

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»

На правах рукописи

Закиев Вадим Дмитриевич

Клинический и фармакоэкономический анализ впервые выявленной легочной артериальной гипертензии

3.1.20 Кардиология

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Мартынюк Тамила Витальевна

Доктор медицинских наук

Котовская Юлия Викторовна

Москва – 2025

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1 Легочная артериальная гипертензия: определение, классификация, основы патофизиологии.....	12
1.2 Клиническая и гемодинамическая оценка легочной артериальной гипертензии.....	15
1.3 Эпидемиологические и демографические характеристики легочной артериальной гипертензии.....	17
1.4 Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии.....	25
1.5 Значение исследований стоимости заболевания для оценки социально-экономического бремени легочной артериальной гипертензии.....	31
1.6 Обзор основных исследований социально-экономического бремени легочной артериальной гипертензии.....	34
1.7 Заключение.....	36
Глава 2. Материалы и методы.....	38
2.1 Клинический материал.....	38
2.2 Дизайн исследования.....	38
2.3. Методы.....	40
2.4 Методология расчетов стоимости заболевания — легочной артериальной гипертензии.....	40
2.5 Статистический анализ.....	44
Глава 3. Результаты.....	45
3.1 Клинико-демографические особенности исследуемой когорты.....	45
3.2 Анализ стартовой ЛАГ-специфической терапии.....	46
3.3 Динамика симптомов.....	48
3.4 Динамика функционального и гемодинамического статуса пациентов.....	50
3.5 Анализ изменения ЛАГ-специфической терапии в течение 12 месяцев после верификации диагноза.....	53

3.7 Госпитализации пациентов по причине ухудшения легочной артериальной гипертензии.....	57
3.8 Амбулаторные визиты к врачу	60
3.9 Трудоспособность пациентов с легочной артериальной гипертензией	61
3.10 Оценка выживаемости пациентов с легочной артериальной гипертензией в течение 12 месяцев после верификации диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии.....	62
3.11 Стоимость заболевания легочной артериальной гипертензии	63
Глава 4. Обсуждение.....	71
Выводы	82
Практические рекомендации.....	84
Список сокращений	85
Список литературы	87

Введение

Актуальность темы

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, приводящее к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1, 2]. ЛАГ является редким заболеванием, и реальная распространённость ЛАГ в общей популяции неизвестна. Согласно опубликованному в 2021 году систематическому обзору заболеваемость ЛАГ варьирует от 1,5 до 32 случаев на миллион населения, а распространённость составляет от 12,4 до 268 случаев на миллион населения [3]. Для редких заболеваний, таких как ЛАГ, регистры предоставляют важную информацию об эпидемиологии, исходных характеристиках популяции и исходах заболевания [4], однако мощности российских регистров недостаточно для оценки заболеваемости и распространённости ЛАГ в России [5, 6].

Специфического лечения ЛАГ длительное время не существовало, однако для лечения данной категории пациентов в настоящее время используются несколько ЛАГ-специфических лекарственных средств (ЛС). В России по показанию «лечение пациентов с ЛАГ» одобрены силденафил, мацитентан, бозентан, амбризентан, илопрост, риоцигуат, селексипаг [7], при этом эти препараты являются дорогостоящими и требуют пожизненного приема. Например, по данным исследования В. Г. Серпик и Е. Е. Ариной в 2016 году в России на медикаментозное лечение амбризентаном и бозентаном для 1 пациента с ЛАГ в течение 1 года независимо от функционального класса (ФК) по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) требовалось 1 585 649 руб. и 2 488 878 руб. соответственно [8].

Различные показатели функционального и гемодинамического статуса, такие как дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой (Т6МХ), сердечный выброс (СВ) сердечный индекс (СИ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и др. служат маркерами эффективности лечения и оценивались в различных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ЛАГ-специфической терапии [9], при этом существует дефицит данных динамической оценки этих

показателей в условиях реальной клинической практики. Например, в Российском национальном регистре, который является основным источником данных о реальной клинической практике в стране, таких данных нет [6], что указывает на актуальность проведения исследования для оценки динамики гемодинамического и функционального статуса в условиях реальной клинической практики. Помимо этого, ввиду того факта, что ЛАГ затрагивает по большей части пациентов молодого и среднего возраста, изучение трудоспособности пациентов также является актуальной задачей.

На сегодняшний день в России существуют трудности с лекарственным обеспечением пациентов с ЛАГ. Согласно клинической классификации в спектре ЛАГ выделяют идиопатическую, наследуемую, ассоциированную с приемом лекарств и токсинов, ассоциированную (с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, врожденными пороками сердца (ВПС), портальной гипертензией, шистосомозом) формы заболевания, а также ЛАГ с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз) [1]. Только идиопатическая ЛАГ включена в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [10], что гарантирует пациентам с этой формой ЛАГ лекарственное обеспечение за счет бюджета субъекта Российской Федерации. Пациенты с другими формами ЛАГ могут рассчитывать на получение ЛАГ-специфической терапии только в случае инвалидности. Такое правовое несоответствие приводит к дисбалансу в доступности патогенетической терапии у разных групп пациентов с ЛАГ в нашей стране, что в свою очередь может привести не только к клиническому ухудшению, но и к увеличению затрат на лечение пациента. Помимо этого, в настоящее время в России не сформированы отдельные клинко-статистические группы (КСГ) для ЛАГ [11], врачи вынуждены использовать КСГ для других нозологий (обычно для застойной сердечной недостаточности) из-за чего занижается стоимость каждой госпитализации с ЛАГ,

при этом очевидно, что затраты на лечение и диагностику ЛАГ существенно отличаются от других нозологий.

Ввиду дорогостоящего лечения пациентов с ЛАГ обеспечение доступности медицинской помощи при постоянно растущей стоимости лекарственных препаратов, медицинских изделий и технологий требует рационального использования средств, при этом не всегда увеличение затрат на здравоохранение способствует значительному улучшению качества медицинской помощи [12, 13]. Оценка бремени заболевания (анализ стоимости заболевания, cost of illness – COI) является основным методом экономической оценки заболевания и предоставляет организаторам здравоохранения информацию об экономическом ущербе заболевания, однако методика не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств [14, 15]. Исследования по оценке социально-экономического бремени болезни позволяют оценить социальные последствия заболевания (заболеваемость, распространенность заболевания, уровень инвалидности и т.д.), а также рассчитать экономические исходы (потери валового внутреннего продукта (ВВП), затраты на медицинскую помощь, выплаты по инвалидности и пр.) [16, 17].

В настоящее время в России существует дефицит опубликованных работ, посвященных оценке социально-экономического бремени ЛАГ и других форм легочной гипертензии. В литературе доступна лишь одна работа, посвященная оценке стоимости хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [18] и ни одной – для ЛАГ, что указывает на актуальность настоящего исследования как с научной, так и практической точки зрения.

Степень разработанности темы

ЛАГ – это редкое труднодиагностируемое заболевание, приводящее к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Различные показатели функционального и гемодинамического статуса, оценивались в различных рандомизированных клинических исследованиях ЛАГ-специфической терапии, при этом существует дефицит данных динамической оценки этих показателей в условиях реальной клинической практики.

За последние 15 лет за рубежом было проведено несколько исследований, посвященных оценке стоимости ЛАГ, однако они имели ряд недостатков: большая часть из них представляла собой ретроспективный анализ административных баз данных и анализировались только прямые затраты, при этом исследования отличались по способу идентификации больных с ЛАГ, продолжительностью наблюдения, доступной на период исследования терапии и анализируемым затратам. В России ранее проведенных исследований стоимости ЛАГ не было.

Цель исследования

Провести клинический и фармакоэкономический анализ впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и оценить влияние верификации диагноза и инициации ЛАГ-специфической терапии на параметры функционального и гемодинамического статуса, а также прямые и непрямые затраты в условиях реальной клинической практики.

Задачи исследования

1. Изучить основные демографические показатели, причины легочной артериальной гипертензии, клинические проявления, характеристики функционального и гемодинамического статуса, лекарственную терапию, трудоспособность у пациентов с легочной артериальной гипертензией, направленных на катетеризацию правых отделов сердца с целью верификации диагноза и решения вопроса о назначении ЛАГ-специфической терапии.
2. Проанализировать динамику симптомов легочной артериальной гипертензии, частоты госпитализаций, амбулаторных визитов к врачу, объема лабораторного и инструментального обследования, лекарственной терапии, трудоспособности пациентов в течение 12 мес. до и 12 мес. после верификации диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии.
3. Оценить выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией в течение 12 мес. после верификации диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии.

4. Провести фармакоэкономический анализ впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и оценить влияние верификации диагноза и инициации ЛАГ-специфической терапии на прямые и косвенные затраты.

Научная новизна

Впервые в России в результате комплексного клинического и фармакоэкономического анализа впервые выявленной легочной артериальной гипертензии дана оценка стоимости данного редкого заболевания и нетрудоспособности пациентов в условиях реальной практики как до верификации диагноза, так и после нее. Также оценены симптомы, показатели функционального и гемодинамического статуса, госпитализации, трудоспособность пациентов с ЛАГ и была показана связь между временной задержкой в верификации диагноза и тяжестью заболевания. Впервые оценено влияние верификации диагноза ЛАГ с помощью катетеризации правых отделов сердца и инициации ЛАГ-специфической терапии на госпитализации, трудоспособность, прямые и косвенные затраты, а также клинический, функциональный и гемодинамический статус пациентов в условиях реальной клинической практики.

Теоретическая и практическая значимость

Показано, что использование ЛАГ-специфической терапии приводит к улучшению функционального и гемодинамического статуса в условиях реальной клинической практики, а также снижению количества и продолжительности госпитализаций. Несмотря на то, что после верификации диагноза существенно увеличиваются прямые затраты, что обусловлено затратами на ЛАГ-специфическую терапию, при этом отмечается снижение других прямых затрат. Полученные данные могут использоваться органами системы здравоохранения для планирования потребности пациентов в ЛАГ-специфической терапии, госпитализациях, специализированном диспансерном наблюдении в амбулаторных условиях и других ресурсов здравоохранения. Полученные данные могут также использоваться для планирования экономических затрат на оказание помощи

пациентам с ЛАГ и стать основой для создания клинико-статистических групп по данной нозологии.

Методология и методы исследования

Для ответа на поставленные задачи было проведено продольное проспективно-ретроспективное наблюдательное исследование. Дизайн исследования не предполагал вмешательства в диагностический и лечебный план пациента, лечение и обследование осуществлялось лечащим врачом согласно актуальным клиническим рекомендациям. Для проведения фармакоэкономического анализа легочной артериальной гипертензии использовалась методология оценки «стоимости заболевания» («Cost of illness») с оценкой общих, прямых, прямых немедицинских, непрямых затрат в течение 12 мес. до после верификации диагноза и в течение 12 мес. после нее.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При оценке этиологии легочной артериальной гипертензии наиболее распространенной формой явилась идиопатическая легочная гипертензия (81,8%), медиана возраста пациентов составила 40 лет, с существенным преобладанием женского пола (84,8%). Отмечается поздняя диагностика данного заболевания, при этом пациенты обычно имеют развернутую клиническую картину на момент установления диагноза. Кроме этого, большинство пациентов (64%) принимали в качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии монотерапию, что говорит о неоптимальном режиме терапии.
2. В условиях реальной клинической практики верификация диагноза ЛАГ и инициация ЛАГ-специфической терапии сопровождается снижением количества и средней продолжительности госпитализаций, некоторым улучшением функционального и гемодинамического статуса пациентов, однако не улучшает трудоспособность пациентов. Пациенты также не отмечают субъективного улучшения симптомов.

