеневої артеріальної гіпертензії. В Україні для фармакотерапії легеневої гіпертензії відсутнє впровадження інноваційних підходів, що створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення хворих на цю патологію, а також перспективним підходом, що зможе зменшити економічний тягар терапії легеневої гіпертензії є рання діагностика цього патологічного стану.

Відповідальна особа
за впровадження:

Є. О. Дубров
 кот. Дарчук Віктор Миколайович

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Кабачна А. В., Гульпа В. С., Даценко І. С. Дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 1. С. 8-16. DOI: 10.32352/0367-3057.1.21. (Особистий внесок – участь в плануванні та проведенні дослідження, обробці, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

2. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Сучасні погляди на медичне забезпечення пацієнтів з рідкісними хворобами системи кровообігу в Україні і світі. *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 4. С. 16-31. DOI: 10.32352/0367-3057.4.21.02. (Особистий внесок – постановка задач дослідження, участь у його проведенні, обробка узагальнених одержаних результатів, підготовка статті до друку).

3. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Організація фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в Україні на прикладі м. Києва. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 2. С. 3-14. DOI: 10.32352/0367-3057.2.22.01. (Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів, підготовка статті до друку).

4. Даценко І. С., Кабачна А. В. Клінічна характеристика хворих, госпіталізованих до Українського експертно-консультаційного центру легеневої гіпертензії для дорослих. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 3. С. 12-21. DOI:10.32352/0367-3057.3.22.02. (Особистий внесок – участь в плануванні дослідження, узагальнення результатів та підготовка статті).

5. Даценко І. С., Кабачна А. В. Фармакоеконімічне обґрунтування вибору схем специфічної терапії для лікування дорослих хворих на легеневу артеріальну гіпертензію. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 31-41.

DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.04. (Особистий внесок – постановка задач дослідження, обробка та узагальнення результатів та підготовка статті до друку).

6. Даценко І. С., Кабачна А. В. Наукове обґрунтування концепції фармакоеконічного аналізу технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 5. С. 57-64. DOI: 10.32352/0367-3057.5.22.06. (Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

7. Даценко І. С. Розробка концептуальної фармакоеконічної моделі технології ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 6. С. 33-39. DOI: 10.32352/0367-3057.6.22.04.

8. Даценко І. С. Аналіз економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Фармацевтичний журнал*. 2023. № 1. С. 46-55. DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.05.

Методичні рекомендації

9. Даценко І. С. Аналіз фармакотерапії хворих на легеневу гіпертензію в Україні і світі./ І. С. Даценко – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 30 с.

10. Даценко І. С. Сучасні аспекти фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію./ І. С. Даценко, А. В. Кабачна. – Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 2022. – 31 с.

(Особистий внесок – опрацювання фахових літературних джерел, участь у написанні методичних рекомендацій).

Тези доповідей

11. Кабачна А. В., Гульпа В. С., Даценко І. С. Аналіз стану фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали VIII міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, Харків, 19 березня 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 256–257.

12. Даценко І. С. Аналіз нормативно-правової бази щодо надання медичного і фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2020. С. 146.

13. Даценко І. С. Аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в м. Києві. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2020. С. 193-194.

14. Кабачна А. В., Даценко І. С., Гульпа В. С. Дослідження стану фармацевтичного забезпечення пацієнтів із деякими рідкісними (орфанними) захворюваннями системи кровообігу в Україні. XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, Львів, 1-3 жовтня 2020 р. Львів: ЛМНУ ім. Данила Галицького, 2020. С. 176-177.

15. Кабачна А. В., Даценко І. С., Гульпа В. С. Дослідження фармацевтичної складової при лікуванні орфанного захворювання легенева гіпертензія у дорослих. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції “Навчання протягом життя (Life long learning)”*: наука, освіта, практика: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, Харків, 21-22 жовтня 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 130-133.

16. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Дослідження щодо удосконалення лікарського забезпечення хворих на легеневу гіпертензію. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 листопада 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 95.

17. Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульпа В. С. Аналіз ринку лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні легеневої гіпертензії у дорослих. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленої дії*: матеріали V міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 29 листопада 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 256 -257.

18. Даценко І. С. Організація фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію в Україні (на прикладі м. Києва). *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, Харків, 18 березня 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 115 -117.

19. Даценко І. С. Доступність лікарських засобів для лікування первинної легеневої гіпертензії у дорослих в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції присвяченої 10-річчю кафедри соціальної фармації, Харків, 23-24 вересня 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 338-340.

20. Даценко І. С., Кабачна А. В., Горбань О. М. Шляхи вдосконалення медико-фармацевтичної допомоги хворим на рідкісні (орфанні) захворювання. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку*: матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 1 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 288-289.

21. Даценко І. С. Забезпечення лікарськими засобами хворих на легеневу гіпертензію. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 11-12 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 286-288.

22. Даценко І. С., Кабачна А. В., Горбань О. М., Дзюба М. М. Фармакотерапія рідкісних захворювань системи кровообігу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали IV Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 18 листопада 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 94-95.