3. Годичная выживаемость пациентов составляет 88%, при этом существует прямая связь между смертностью и исходным функциональным классом по классификации ВОЗ.
4. Назначение ЛАГ-специфической терапии существенно повышает общие и прямые затраты на оказание медицинской помощи пациентам с ЛАГ, при этом отмечается уменьшение других прямых затрат ($p < 0,001$). Изменение прямых немедицинских затрат и непрямых затрат статистически незначимо.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую и научную практику отдела легочной гипертензии и заболеваний миокарда научно-исследовательского Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования основана на включении достаточного количества пациентов, использовании современных методов анализа и статистической обработки данных. Результаты исследования представлены автором на российских конгрессах и конференциях: X Всероссийский юбилейный конгресс «ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – 2022» (5-6 декабря 2022 г.); Всероссийская научно-практическая конференция и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России «Кардиология на марше» (6-8 июня 2023 г.), XI Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения» с международным участием (31 мая – 1 июня 2024 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании ученого совета ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 18 июня 2024 года (протокол № 5).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в разработке концепции и дизайна исследования, в изучении литературы по теме диссертации, отборе пациентов согласно критериям включения, наблюдении пациентов, формировании базы данных, статистической обработке результатов, их анализу и последующей интерпретации. Автором проведено написание диссертационной работы, подготовлены и опубликованы печатные материалы в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых медицинских журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 2 тезиса на конференциях.

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 106 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включившего в себя 160 источников. Материал иллюстрирован 15 таблицами и 11 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Легочная артериальная гипертензия: определение, классификация, основы патофизиологии

ЛАГ – редкое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся повышением давления в легочной артерии (ДЛА) и ЛСС, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1, 2, 19, 20]. ЛАГ гемодинамически определяется как одна из форм прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) (Таблица 1), которая развивается при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, такой как ХТЭЛГ, ЛГ, связанной с заболеваниями легких и других редких болезней (5 группа) [1, 2, 19].

Таблица 1 – Гемодинамическая классификация легочной гипертензии [1, 2, 19]

Определение	Характеристики
ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 (>20) мм рт. ст
Прекапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 (>20) мм рт. ст ДЗЛА ≤ 15 мм (≤ 15) рт.ст. ЛСС ≥ 3 (>2) ед. Вуда
Изолированная посткапиллярная	Среднее ДЛА ≥ 25 (>20) мм рт. ст ДЗЛА >15 (>15) мм рт.ст. ЛСС <3 (≤ 2) ед. Вуда
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 (>20) мм рт. ст ДЗЛА >15 (>15) мм рт.ст. ЛСС >3 (>2) ед. Вуда

ДЛА – давление в легочной артерии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление. В скобках указаны значения из Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии от 2022 г. [1].

Несмотря на то, что повышение ДЛА является краеугольным камнем в патогенезе ЛАГ, ЛАГ является клинически неоднородной группой заболеваний (Таблица 2). Клинически ЛАГ классифицируется как идиопатическая, наследуемая, ассоциированная с приемом лекарств и токсинов, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, ВПС, портальной гипертензией, шистосомозом, ЛАГ с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз), персистирующая ЛГ новорожденных (Таблица 2) [1].

Таблица 2 – Клиническая классификация ЛАГ согласно Европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ от 2022 г. [1]

1 группа:

Легочная артериальная гипертензия

1.1. Идиопатическая*

1.2. Наследуемая*

1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов*

1.4. Ассоциированная с:

1.4.1. системным заболеванием соединительной ткани

1.4.2. ВИЧ-инфекцией

1.4.3. Портальной гипертензией

1.4.4. Врожденным пороком сердца

1.4.5. Шистосомозом

1.5. ЛАГ с признаками веноокклюзионной болезни легких / легочного капиллярного гемангиоматоза

1.6 Персистирующая лёгочная гипертензия новорожденных

* *Могут иметь положительной или отрицательный тест на вазореактивность*

Главной целью клинической классификации ЛАГ является категоризация клинических состояний, связанных с ЛГ, на основе сходства патофизиологических механизмов, клинической картины, гемодинамических характеристик и подходов к лечению. Хотя гемодинамика представляет собой центральный элемент в

диагностике ЛАГ, окончательный диагноз и классификация должны отражать весь клинический контекст и учитывать результаты всех исследований [1]. Помимо этого, для оценки функционального статуса пациентов используется классификация ВОЗ по ФК (Таблица 3) [19].

Таблица 3 – Функциональная классификация легочной гипертензии (ВОЗ) [19]

I ФК	Нет ограничений обычной физической нагрузки, она не вызывает повышенной одышки, усталости, болей в груди или предсинкопальных состояний.
II ФК	Легкое ограничение физической нагрузки. Дискомфорт в покое отсутствует, но обычная физическая нагрузка вызывает повышенную одышку, слабость, боль в грудной клетке или пресинкопальные состояния.
III ФК	Значительное ограничение физической нагрузки. В состоянии покоя дискомфорта нет, но физическая нагрузка меньше обычной вызывает повышенную одышку, усталость, боль в груди или пресинкопальные состояния.
IV ФК	Одышка и/или усталость в состоянии покоя, усиливающиеся практически при минимальной физической нагрузке. Могут быть признаки правожелудочковой недостаточности.

ФК – функциональный класс

При ЛАГ патологическое ремоделирование сосудов нарушает микро- и макроструктуру сосудистой сети легочной артерии (ЛА), нарушая кровоток во всем сердечно-легочном кровообращении. Считается, что первичный патологический процесс возникает в мелких дистальных артериолах, в которых неконтролируемая пролиферация сосудистых клеток ЛА (гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов, миофибробластов и перицитов) приводит к сужению и даже окклюзии просвета сосудов. Это, в свою очередь, увеличивает сопротивление легочных сосудов и ДЛА, что приводит к перегрузке правого желудочка (ПЖ) сердца и, в конечном итоге, к сердечной недостаточности [21]. Однако, ремоделирование легочных сосудов при ЛАГ характеризуется не только избыточной пролиферацией и накоплением различных сосудистых клеток в стенке

ЛА, но и периваскулярной инфильтрацией воспалительными клетками (В- и Т-лимфоцитами, тучными клетками, дендритными клетками, макрофагами и т. д.) [20]. Кроме этого, возникает дисбаланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации [22].

1.2 Клиническая и гемодинамическая оценка легочной артериальной гипертензии

Диагностика ЛАГ является трудным процессом. Симптомы ЛАГ не патогномичны, часто встречаются при патологии легких и других сердечно-сосудистых заболеваний, в основном связаны с дисфункцией ПЖ и на ранних стадиях заболевания обычно возникают при физической нагрузке [23]. К ним относятся постепенно прогрессирующая одышка и снижение толерантности к физической нагрузке, повышенная утомляемость, слабость, боли в грудной клетке и обмороки. Реже пациенты могут предъявлять жалобы на сухой кашель, тошноту и рвоту, вызванные физической нагрузкой. Симптомы в покое возникают на поздних стадиях заболевания. По мере прогрессирования правожелудочковой недостаточности могут появляться отеки ног и асцит. У некоторых пациентов клиническая картина может быть связана с механическими осложнениями ЛГ и аномальным распределением кровотока в легочном сосудистом русле. К ним относят кровохарканье, связанное с разрывом гипертрофированных бронхиальных артерий, а также симптомы, связанные с дилатацией ЛА, такие как охриплость голоса (сдавление левого возвратного гортанного нерва), хрипы (сдавлением дыхательных путей) и стенокардия (сдавлением левой коронарной артерии). Значительное расширение ЛА может привести к ее разрыву или расслоению, сопровождающееся признаками тампонады сердца [1, 23-27].

При физикальном осмотре больных ЛАГ часто выявляется акроцианоз, выраженный в разной степени, при развитии правожелудочковой сердечной недостаточности – набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации сердца выслушивается акцент II тона над ЛА, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема-Стилла – диастолический шум недостаточности клапана ЛА [1, 23-27].

Несмотря на то, что катетеризация правых отделов сердца (КПОС) служит золотым стандартом диагностики ЛАГ [28, 29], трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) относится к одним из важнейших методов диагностики ввиду его неинвазивного характера и доступности [30], при этом многие эхокардиографические параметры тесно связаны с легочной гемодинамикой [31]. Например, скорость струи трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с по данным трансторакальной ЭхоКГ является признаком ЛГ и соответствует систолическому давлению ЛА (СДЛА) ≥ 35 мм рт. ст. Зачастую у пациента впервые начинают подозревать наличие ЛГ, основываясь именно на данные трансторакальной ЭхоКГ [32]. Кроме этого, для диагностики ЛАГ используются и другие методы диагностики: анализы крови, электрокардиография, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких и др. [1].

Ввиду того факта, что симптомы ЛАГ носят неспецифический характер и часто совпадают с симптомами других заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких или заболевания левых отделов сердца, постановка диагноза ЛАГ затруднена [1, 33, 34]. По данным Е. А. Резухиной и соавт. 8,8% пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани при поступлении в экспертный центр имели некорректный диагноз «ишемическая болезнь сердца» [35]. В австралийском исследовании DELAY пациенты в среднем имели два «альтернативных» диагноза перед тем, как им была проведена КПОС, подтвердившая диагноз ЛАГ, а 33% пациентов получали лечение от бронхиальной астмы перед тем, как были направлены в референтный центр [36]. По данным регистра REVEAL хронические заболевания легких, синдром ночного апноэ также были ассоциированы с 2-летней задержкой в постановке диагноза [37].

Вышеуказанные причины также приводят к тому, что требуется большое количество консультаций врача перед тем, как пациенту был поставлен диагноз ЛАГ: в Австралии пациенты посещали врача общей практики в среднем $5,3 \pm 3,8$ раза и $3,0 \pm 2,1$ врачей-специалистов перед тем, как быть направленными в

референтный центр [36], в Германии 54% пациентов консультировались с 3 и более врачами [38], в Великобритании более 40% пациентов с ЛАГ посетили 4 и более врачей [39] перед тем, как им был поставлен диагноз ЛАГ.

Таким образом, ЛАГ – это группа неоднородных заболеваний, характеризующихся схожим патогенезом, однако не имеющая патогномоничных симптомов, в результате чего диагностика ЛАГ затруднена. Это в свою очередь приводит к временной задержке в постановке диагноза и назначения специфического лечения, а также к увеличению бремени заболевания.

1.3 Эпидемиологические и демографические характеристики легочной артериальной гипертензии

Для получения полных эпидемиологических данных на местном, региональном, национальном и международном уровнях были созданы многочисленные регистры ЛАГ. Такие регистры служат важным источником данных для характеристики различных подтипов заболевания, оценки его бремени и исходов, выявления факторов риска, выработки и проверки гипотез, а также оценки качества и соблюдения методических рекомендаций [40].

Многоцентровые проспективные регистры ЛАГ были проведены в различных странах мира и охватывают период с 1981 по 2020 гг. с перерывом с 1989 по 2000 гг. С 1981 по 1986 г. в США при поддержке Национальных институтов здравоохранения (НИН) был организован первый регистр, который должен был помочь изучить клинические характеристики и естественное течение заболевания у пациентов с первичной ЛГ, которая соответствует идиопатической ЛАГ в современной классификации. В регистр НИН было включено 187 пациентов, которые оставались под наблюдением до 1988 г. [41]. Главная особенность данного регистра заключается в том, что он был выполнен в то время, когда терапия, влияющая на прогноз ЛАГ, была еще недоступна в клинической практике, что делает его отправной точкой для сравнения с регистрами, проведенными в современную эру (начиная с 2001 года, то есть с момента, когда стали постепенно появляться ЛАГ-специфические ЛС для перорального применения). Средний возраст пациентов был 36 ± 14 лет, отмечалось преобладание женского пола (63%).

Выживаемость пациентов в регистре NIN была низкой: 1-летняя выживаемость была 68% (95% ДИ, 61%–75%); 3-летняя выживаемость 48% (95% ДИ: 41%–55%), 5-летняя – 34% (95% ДИ: 24%–44%) [42].

Начиная с 2001 года было инициировано множество проспективных регистров в различных странах мира (Таблица 4). В этих регистрах наблюдается существенное увеличение среднего возраста пациентов (максимальный средний возраст среди анализируемых регистров – $64,6 \pm 15,8$ лет в регистре COMPERA [43] и медиана 67 лет (межквартильный размах 22 года) в Шведском регистре [44]). Кроме этого, в современных регистрах отмечается значительное увеличение выживаемости пациентов с ЛАГ по сравнению с регистром NIN: 1-летняя выживаемость варьирует от 85% до 98,9%, 3-летняя выживаемость – от 67% до 94,1%, 5-летняя выживаемость – от 57 до 86% (Таблица 4). Данные о 7-летней выживаемости представлены только по результатам регистра REVEAL, которая составляет 49% ($\pm 1\%$) [45]. Несмотря на существенное увеличение выживаемости по сравнению с регистром NIN, нет четкой закономерности в увеличении выживаемости со временем, так как в более ранних регистрах выживаемость могла быть больше, по сравнению с более поздними регистрами и наоборот (Таблица 4), что позволяет предположить, что появление новой ЛАГ-специфической терапии и подходов к лечению не увеличивает выживаемость пациентов с ЛАГ. Например, в регистре COMPERA, во время которого был доступен полный спектр ЛАГ-специфической терапии, не отмечается увеличение как 1-летней, так и 3-летней выживаемости при сравнении периодов с 2010-2014 и 2015-2019 гг, несмотря на увеличение использования комбинированной терапии [44]. В регистре PHSANZ также не отмечалось положительное влияние комбинированной терапии на выживаемость пациентов [46]. Таким образом, можно сделать предположение о том, что ЛАГ-специфическая терапия существо улучшает выживаемость пациентов с ЛАГ по сравнению с отсутствием специфического лечения, однако появление новых ЛС и использование комбинированной терапии не привело к существенному улучшению выживаемости пациентов ЛАГ.

Таблица 4 – Демографические характеристики легочной артериальной гипертензии по данным различных многоцентровых проспективных регистров

Регистр, страна	Количество и характеристика пациентов с ЛАГ, период наблюдения	Доступная ЛАГ-специфическая терапия	Структура диагноза ЛАГ на момент включения в регистр	1-летняя выживаемость / смертность	3-летняя выживаемость / смертность	5-летняя выживаемость / смертность
Регистр НИН, США [41, 42]	187 пациента. Средний возраст 36±14 лет. Жен. пол: 63%. Период включения: 1981-1985 гг. Период наблюдения: с момента включения в регистр до 1988 г.	Нет	Первичная легочная гипертензия (соответствует идиопатической ЛАГ в современной классификации) – 89%; наследуемая (6%); индуцированная приемом лекарств/токсинов (5%).	<u>Выживаемость:</u> 68% (95% ДИ, 61%–75%)	<u>Выживаемость:</u> 48% (95% ДИ: 41%–55%)	<u>Выживаемость:</u> 34% (95% ДИ: 24%–44%)
Французский регистр [47, 48]	674 пациента (121 – с впервые диагностированной ЛАГ, 553 – с ранее установленным диагнозом ЛАГ). Средний возраст 50±15 лет. Жен. пол: 65,3%. Период включения 2002-2003 гг. Период наблюдения: до 2006 г.	Эпопростенол (одобрен во Франции с марта 1998 г.), бозентан (одобрен во Франции с мая 2002 г.), илопрост (одобрен во Франции с сентября 2003 г.), силденафил (одобрен во Франции с октября 2005 г.).	Идиопатическая (39,2%); наследуемая (3,9%); индуцированная приемом лекарств/токсинов (9,5%); ассоциированная с СЗСТ (15,3%); портолегочная гипертензия (10,4%); ассоциированная с ВПС (11,3%); ассоциированная с ВИЧ (6,2%).	<u>Выживаемость:</u> 87% (95% ДИ: 84%–90%)	<u>Выживаемость:</u> 67% (95% ДИ: 63%–71%)	Данные не представлены.

Продолжение таблицы 4

Регистр, страна	Количество и характеристика пациентов с ЛАГ, период наблюдения	Доступная ЛАГ-специфическая терапия	Структура диагноза ЛАГ на момент включения в регистр	1-летняя выживаемость / смертность	3-летняя выживаемость / смертность	5-летняя выживаемость / смертность
Соединенное Королевство и Ирландия [49]	482 пациента с впервые диагностированной ЛАГ, проспективно с 2001 по 2009 гг. Средний возраст 50,1 ± 17,1 лет. Жен. пол: 69,9%.	Антагонисты ЭТ рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5, аналоги простациклина. Стартовая комбинированная терапия у ~ 2,1%.	Идиопатическая (93%); наследуемая (5%); индуцированная приемом лекарств/токсинов (2%).	<u>Выживаемость:</u> 92,7%	<u>Выживаемость:</u> 73,3%	<u>Выживаемость:</u> 61,1%
REVEAL, США [45]	2635 пациента с впервые диагностированной ЛАГ, так и с ранее установленным диагнозом, но не раньше ноября 2001 г. Средний возраст 50 ± 17 лет. Жен. пол: 77,5%. Период включения 2006-2009 гг.	Антагонисты ЭТ рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5, аналоги простациклина.	Идиопатическая (45,6%); наследуемая (2,5%); индуцированная приемом лекарств/токсинов (4,7%); ассоциированная с СЗСТ (28,3%); портолегочная гипертензия (6%); ассоциированная с ВПС (9,5%); ассоциированная с ВИЧ (1,9%); другие (1,4%).	<u>Выживаемость:</u> 85% (±1%)	<u>Выживаемость:</u> 68% (±1%)	<u>Выживаемость:</u> 57% (±1%)

Продолжение таблицы 4

Регистр, страна	Количество и характеристика пациентов с ЛАГ, период наблюдения	Доступная ЛАГ-специфическая терапия	Структура диагноза ЛАГ на момент включения в регистр	1-летняя выживаемость / смертность	3-летняя выживаемость / смертность	5-летняя выживаемость / смертность
РЕНАР, Испания [50]	866 пациента (большинство с ранее диагностированной ЛАГ. Средний возраст 45±17% лет. Жен. пол: 71%. Период включения 2007-2008 гг. Для пациентов с ранее установленным диагнозом, ЛАГ должна была верифицирована с 1998 до 2006 гг.	Данные не представлены.	Идиопатическая (36,3%); индуцированная приемом лекарств/токсинов (3,8%); ассоциированная с СЗСТ (18,1%); портолегочная гипертензия (7,0%); ассоциированная с ВПС (19,3%); ассоциированная с ВИЧ (6,2%); легочная вено-окклюзионная болезнь (1,7%).	<u>Выживаемость:</u> 87%	<u>Выживаемость:</u> 75%	<u>Выживаемость:</u> 65%
COMPERA, Европейские страны [43]	2531 пациента с вновь диагностированными диагнозом ЛАГ, проспективно 2007 – 2019 гг. Средний возраст 64,6 ±15,8 лет. Жен. пол: 63,6%.	Антагонисты ЭТ рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5, аналоги простаглицлина. Стартовая комбинированная терапия у 19,6%.	Идиопатическая/ индуцированная приемом лекарств/токсинов/ наследуемая (67,1%); ассоциированная с СЗСТ (21,2%); ассоциированная с ВПС (5,1%); ассоциированная с ВИЧ (0,9%); портолегочная гипертензия (5,7%).	<u>Выживаемость:</u> 2010-2014 гг.: 89,0% (95% ДИ: 87,2%–90,9%) 2015-2019 гг.: 90,8% (95% ДИ: 89,3%–92,4%)	<u>Выживаемость:</u> 2010-2014 гг.: 67,8% (95% ДИ: 65,0%–70,8%) 2015-2019 гг.: 70,5% (95% ДИ: 67,8%–73,4%)	Данные не представлены.