23. Даценко І. С., Кабачна А. В. Аналіз клінічної характеристики хворих на легеневу гіпертензію (на прикладі ННЦ «Інститут кардіології імені Н. Д. Стражеска» НАМН України). *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали IV

Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2022 р. Харків: НФаУ, 2021. С 288-289.

24. Даценко І. С., Кабачна А. В. Фармакоеконімічні дослідження ранньої діагностики легеневої гіпертензії. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики*: матеріали Х Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 10 листопада 2022 р. Харків: НФаУ, 2022. С. 250-251.

25. Даценко І. С., Кабачна А. В. Фармакоеконімічний аналіз стратегії лікування хворих на легеневу артеріальну гіпертензію при певному функціональному класі. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали V Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 17 листопада 2022 р. Харків: НФаУ, 2022. С. 123-124.

26. Даценко І. С. Фармакоеконімічна оцінка існуючих в Україні технологій специфічної фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Запоріжжя, 17 - 18 листопада 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 35-36.

27. Даценко І. С. Соціально-еконімічні аспекти впровадження скринінгових програм для вчасного виявлення легеневої артеріальної гіпертензії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Запоріжжя, 17 - 18 листопада 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 34-35.

Додаток В

Апробація результатів дослідження

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. VIII міжнародна науково-практична дистанційна конференція, «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики». (м. Харків, 19 березня 2020 р., форма участі – публікація тез).

2. XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених. (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р., форма участі – публікація тез).

3. VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р., форма участі – публікація тез).

4. XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств. (м. Львів, 1-3 жовтня 2020 р., форма участі – публікація тез).

5. II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції “Навчання протягом життя (Life long learning)”»: наука, освіта, практика». (м. Харків, 21-22 жовтня 2020 р., форма участі – публікація тез).

6. III науково-практична конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція». (м. Харків, 19 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез).

7. V міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленої дії». (м. Харків, 29 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез).

8. IX Міжнародна науково-практична дистанційна конференція

«Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики». (м.Харків, 18 березня 2021 р., форма участі – публікація тез).

9. VII Міжнародна науково-практична конференція присвячена 10-річчю кафедри соціальної фармації «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи». (м. Харків, 23-24 вересня 2021 р., форма участі – публікація тез).

10. X науково-практична конференція з міжнародною участю «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку». (м. Харків, 1 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез).

11. VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез).

12. IV Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 18 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез).

13. IV Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації». (м. Харків, 19 травня 2022 р., форма участі – публікація тез).

14. X Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики». (м. Харків, 10 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез).

15. V Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція». (м. Харків, 17 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез).

16. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022». (м. Запоріжжя, 17 - 18 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез).

Додаток Г

Інформативний лист щодо проведення дисертаційного дослідження

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
**«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ, КЛІНІЧНОЇ
 ТА РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА
 НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**
 (ДУ «Національний науковий центр ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»)
 вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03151 тел. (044) 275-66-22, факс (044) 275-42-09
 e-mail: stragh.cardio@gmail.com код ЄДРПОУ 44884985

12.07.2023 № 0.1-08/276 На № _____ від _____

**Національний університет охорони
 здоров'я України імені П. Л. Шупика
 вул. Дорогожицька, 9 Київ, 04112**

Своїм листом інформуємо, що на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», аспірантка кафедри фармації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Даценко Ірина Сергіївна виконувала своє дисертаційне дослідження, для якого було здійснено вибірку медичних карт стаціонарних хворих на легеневу гіпертензію, які після консультації в Експертно-консультативному центрі з легеневої гіпертензії, проходили стаціонарне лікування в відділенні вторинних і легневих гіпертензій.

Легенева гіпертензія постійно досліджується науковцями нашого центру з метою полегшення перебігу цього рідкісного (орфанного) захворювання. Відповідно до наказу МОЗ від 30.03.2023 № 598 Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска Національної академії Медичних наук України» є референтним центром з питань рідкісних (орфанних) захворювань стосовно легневих гіпертензій у дорослих. Наукова робота Даценко Ірини Сергіївни на тему «Науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу гіпертензію» є важливим дослідженням.

Враховуючи постійні реформи в медичній та фармацевтичній сферах, які досі не вирішили велику кількість питань щодо формування збалансованої системи забезпечення хворих на легеневу гіпертензію необхідними лікарськими засобами (фармпрепаратами). Медична допомога та фармацевтична підтримка дорослих хворих на легеневу гіпертензію є

важливою частиною реалізації національної соціальної політики, де легенева гіпертензія є надзвичайно важливою соціально-гуманітарною проблемою.

В науковій роботі встановлено послідовність дій пацієнта з підозрою на легеневу гіпертензію, з метою встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості, прогнозу захворюваності та становлення схеми лікування.

**Заступник генерального директора
з науково-клінічної роботи,
доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
лауреат Державної премії України
в галузі науки**



Василь КОРНАЦЬКИЙ