Продолжение таблицы 4

Регистр, страна	Количество и характеристика пациентов с ЛАГ, период наблюдения	Доступная ЛАГ-специфическая терапия	Структура диагноза ЛАГ на момент включения в регистр	1-летняя выживаемость / смертность	3-летняя выживаемость / смертность	5-летняя выживаемость / смертность
PHSANZ, Австралия и Новая Зеландия [51]	220 пациента с впервые диагностированной ЛАГ, проспективно с 2012 по 2016 гг. Средний возраст 57,2±18,7 лет. Жен. пол: 68,75%.	Антагонисты ЭТ рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5, аналоги простациклина. Стартовая комбинированная терапия в 25% случаев.	В данный анализ включались пациенты только с идиопатической/ индуцированная приемом лекарств/токсинов/ наследуемая.	<u>Выживаемость:</u> 95,6% (95% ДИ: 92,8%–98,5%)	<u>Выживаемость:</u> 77,0% (95% ДИ: 70,3%–84,3%)	Данные не представлены.
Шведский регистр [44]	457 пациента с впервые диагностированной ЛАГ, проспективно с 2008 по 2014 гг. Медиана возраста 67 (Межквартильный размах 22 года). Жен. пол: 64%.	Антагонисты ЭТ рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5, аналоги простациклина. Стартовая комбинированная терапия у ~ 15%.	Идиопатическая/ наследуемая (49,6%); ассоциированная с СЗСТ (30,6%); ассоциированная с ВПС (13,4%); другие (6,4%).	<u>Выживаемость:</u> 93%	<u>Выживаемость:</u> 80%	<u>Выживаемость:</u> 74%
Российский регистр [6]	470 пациента с верифицированной ЛАГ, проспективно с 2012 до 2017 гг. Средний возраст 42,7±15,3 лет. Жен. пол: 84%.	Антагонисты ЭТ рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5, аналоги простациклина, стимулятор рГЦ. Комбинированная терапия у 37,9%.	Идиопатическая (41,5%); наследуемая (0,4%); ассоциированная с СЗСТ (19,5%); ассоциированная с ВПС (36%); портолегочная гипертензия (1,9%); Ассоциированная с ВИЧ (0,4%).	<u>Выживаемость:</u> 98,9%	<u>Выживаемость:</u> 94,1%	<u>Выживаемость:</u> 86,0%

Продолжение таблицы 4

Регистр, страна	Количество и характеристика пациентов с ЛАГ, период наблюдения	Доступная ЛАГ-специфическая терапия	Структура диагноза ЛАГ на момент включения в регистр	1-летняя выживаемость / смертность	3-летняя выживаемость / смертность	5-летняя выживаемость / смертность
PHAR, США [52]	935 пациента (483 пациента с вновь диагностированной ЛАГ, 452 – с ранее поставленным диагнозом ЛАГ). Включение пациентов с 2015 по 2020 гг. Вновь диагностированные пациенты определялись как пациенты, которым был поставлен диагноз ЛАГ и не назначено специфическое лечение до включения в регистр. Медиана возраста 56 (МКД: 44–68) лет. Жен. пол: 76%.	Антагонисты ЭТ рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5, аналоги простаглицлина. Комбинированная терапия в 56% случаев на момент включения в регистр.	Идиопатическая (41%); наследуемая (2,7%); индуцированная приемом лекарств/токсинов (11%); ассоциированная с СЗСТ (32%); портолегочная гипертензия (6,7%); ассоциированная с ВПС (4,7%); ассоциированная с ВИЧ (1,6%); легочная вено-окклюзионная болезнь (0,5%).	<u>Смертность:</u> Общая группа: 8% (95% ДИ: 6%–10%) <u>Пациенты с ранее установленным диагнозом:</u> 6% (95% ДИ: 4%–9%) <u>Вновь диагностированная ЛАГ:</u> 9% (95% ДИ: 7%–13%)	<u>Смертность:</u> Общая группа: 21% (95% ДИ: 17%–25%) <u>Пациенты с ранее установленным диагнозом:</u> 23% (95% ДИ: 17%–30%) <u>Вновь диагностированная ЛАГ:</u> 19% (95% ДИ: 15%–25%)	Данные не представлены.

Сокращение: БКК – блокаторы кальциевых каналов; ВПС – врожденный порок сердца; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ДИ – доверительный интервал; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; МКД – межквартильный диапазон; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5 типа, рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ЭТ – эндотелин

ЛАГ является редким заболеванием, ее истинная распространенность в общей популяции неизвестна. Например, распространенность и заболеваемость на основе данных Французского регистра оценивалась как 15,0 и 2,4 случая на 1 млн населения [47]. В регистре REVEAL эти показатели составили 2,0 и 10,6 на 1 млн населения, соответственно [53]. Согласно опубликованному в 2021 г. систематическому обзору, заболеваемость ЛАГ варьирует от 1,5 до 32 случаев на 1 млн населения, а распространенность составляет от 12,4 до 268 [3]. Идиопатическая и ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани – наиболее часто встречаемые формы ЛАГ по данным проспективных регистров (Таблица 4), при этом некоторые ассоциированные формы могут встречаться крайне редко [54].

Ввиду того, что ЛАГ затрагивает по большей части пациентов молодого и среднего возраста изучение трудоспособности служит актуальной задачей для специалистов, занимающихся изучением ЛАГ. Нетрудоспособность и снижение производительности труда пациентов являются существенной экономической и социальной проблемой как самого пациента, так и общества в целом [55]. Влияние болезни на трудоспособность может проявляться в виде абсентеизма (отсутствие на рабочем месте), презентеизма (присутствие на рабочем месте, но со сниженной производительностью труда), вынужденное увольнение или уменьшение степени занятости работника, например, переход с полного рабочего дня на частичную занятость [56].

Все эти варианты снижения трудоспособности могут встречаться у пациентов с ЛАГ. По данным опроса I. Armstrong и соавт., в Великобритании 28% исходно работающих пациентов с ЛАГ были вынуждены бросить работу, 23% находились на длительном больничном листе и еще 22% пациентов были вынуждены уменьшать количество часов работы; при этом даже среди тех, кто продолжил работать, отмечалось снижение доходов в среднем на треть [57]. В похожем исследовании в Германии если на момент постановки диагноза ЛАГ работали 48% (34% полный рабочий день, 14% неполный рабочий день) пациентов, то на момент проведения опроса (медиана (МКД) времени от постановки диагноза до проведения опроса была 6 (2–11) лет) работали только 29% пациентов, при этом

отмечалось также снижение производительности труда. Пациенты с ЛАГ также имели значительно более высокий уровень выхода на пенсию по причине инвалидности, чем в общем в популяции [58]. В США, по данным S. A. Helgeson et al, 53,0% (95% ДИ: 41,2–64,6%) пациентов, трудоустроенных на момент верификации диагноза ЛАГ не работали на момент исследования, при этом 35,5% (95% ДИ: 21,1–53,1%) работали сокращенное количество часов в неделю. Около трети работающих пациентов, пропустили более 10 дней работы в предыдущем году из-за своего заболевания [59].

1.4 Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии

Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ целью лечения ЛАГ является достижение статуса низкого риска прогрессирования и смерти в течение 1-го года (<5%) [1]. Для лечения ЛАГ в настоящее время используется множество различных ЛС в качестве поддерживающей и специфической терапии (Таблица 5). Доступные методы лечения улучшают физическую активность и замедляют прогрессирование заболевания, но они действуют в первую очередь как вазодилататоры и оказывают ограниченное воздействие на биологическую причину заболевания — неконтролируемую пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [20, 22].

Для специфического лечения ЛАГ используются различные лекарственные средства, воздействующие на разные звенья патогенеза ЛАГ: сигнальный путь оксида азота (NO) – растворимая гуанилатциклаза (pГЦ) – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), эндотелиновый (ЭТ) путь и простаглицлиновый путь [1].

Длительное время специфического лечения ЛАГ не существовало. До появления в 1995 году эпопростенола – первого ЛАГ-специфического средства [60], для лечения ЛАГ могли использоваться блокаторы кальциевых каналов (БКК), которые эффективны только у пациентов с положительной острой вазореактивной пробой [61]. Однако, данная проба предсказывает благоприятный долгосрочный ответ на БКК только у пациентов с идиопатической ЛАГ, наследуемой ЛАГ или

ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств или токсинов, при этом распространённость положительной пробы на вазореактивность составляет около 10% [61-63].

Таблица 5 – Основные лекарственные средства, используемые для лечения легочной артериальной гипертензии в России [2]

Поддерживающая терапия	Специфическая терапия
<ul style="list-style-type: none"> ● Антикоагулянты и дезагреганты (варфарин, эноксапарин натрия, ацетилсалициловая кислота) ● Диуретики (фуросемид, торасемид, эплеренон, спиронолактон) ● Сердечные гликозиды и инотропные препараты (дигоксин) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Блокаторы кальциевых каналов (продолгованные формы нифедипина, амлодипин, дилтиазем) ● Аналоги простациклина (илопрост ингаляционный) ● Антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, амбризентан, мацитентан) ● Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил) ● Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) ● Агонисты простацikliниновых рецепторов (селексипаг)

Первым ЛАГ-специфическим ЛС был эпопростенол, который представляет собой синтетический аналог простациклина. Это химически нестабильное соединение, период полувыведения которого составляет 3-5 мин, из-за чего препарат вводится путем непрерывной внутривенной инфузии через постоянный центральный венозный катетер [64]. Эпопростенол – мощный вазодилататор короткого действия и ингибитор агрегации тромбоцитов. Он значительно улучшает переносимость физической нагрузки и гемодинамический статус пациентов с ЛАГ [65-67]. До настоящего времени это единственное ЛАГ-специфическое ЛС, для

которого показано влияние на выживаемость пациентов с ЛАГ в рамках РКИ [66]. Эпопростенол в настоящее время не зарегистрирован в России.

В 2002 году в США для подкожного введения был одобрен более стабильный аналог простациклина – трепростинил [68]. Помимо этого, в настоящее время трепростинил доступен в виде постоянной внутривенной инфузии, а также для ингаляционного и перорального применения [69]. Трепростенил для подкожного введения улучшал толерантность к физической нагрузке, параметры гемодинамики и симптомы ЛАГ по сравнению с плацебо [70]. Добавление ингаляционного трепростенила к терапии силденафилом или бозентаном улучшало дистанцию в Т6МХ, NT-proBNP и качество жизни пациентов с ЛАГ [71]. Трепростенил для перорального применения оказался не эффективным по влиянию на дистанцию в Т6МХ у пациентов, ранее принимавших ЛАГ-специфическую терапию (бозентан и/или силденафил) [72, 73], но был эффективен по этому показателю у нативных пациентов [74]. По данным РКИ с участием 690 пациентов с ЛАГ добавление трепростенила к пероральной монотерапии антагонистом ЭТ рецепторов или ингибитором фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) снижало риск наступления первичной конечной точки (время до события, связанного с ухудшением течения ЛАГ) [75]. Следует отметить, что ни одна форма трепростенила в настоящее время не зарегистрирована в России.

Первым пероральным аналогом простациклина, зарегистрированным для лечения ЛАГ, был берапрост, который используется только в некоторых странах Азии [76]. В 1999 г. берапрост был одобрен для лечения ЛАГ в Японии [76], и в настоящее время также разрешен по этому показанию в Южной Корее [77]. Берапрост улучшал переносимость физической нагрузки и симптомы ЛАГ по сравнению с плацебо [78], а также улучшал конечные точки прогрессирования заболевания, однако этот эффект наблюдался только в течение первых месяцев лечения и пропадал со временем [79].

В 2003 году в Европе впервые был зарегистрирован илопрост – еще один аналог простациклина для ингаляционного применения [80]. Этот препарат оценивался в одном РКИ, в котором от шести до девяти ингаляций илопроста

сравнивали с плацебо у ранее не получавших лечения пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ [81]. Было показано увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение симптомов, а также снижение ЛСС в группе илопроста по сравнению с группой плацебо [81].

В 2001 году в США был зарегистрирован первый антагонист ЭТ рецепторов – бозентан, который является двойным антагонистом ЭТ_А и ЭТ_В рецепторов [82]. Эффективность бозентана в отношении переносимости физической нагрузки, симптомах, гемодинамику, а также времени до клинического ухудшения была продемонстрирована в 3 плацебоконтролируемых РКИ [83-85]. В 2007 году стал доступен амбризентан, который является селективным антагонистом ЭТ_А рецепторов [86]. Амбризентан также эффективен в отношении симптомов ЛАГ, толерантности к физической нагрузке и времени до клинического ухудшения [87]. Мацитентан, еще один двойной антагонист ЭТ рецепторов, был одобрен в США в 2013 году [88]. Мацитентан в исследовании SERAPHIN улучшал переносимость физической нагрузки и уменьшал частоту первичной комбинированной конечной точки клинического ухудшения по сравнению с плацебо [89]. Кроме этого, ранее был одобрен ситаксентан, который был запрещен после сообщений о развитии фульминантного гепатита у пациентов, принимавших этот препарат [90].

Среди ингибиторов ФДЭ-5 для лечения ЛАГ доступно два ЛС – силденафил и тадалафил, одобренные для лечения ЛАГ в 2005 и 2009 году, соответственно [91, 92]. Эффективность различных доз силденафила по сравнению с плацебо была показана в РКИ SUPER, в которое было включено 278 пациентов с идиопатической ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани или ВПС. В группе силденафила отмечалось увеличение дистанции в Т6МХ, улучшение ФК (ВОЗ) и снижения среднего ДЛА [93]. Тадалафил в исследовании PHIRST приводил к улучшению переносимости физической нагрузки и качества жизни пациентов, а также снижению частоты клинического ухудшения по сравнению с плацебо [94].

В то время как ингибиторы ФДЭ-5 замедляют деградацию цГМФ, тем самым вызывая вазодилатацию, стимуляторы рГЦ усиливают выработку цГМФ

путем прямого воздействия на фермент как в присутствии, так и в отсутствие эндогенного NO. В настоящее время к данному классу препаратов относится только риоцигуат, одобренный для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ в 2013 году [95]. В РКИ PATENT-1 с участием 443 пациентов с ЛАГ (44% и 6% на фоне терапии антагонистами ЭТ рецепторов или аналогами простациклина соответственно) риоцигуат в дозе до 2,5 мг три раза в день показал большую эффективность в отношении толерантности к физической нагрузке, гемодинамики, ФК (ВОЗ) и времени до клинического ухудшения по сравнению с плацебо [96].

В 2015 году был одобрен селексипаг – первый селективный антагонист простациклиновых рецепторов, химически отличающийся от простациклина [97]. В пилотном РКИ у пациентов с ЛАГ (получавших терапию антагонистом ЭТ рецепторов и/или ингибиторов ФДЭ-5) прием селексипага в течение 17 недель сопровождался снижением ЛСС [98]. В РКИ 3 фазы с участием 1156 пациентов было показано, что селексипаг в монотерапии или в сочетании с антагонистом ЭТ рецепторов и/или ингибиторов ФДЭ-5 снижает относительный риск комбинированной конечной точки (госпитализаций и смертности) на 40% [99].

В таблице 6 представлены используемые в настоящее время в различных странах ЛАГ-специфические ЛС и год их первого одобрения регулятором для лечения ЛАГ [100].

Таблица 6 – Историческое появление ЛАГ-специфической терапии [100]

Лекарственное средство	Группа	Год первого одобрения регулятором для лечения ЛАГ	Год одобрения в России
Эпопростенол	Аналог простациклина	1995	Не зарегистрирован
Берапрост	Аналог простациклина	1999	Не зарегистрирован

Продолжение таблицы 6

Лекарственное средство	Группа	Год первого одобрения регулятором для лечения ЛАГ	Год одобрения в России
Бозентан	Антагонист эндотелиновых рецепторов	2001	2006
Трепростинил	Аналог простациклина	2002	Не зарегистрирован
Илопрост	Аналог простациклина	2003	2010
Силденафил	Ингибитор фосфодиэстеразы-5	2005	2011
Амбризентан	Антагонист эндотелиновых рецепторов	2007	2012
Тадалафил	Ингибитор фосфодиэстеразы-5	2009	2023
Мацитентан	Антагонист эндотелиновых рецепторов	2013	2015
Риоцигуат	Стимулятор растворимой гуанилатциклазы	2013	2014
Селексипаг	Непростацikliновый селективный антагонист простацikliновых рецепторов	2015	2019

Первоначально пациентам с ЛАГ рекомендовалось постепенное усиленные ЛАГ-специфической терапии. Однако в 2015 году было опубликовано

исследование AMBITION, в котором было продемонстрировано превосходство стартовой комбинированной терапии амбризентаном и тадалафилом над терапией этими ЛС по отдельности [101, 102]. В исследовании TRITON изучалась тройная стартовая терапия мацитентаном, тадалафилом и селексипагом по сравнению с двойной стартовой терапией мацитентаном и тадалафилом. В исследовании не было показано преимуществ тройной стартовой терапии над двойной, но подтвердило существенные улучшения гемодинамики и толерантности к физической нагрузке у пациентов, принимавших стартовую комбинированную терапию антагонистом ЭТ рецептора и ингибитора ФДЭ-5 по сравнению с исходным [103]. Результаты этих исследований получили свое отражение в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2022 года, согласно которым у пациентов с низким или умеренным риском рекомендуется использовать стартовую комбинированную терапию антагонистом ЭТ рецептора и ингибитором ФДЭ-5 [1].

1.5 Значение исследований стоимости заболевания для оценки социально-экономического бремени легочной артериальной гипертензии

В настоящее время во многих странах мира возникло понимание, что для обеспечения максимально эффективной помощи требуется планирование объемов финансирования и рациональное использование средств [104], так как важной государственной проблемой является обеспечение доступности медицинской помощи при постоянно растущей стоимости лекарственных препаратов, медицинских изделий и технологий [12]. При этом не всегда увеличение затрат на здравоохранение способствует значительному улучшению качества медицинской помощи [13].

Оценка бремени болезни или анализ стоимости заболевания (cost of illness – COI) может служить инструментом для выделения приоритетных направлений в развитии и повышении качества оказания медицинской помощи. Исследования по оценке бремени болезни могут позволить проанализировать не только социальные последствия заболевания (заболеваемость и распространённость, уровень

инвалидности и т.д.), а также рассчитать экономические исходы (потери ВВП, затраты на медицинскую помощь, выплаты по инвалидности и проч.) [105].

Экономическое бремя болезни может оцениваться со стороны самого пациента, системы здравоохранения, государства или общества в целом. При оценке затрат в зависимости от позиции исследования учитывают прямые и непрямые затраты (Рисунок 1). Прямые затраты делятся на медицинские (затраты системы здравоохранения на оказание медицинской помощи: амбулаторное и стационарное лечение, лекарственную терапию, расходные материалы, реабилитацию и т.д.); немедицинские (затраты, возникшие вследствие заболевания, но не связанные с процессом оказания медицинской помощи, например, выплаты по причине временной нетрудоспособности, выплаты по инвалидности и пр.). Непрямые (косвенные) затраты — это стоимость ресурсов, которые могли быть, но не были созданы из-за болезни людей: потери общества, обусловленные снижением производительности труда вследствие временной и стойкой нетрудоспособности и преждевременной смерти. Существуют также неосязаемые затраты — это потери пациента в связи со страданиями, вызванными болезнью (например, боль или ограничение способности передвигаться в пространстве), которые очевидно имеют место, но плохо поддаются оценке в денежном выражении [106-109].

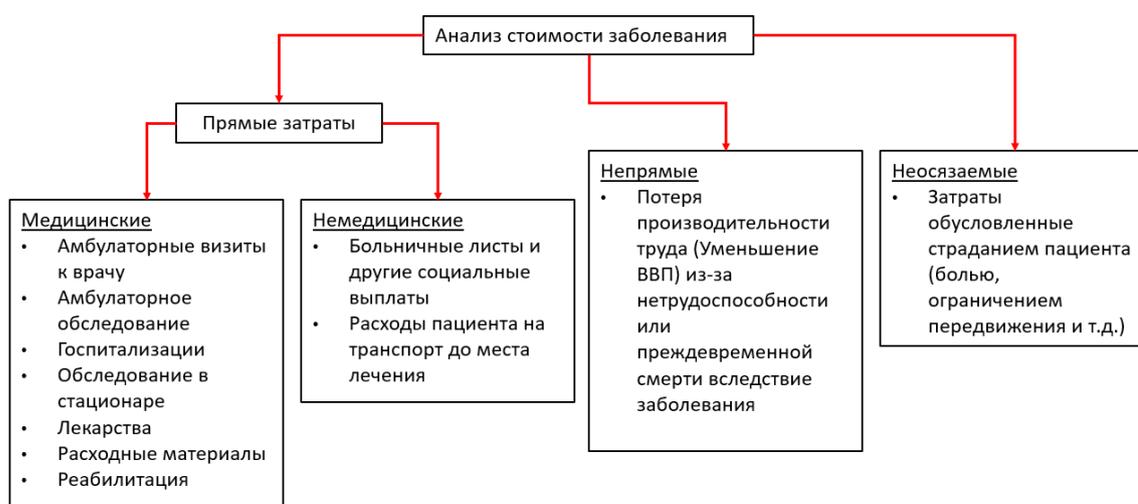


Рисунок 1 – Виды затрат, учитываемых при проведении анализа стоимости болезни

Для ЛАГ исследование по оценке социально-экономического бремени играет особую роль ввиду того, что больным требуется дорогостоящее

пожизненное лечение [105]. Например, в 2016 году в России на медикаментозное лечение амбризентаном и бозентаном 1 пациента с ЛАГ в течение 1 года независимо от ФК (ВОЗ) требовалось 1 585 649 руб. и 2 488 878 руб. соответственно [8]. В США годовые затраты на терапию варьируют от 25 000 до 250 000 долларов США (USD) (учтены оптовые цены по средней потребляемой дозе препарата), при этом использование комбинированной терапии увеличивает стоимость терапии. Например, затраты при назначении комбинации амбризентана и тадалафила составляют 125 802 (\$92 804 на амбризентан + \$32 998 на тадалафил), однако наличие “конкурирующего” препарата того же класса не сказывается на снижении затрат на терапию [110]. Исследования типа “затраты-эффективность” показали, что в Канаде в 2003 году годовые затраты на терапию силденафилом составляют 6000 канадских долларов, а терапия бозентаном и эпопростенолом в 5-7 раз и 2 раза дороже соответственно [111]. В Германии аналогичное исследование выявило, что средние годовые затраты на терапию силденафилом – 5000-10000 евро, бозентаном – 45000 евро, илопростом – 70000-180000 евро, эпопростенолом – 230000 евро [112]. Однако следует отметить, что данные исследования не отображают реальную клиническую практику, так как опирались на предполагаемую продолжительность лечения в рекомендуемых дозах и не учитывали пропуски приема препарата и нежелательные явления.

Кроме затрат на лекарственную терапию, не менее важными являются затраты на госпитализации. В США более половины пациентов с ЛАГ требовали, по крайней мере, одну госпитализацию за период наблюдения, 42% из которых были госпитализированы повторно в течение одного года после выписки. Многие из них требовали несколько госпитализаций за год. При этом затраты на госпитализации, а также их продолжительность была больше, чем у пациентов с другими основными диагнозами (61,922 USD против 42,455 USD, 14 против 10 дней госпитализации) [113].

Таким образом, учитывая дорогостоящее лечение, исследования по стоимости ЛАГ особенно важны, так как позволяют оценить социально-экономическое бремя заболевания.

1.6 Обзор основных исследований социально-экономического бремени легочной артериальной гипертензии

За последние 15 лет за рубежом было проведено несколько исследований, посвященных оценке стоимости ЛАГ, однако они имели ряд недостатков: большая часть из них представляла собой ретроспективный анализ административных баз данных и анализировались только прямые затраты, при этом исследования отличались по способу идентификации больных с ЛАГ, продолжительностью наблюдения, доступной на период исследования терапии и анализируем затратам. В России исследований стоимости ЛАГ ранее не было проведено.

Для ЛАГ характерны более высокие затраты по сравнению с общей популяцией. Средние общие прямые медицинские затраты в месяц на одного пациента с ЛАГ в 2,7-4 раза выше, чем в контрольной группе без ЛАГ, причем затраты до постановки диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии также выше в 2 раза [114, 115]. Это связано не только с самой ЛАГ, которая приводит к увеличению частоты госпитализаций и амбулаторных визитов, но и коморбидными состояниями – артериальной гипертензией, сахарным диабетом с хроническими осложнениями, хронической обструктивной болезнью легких и другими. Индекс коморбидности в группе ЛАГ был в 2-4 раза выше, чем в контрольной группе без ЛАГ [114, 116].

По данным систематического обзора, опубликованного в 2015 году, прямые затраты на лечение ЛАГ варьируют от 2476 до 11875 USD в расчете на одного пациента в месяц (per patient per month – PPPM) [117]. Такой широкий диапазон прямых затрат свидетельствует о существенных различиях в изучаемых когортах пациентов, дизайне самих исследований, а также о влиянии анализируемого периода (многие ЛАГ-специфические препараты появились позже) на полученные результаты этих исследований. Так при ретроспективном анализе базы данных в США за 2005-2008 г. было выявлено, что затраты, связанные с ЛАГ, составляли 5254 USD PPPM, из которых 3133 USD PPPM - медицинские затраты и 2121 USD PPPM – затраты на фармакотерапию. Анализ подгрупп показал, что несмотря на то, что суммарные прямые затраты в группе бозентана (6613 USD PPPM) больше, чем

в группе силденафила (4505 USD PPPM), прямые медицинские затраты были схожи в обеих группах, однако значительно отличались затраты на терапию (4314 USD PPPM для бозентана и 910 USD PPPM для силденафила). Другими словами, не всегда использование более дорого препарата приводит к уменьшению других медицинских затрат. Следует также отметить, что в годы исследования было доступно 3 пероральных ЛАГ-специфических препарата, однако, авторы сфокусировались только на бозентане и силденафиле [116]. По данным R. Sorher и соавт., которые использовали ту же базу данных за аналогичный период, затраты, связанные с ЛАГ, оценивались в 8207 USD PPPM, при этом затраты на ЛАГ составляли 71% всех прямых затрат у этих пациентов [118]. Авторы систематического обзора считают, что разница в полученных результатах связана с включением в анализ пациентов, получающих простаноиды в качестве начальной терапии [117].

В исследовании M. Sikirica и соавт., в котором ретроспективно анализировали американскую базу данных за 2004-2010 гг. и изучали пациентов в течение 180 дней до первого использования ЛАГ-специфической терапии (основной период) и в течение года после (период наблюдения), было выявлено, что в период наблюдения средние годовые суммарные прямые медицинские затраты на 16% ниже, чем в основной период (98 243 USD против 116 681 USD). Такой результат связан с тем, что несмотря на то, что затраты на терапию в период наблюдения в 6 раз выше (38 514 USD), до использования ЛАГ-специфической терапии пациенты чаще посещали врача и были чаще госпитализированы в стационар, при этом затраты на стационарное лечение в 3 раза больше (81 577 USD против 26 297 USD, $p < 0,001$), а затраты на амбулаторное лечение были не намного больше (20 786 USD против 18 098 USD, $p < 0,001$) [119]. Однако анализ данных за 2010-2014 показал, что средние медицинские затраты до и после начала использования ЛАГ-специфической терапии были примерно одинаковые (51 455 USD и 53 923 USD, соответственно), но происходило снижение нефармакологических затрат после инициации специфической терапии, что было связано со снижением частоты госпитализаций и расходов на стационарное

лечение [120]. С другой стороны, в работе S. Studer и соавт. прямые медицинские затраты увеличивались в 2 раза в период наблюдения при использовании комбинированной терапии, тогда как при использовании монотерапии они оставались примерно на том же уровне, при этом затраты на терапию были также в 2 раза выше в группе комбинированной ЛАГ-специфической терапии [121]. Однако, это, вероятно, связано не только со стоимостью самой ЛАГ-специфической терапии, так и тем фактом, что такая терапия показана более тяжелым больным. Отчасти это подтверждается тем, что существует зависимость прямых затрат на лечение ЛАГ от ФК (ВОЗ): пациенты в группе IV ФК (ВОЗ) имели затраты больше, чем пациенты с II и III ФК (ВОЗ) [38, 122]. Однако средняя стоимость назначенной терапии значимо не отличалась в этих группах, из чего можно сделать вывод, что увеличение затрат при увеличении ФК (ВОЗ) в данных когортах не связано с назначаемой ЛАГ-специфической терапией, а обусловлено именно тяжестью пациента, что увеличивает в свою очередь частоту госпитализаций и объем сопутствующей терапии [122]. Таким образом, раннее назначение ЛАГ-специфической терапии (пациентам с I-II ФК (ВОЗ), особенно в виде монотерапии, и предотвращение перехода в более высокий ФК позволит уменьшить частоту госпитализаций и снизить прямые медицинские затраты.

1.7 Заключение

ЛАГ – это группа неоднородных заболеваний, характеризующихся схожим патогенезом, однако не имеющая патогномичных симптомов, в результате чего диагностика ЛАГ затруднена. Это в свою очередь приводит к задержке в постановки диагноза, назначению специфического лечения и к увеличению времени заболевания.

Для получения полных эпидемиологических данных на местном, региональном, национальном и международном уровнях были созданы многочисленные регистры ЛАГ. Первый регистр ЛАГ (НИН), проведенный с 1981 по 1989 гг, когда ЛАГ-специфическая терапия еще не использовалась, показал низкую выживаемость пациентов, однако по данным современных регистров, отмечается существенное увеличение выживаемости пациентов.

Лечение и диагностика ЛАГ требует существенных финансовых затрат, что делает исследования по оценке социально-экономического бремени особенно важными. В ряде работ было показано снижение прямых медицинских затрат, несвязанных с терапией после верификации диагноза. Однако, эти работы носят ретроспективный характер и имеют ряд ограничений при этом существует дефицит данных по оценке социально-экономического бремени ЛАГ.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Клинический материал

На базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ было проведено продольное проспективное наблюдательное исследование с ретроспективной частью.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с впервые выявленной ЛАГ (группа I согласно клинической классификации ЛГ), установленной в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и полной гемодинамической оценкой с помощью КПОС. Однако ввиду небольшой распространенности данного заболевания для набора репрезентативной выборки в исследование также включены пациенты, у которых диагноз ЛАГ был верифицирован ранее, но не более, чем за 12 мес. до включения в исследование.

Критериями невключения были возраст моложе 18 лет; ЛГ другой установленной этиологии (группа II-V согласно клинической классификации ЛГ); невозможность проведения КПОС для верификации диагноза. Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2019 г. до сентября 2020 г.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол номер 248). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

2.2 Дизайн исследования

Точкой отсчета (0 мес, индекс) считалась госпитализация, в рамках которой подтвержден диагноз ЛАГ с помощью КПОС и назначена патогенетическая терапия. На основе опроса пациентов и данных медицинской документации заполнялась специально разработанная форма пациента, включенного непосредственно сразу после верификации диагноза ЛАГ. В эту форму вносились связанные с симптомами, характерными для ЛАГ, данные о госпитализациях, амбулаторных визитах, лабораторном и инструментальном обследовании, приеме

ЛС, нетрудоспособности и др. за 12 мес. до установления диагноза, а также информация о симптомах с момента их появления. Заполнение данной формы осуществлялось в течение нескольких дней после верификации диагноза с помощью КПОС. Если у пациента диагноз был верифицирован ранее, но не более 12 мес. до включения в исследование, то заполнялась форма пациента с ранее верифицированным диагнозом ЛАГ, в которую вносилась информация как до верификации диагноза, так и после нее до включения в исследование.

С целью сбора данных пациентов после включения в исследования каждые 3 мес. до достижения 12 мес. с момента верификации диагноза заполнялась форма наблюдения. В эту форму вносилась связанная с ЛАГ информация о симптомах, госпитализациях, амбулаторных визитах, лабораторном и инструментальном обследовании, приеме ЛС, нетрудоспособности и др. за прошедшие 3 мес. Таким образом, у всех пациентов данные до верификации диагноза собраны ретроспективно; после верификации диагноза у некоторых пациентов с момента верификации диагноза (индекс) до включения в исследование данные собраны ретроспективно частично или полностью, у остальных — проспективно, при этом общий период наблюдения каждого пациента составил 12 мес. до верификации диагноза и 12 мес. после нее (Рисунок 2).

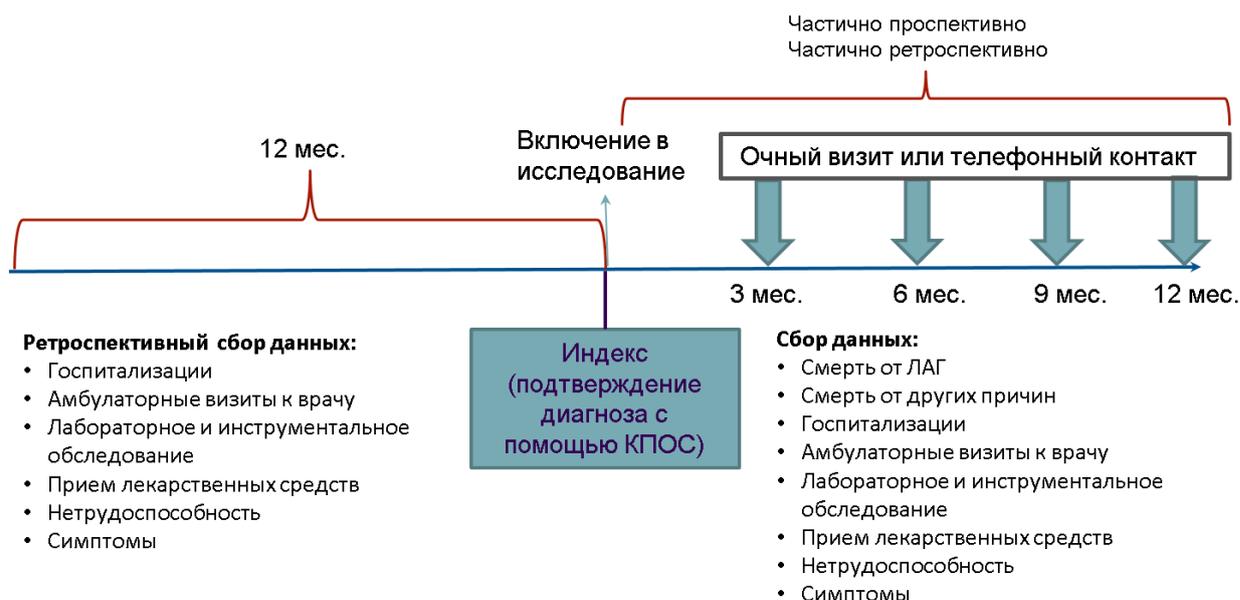


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Сокращение: КПОС – катетеризация правых отделов сердца

2.3. Методы

Так как исследование было неинтервенционным исследованием реальной клинической практики, его дизайн не предполагал каких-либо вмешательств в диагностический и лечебный план пациента. Лечение и обследование пациентов осуществлялось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, выбор того или иного метода лечения или диагностики оставался на усмотрение лечащего врача. При ухудшении состояния пациент направлялся к лечащему врачу. Сбор данных о смерти пациентов от ЛАГ и других причин, госпитализациях, амбулаторных визитах к врачу, лабораторном и инструментальном обследовании, приеме лекарственных средств, нетрудоспособности, симптомах и др. осуществлялся на основе интервьюирования пациентов и анализе медицинской документации (выписок, амбулаторных и стационарных крат). Эти данные заносились в заранее разработанные формы.

Оценка функционального и гемодинамического статуса осуществлялась на основе данных Т6МХ, ЭхоКГ и КПОС. Исходно КПОС и ЭхоКГ выполнялись всем пациентам в рамках госпитализации, когда диагноз ЛАГ был подтвержден, при этом КПОС являлась обязательной для верификации диагноза (см. критерии включения). Однако ввиду того, что диагностика могла осуществляться в различных центрах (в первую очередь у тех пациентов, у кого диагноз ЛАГ был верифицирован до включения в исследование) полный протокол КПОС и ЭхоКГ не был доступен для всех пациентов, поэтому в анализ динамики каждого параметра ЭхоКГ и КПОС было включено меньше пациентов, чем в целом в исследование. Так как дизайн исследования не предполагал вмешательства, ЭхоКГ и КПОС в период наблюдения могли выполняться в любое время в течение 12 мес. после верификации диагноза.

2.4 Методология расчетов стоимости заболевания — легочной артериальной гипертензии

Для фармакоэкономической оценки ЛАГ использовалась методология расчёта стоимости заболевания. Анализ стоимости болезни проведен с позиции государства, за исключением затрат на не ЛАГ-специфическую терапию, расчеты

которых выполнены с позиции пациента. Анализ включал расчет всех затрат, обусловленных ЛАГ за 12 мес. до и 12 мес. после верификации диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии. Общие затраты рассчитывались по формуле:

$$COI=DC(m)+DC(n)+IC,$$

где COI — показатель «стоимости болезни» (общие затраты); DC(m) — прямые медицинские затраты; DC(n) — прямые немедицинские затраты; IC — непрямые затраты.

Прямые медицинские затраты включали в себя затраты на лекарственную терапию, амбулаторные визиты к врачу, амбулаторную диагностику и госпитализации.

Затраты на лекарственную терапию определялись как средняя стоимость 1 мг (мкг или др.), умноженная на реальное количество мг (мкг или др.) ЛС, потребленного каждым пациентом, после чего рассчитывали среднюю годовую стоимость лекарственной терапии 1 пациента с ЛАГ. Ввиду того, что большинство пациентов вынуждены оплачивать лекарственные препараты частично или полностью за свой счет, за исключением ЛАГ-специфических препаратов, которые они получали за счет государственного лекарственного обеспечения, для определения затрат на каждое применяемое ЛС рассчитана максимальная расчетная цена за упаковку ЛС в розничных аптечных сетях. Для этого к предельным отпускным ценам производителя из Государственного реестра предельных отпускных цен [123] добавлены предельные оптовые и розничные надбавки, значения которых варьировали в зависимости от субъекта проживания пациента и стоимости препарата, и налог 10% на добавочную стоимость (НДС) [124]. Если ЛС отсутствовало в Государственном реестре предельных отпускных цен, то учитывали среднее арифметическое из максимальной и минимальной розничной цены по базе данных аптек в субъекте проживания каждого пациента. Информация о максимальной и минимальной розничной цене получена из данных информационного интернет-портала «Справмедика» (<https://003ms.ru/>) на 11 октября 2021 г. [125]. Поскольку все пациенты получали ЛАГ-специфическую

терапию только путем лекарственного обеспечения, для ЛАГ-специфических препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, информация о стоимости ЛС взята с сайта государственных закупок [126]. Учитывая разницу в стоимости ЛС разных производителей, использовали средневзвешенную стоимость лекарственной терапии.

Средняя стоимость 1 мг (мкг или др.) лекарственного препарата равнялась стоимости 1 упаковки, деленной на количество таблеток (ампул, капсул или др.) в упаковке, а затем на количество действующего вещества, содержащегося в одной таблетке (ампуле, капсуле или др.), выраженное в мг (мкг или др.).

В анализ включены все препараты, принимаемые пациентами с целью лечения ЛАГ. При ретроспективном анализе данных до верификации диагноза учитывались те препараты, которые использовались в связи с развитием симптомов ЛАГ. В текущем исследовании не учитывались пропуски приема препаратов, за исключением перебоев в лекарственном обеспечении ЛАГ-специфической терапии. Кроме этого, рассчитаны гипотетические затраты, отражающие дополнительные затраты при отсутствии перебоев в лекарственном обеспечении.

Затраты на амбулаторное посещение врача рассчитывались как количество визитов к врачу-специалисту, умноженное на тариф разового посещения 1 специалиста согласно тарифному соглашению территориального фонда обязательного медицинского страхования в субъекте, в котором проживал пациент.

Затраты на амбулаторную диагностику (лабораторное и инструментальное обследование, выполненное в амбулаторных условиях) определялись на основе тарифов на проведение того или иного исследования согласно тарифному соглашению в субъекте, в котором проживал пациент. Для расчета стоимости амбулаторной диагностики тех исследований, о которых отсутствовали сведения в тарифном соглашении субъекта, использовались данные из тарифного соглашения Москвы [127]. Если данных о стоимости исследования не было в тарифном соглашении Москвы, использовались средние данные из трех крупных лабораторных сетей в Москве («Инвитро», «Гемотест», «Хеликс»).

Затраты на госпитализацию рассчитаны по формуле:

$$CO_{\text{Ист}} = BC \times K_3 \times N,$$

где $CO_{\text{Ист}}$ — затраты на госпитализацию в круглосуточный стационар пациентов с ЛАГ; BC — базовая стоимость 1 случая госпитализации больного согласно Тарифному соглашению в субъекте проживания каждого пациента (базовая ставка); K_3 — коэффициент затратно-емкости в зависимости от клинико-статистической группы (КСГ); N — количество случаев госпитализации за 12 мес. на одного пациента [128]. Ввиду того, что пациенты с ЛАГ наиболее часто имели одышку в качестве ведущего симптома, было сделано допущение, что врачи классифицировали состояние пациента как хроническую сердечную недостаточность (код по МКБ 10 – I50.0), соответственно, коэффициент затратно-емкости составил 1,54. Базовая ставка различается в каждом субъекте. В настоящей работе учитывались только случаи госпитализации в круглосуточный стационар.

Анализ прямых немедицинских затрат включал в себя затраты государства на выплаты пособий по инвалидности и временной нетрудоспособности. Выплаты пособий по инвалидности рассчитывали на основании числа больных, вошедших в исследование, имеющих группу инвалидности, и размера ежемесячной пенсии по инвалидности, которая на 01.01.21 составляла для инвалидов I группы 12 088,96 руб./мес., II группы — 6 044,48 руб./мес., III группы — 3 022,24 руб./мес.; ежемесячной единовременной денежной выплаты без сохранения права на ЛС (затраты на ЛС учитываются в исследовании отдельно), включая выплаты на набор социальных услуг (санаторно-курортное лечение, проезд и т.д.), которые составляли для I группы инвалидности 3154,11 руб./мес., II группы — 1 985,77 руб./мес., III группы — 1403,45 руб./мес. [129, 130]. Не учитывался страховой стаж, который влияет на размер страховой пенсии. Для оценки выплат по временной нетрудоспособности величину средней начисленной заработной платы в данном регионе за 2021 г. умножали на количество дней временной нетрудоспособности в связи с ЛАГ и отдельно сопутствующими заболеваниями. Средняя заработная

плата в 2021 г. различалась в регионах Российской Федерации и варьировала от 1083,5 руб./сут. в Ульяновской области до 3875,5 руб./сут. в Москве [131].

Анализ не прямых (косвенных) затрат (IC) включал в себя расчет недополученного ВВП вследствие временной нетрудоспособности работающих граждан, невозможности продолжать работу из-за симптомов заболевания, а также вследствие преждевременной смерти. Количество дней, когда человек не работал из-за заболевания, умножалось на величину ВВП на душу населения в день, которая рассчитана как общая сумма ВВП за I квартал 2021 г. — 26 771,0 млрд руб. (последние имеющиеся данные на момент выполнения расчетов), деленное на 146 млн населения Российской Федерации на 1 апреля 2021 г. по данным Росстата [132], после чего полученный результат делили на 90 дней. Таким образом, расчетная величина ВВП на душу населения составила 2037,4 руб. на 1 человека в день.

2.5 Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 13.0 (StatSoft, США). Количественные данные описывались медианой, минимальным и максимальным значением, качественные, порядковые и номинальные данные – абсолютной и относительной частотой.

Все параметры не подчинялись закону нормального распределения. В исследовании использовались непараметрические критерии ввиду малочисленности исследуемых групп – критерий Вилкоксона для связанных выборок и критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения качественных, порядковых и номинальных данных был использован критерий Хи-квадрат, при его неприменимости (в связи с небольшим количеством наблюдений в ячейках) – точный критерий Фишера. Ранговая корреляция Спирмена использовалась для оценки взаимосвязи между двумя переменными.

Глава 3. Результаты

3.1 Клинико-демографические особенности исследуемой когорты

В исследование было включено 33 пациента с впервые верифицированным диагнозом ЛАГ согласно критериям включения (общая группа), из которых 14 пациентов было включено в исследование в момент верификации диагноза (группа 1), остальные были включены в течение 12 мес. (медиана – 10 мес.) после верификации диагноза (группа 2). Кроме этого, все пациенты были разделены на подгруппы по ФК на момент верификации диагноза: более сохранные — с исходным I-II ФК (ВОЗ), и более тяжелые — с исходным III-IV ФК (ВОЗ).

Медиана возраста пациентов составила 40 лет с существенным преобладанием женского пола. Идиопатическая ЛГ была наиболее распространенной формой заболевания во всех группах. На момент верификации диагноза у большинства пациентов был II или III ФК (ВОЗ). Между группами 1 и 2, а также подгруппами по исходной ФК статистически значимых различий в демографических показателях не выявлено ($p > 0,05$, точный критерий Фишера, критерий Манна-Уитни). Базовые характеристики пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика пациентов на момент верификации диагноза

	Все пациенты (n=33)	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=19)	Подгруппа с исходным I-II ФК (ВОЗ) (n=14)	Подгруппа с исходным III-IV ФК (ВОЗ) (n=19)
Пол					
Женский	28 (84,8%)	13 (92,9%)	15 (78,9%)	10 (71,4%)	18 (94,7%)
Мужской	5 (15,2%)	1 (7,1%)	4 (21,1%)	4 (28,6%)	1 (5,3%)
Возраст					
Медиана	40	37	42	35,5	52
Min	21	21	22	21	22,00
Max	72	72	69	68	72

Продолжение таблицы 7

	Все пациенты (n=33)	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=19)	Подгруппа с исходным I-II ФК (ВОЗ) (n=14)	Подгруппа с исходным III-IV ФК (ВОЗ) (n=19)
Этиология ЛАГ					
Ассоциированная с ВИЧ	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)
Ассоциированная с портальной гипертензией	3 (9,1%)	1 (7,1%)	2 (10,5%)	2 (14,3%)	1 (5,3%)
Ассоциированная с системной склеродермией	2 (6,1%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)	1 (7,1%)	1 (5,3%)
Идиопатическая	27 (81,8%)	13 (92,9%)	14 (73,7%)	11 (78,6%)	16 (84,2%)
Функциональный класс по классификации ВОЗ					
I	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (7,1%)	НП
II	13 (39,4%)	5 (35,7%)	8 (42,1%)	13 (92,9%)	НП
III	15 (45,5%)	6 (42,9%)	9 (47,4%)	НП	15 (78,9%)
IV	4 (12,1%)	3 (21,4%)	1 (5,3%)	НП	4 (21,1%)

Данные представлены как N (%), кроме возраста, который представлен как медиана. Между группами 1 и 2, а также подгруппами по ФК (ВОЗ) нет статистически значимых различий ($p > 0,05$). 1 группа – пациенты были включены в исследование в момент верификации диагноза. 2-я группа – пациенты были включены в течение 12 мес. после верификации диагноза. ФК – функциональный класс по классификации ВОЗ. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

В связи с отсутствием статистически значимых различий между группами 1 и 2 в демографических показателях и структуре диагноза ЛАГ эти выборки были объединены. В дальнейшем представлены объединенные данные.

3.2 Анализ стартовой ЛАГ-специфической терапии

Большинство пациентов (64%) принимали в качестве стартовой терапии монотерапию, при этом прослеживалась четкая связь с ФК (ВОЗ): все пациенты в подгруппе исходного I-II ФК (ВОЗ) принимали ЛАГ-специфическую монотерапию в качестве стартовой, за исключением одного пациента, который принимал

комбинированную терапию антагонистом кальция и силденафилом, тогда как 8 (42%) пациентов в подгруппе исходного III-IV ФК (ВОЗ) была назначена двойная терапия в качестве стартовой. Различие по стартовой терапии между подгруппами по ФК (ВОЗ) было статистически значимым ($p < 0,05$, критерий Хи-квадрат). Помимо этого, 4 пациента имели положительную фармакологическую пробу, все они относились к подгруппе исходного I-II ФК (ВОЗ), различие между подгруппами также было статистически значимым ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). Среди пациентов с положительной фармакологической пробой 3 пациента получали терапию только антагонистами кальция и 1 пациент комбинацию антагониста кальция и силденафила. В таблице 8 показана стартовая ЛАГ-специфическая терапия.

Таблица 8 – Стартовая ЛАГ-специфическая терапия

Терапия		Все пациенты (n=33)	Подгруппа с исходным I-II ФК (ВОЗ) (n=14)	Подгруппа с исходным III-IV ФК (ВОЗ) (n=19)
Монотерапия *	Всего	21 (64%)	10 (71%)	11 (58%)
	Риоцигуат	4 (12%)	2 (14%)	2 (10,5%)
	Силденафил	7 (21%)	4 (29%)	3 (16%)
	Мацитентан	7 (21%)	4 (29%)	3 (16%)
	Илопрост	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)
	Бозентан	2 (6%)	0 (0%)	2 (10,5%)
Двойная терапия *	Всего	8 (24%)	0 (0%)	8 (42%)
	Силденафил + Мацитентан	3 (9%)	0 (0%)	3 (16%)
	Силденафил + Илопрост	3 (9%)	0 (0%)	3 (16%)
	Бозентан + Илопрост	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)
	Риоцигуат + Илопрост	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)

Продолжение таблицы 8

Терапия		Все пациенты (n=33)	Подгруппа с исходным I-II ФК (ВОЗ) (n=14)	Подгруппа с исходным III-IV ФК (ВОЗ) (n=19)
Двойная терапия *	Всего	8 (24%)	0 (0%)	8 (42%)
	Силденафил + Мацитентан	3 (9%)	0 (0%)	3 (16%)
	Силденафил + Илопрост	3 (9%)	0 (0%)	3 (16%)
	Бозентан + Илопрост	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)
	Риоцигуат + Илопрост	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)
Тройная терапия	Всего	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Блокатор кальциевых каналов *	Всего	3 (9%)	3 (21%)	0 (0%)
Антагонист кальция + Силденафил	Всего	1 (3%)	1 (7%)	0 (0%)
Всего пациентов		33 (100%)	14 (100%)	19 (100%)

Данные представлены в n (%). * Значимое различие между подгруппами по ФК ($p < 0,05$). ФК – функциональный класс по классификации ВОЗ. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Данные опубликованы в статье «Закиев, В. Д. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская и др. // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30. – № 3. – С. 258-271» [133].

3.3 Динамика симптомов

Наблюдалось достаточно длительное время от появления первых симптомов до верификации ЛАГ с помощью КПОС (медиана [min; max] – 13,5 [3; 87] мес.), при этом между временем от появления первых симптомов и ФК (ВОЗ) на момент верификации диагноза была выявлена прямая корреляционная связь средней силы ($\rho = 0,394$, $p < 0,05$).

На момент дебюта заболевания встречалось от 1 до 7 симптомов (медиана – 2), после верификации диагноза медиана [min; max] симптомов составила 6 [2; 12]. Наиболее частыми симптомами, которые встречались на момент дебюта заболевания были одышка (у 67% пациентов) и слабость, повышенная утомляемость (45,5% пациентов). Частота всех симптомов увеличивалась к моменту верификации диагноза и назначению терапии и оставалась почти неизменной в течение 12 мес. после, за исключением кровохарканья (Рисунок 3). Отмечалось изменение частоты встречаемости кровохарканья с 3% на момент дебюта заболевания, до 9,4% на момент верификации диагноза и трехкратное увеличение (до 27,3%) через 12 мес. после верификации диагноза.



Рисунок 3 – Динамика частоты симптомов у больных с легочной артериальной гипертензией

Большинство пациентов субъективно отмечало отсутствие положительной динамики в симптомах после верификации диагноза: 55,2% пациентов отметили ухудшение симптомов и 44,8% отметили отсутствие динамики или слабopоложительную динамику (Рисунок 4).

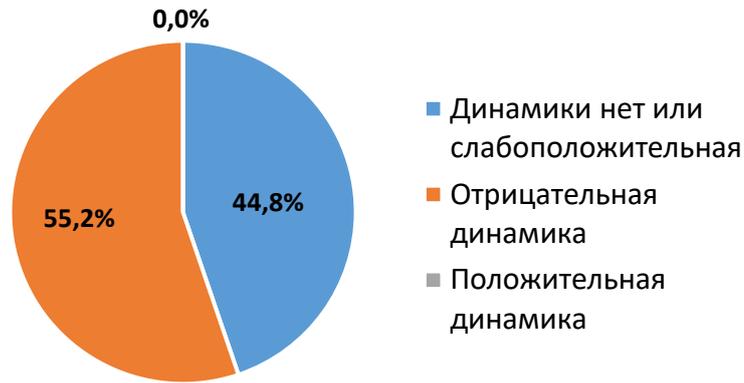


Рисунок 4 – Субъективная оценка пациентами динамики симптомов через 12 месяцев после верификации диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии

3.4 Динамика функционального и гемодинамического статуса пациентов

Исходно по данным ЭхоКГ у всех пациентов отмечалось значительное расширение правых отделов сердца, ЛА и ее ветвей и высокая ЛГ (Таблица 9). В течение 12 мес. после верификации диагноза (медиана времени выполнения от исходной ЭхоКГ – 12 мес.) повторная ЭхоКГ выполнялась у 25 (75,8%) пациентов. В период наблюдения в условиях реальной клинической практики у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение систолической функции ПЖ (увеличение медианы систолической экскурсии трикуспидального кольца (TAPSE), $p=0,001$). Кроме этого, отмечалось значимое увеличение медианы конечно-диастолического размера левого желудочка ($p=0,004$) при уменьшении передне-заднего размера левого предсердия ($p=0,016$). Значимого изменения размеров правых камер сердца, СДЛА, размера ствола ЛА в период наблюдения не отмечалось.

Таблица 9 – Динамика эхокардиографических показателей после верификации диагноза

Показатель ЭхоКГ	Медиана [min; max]		p
	Исходно	В период наблюдения	
ПЗР ЛП, см	3,2 [2,2; 4,2]	3,1 [2,2; 4,2]	0,016
КДР ЛЖ, см	3,9 [2,7; 5,0]	4,2 [2,2; 5,2]	0,004

Продолжение таблицы 9

Показатель ЭхоКГ	Медиана [min; max]		p
	Исходно	В период наблюдения	
СПП, см ²	24,0 [12,0; 37,0]	23,0 [10,0; 36,0]	0,629
ПЗР ПЖ, см	3,5 [2,6; 5]	3,5 [2,8; 5,4]	1,000
Апикальный размер ПЖ, см	4,8 [3,2; 5,6]	4,7 [3,6; 5,6]	0,292
ТАРСЕ, см	1,4 [1,0; 2,0]	1,5 [1,1; 2,4]	0,001
СДЛА, мм рт.ст.	80,0 [51,0; 130,0]	87,0 [41,0; 140,0]	0,607
ствол ЛА, см	3,15 [2,7; 4,2]	3,0 [2,7; 4,2]	0,110

ПЗР ЛП – передне-задний размер левого предсердия, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, СПП – площадь правого предсердия, ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ТАРСЕ – систолическая экскурсия трикуспидального кольца, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЛА – легочная артерия

Данные опубликованы в статье «Закиев, В. Д. Комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская, С. В. Коркач-Романов // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30. – № 4. – С. 390-399» [134].

По данным исходной КПОС у пациентов отмечалось повышение СДЛА и ЛСС. В период наблюдения (медиана времени выполнения от исходной КПОС – 12 мес.) повторная КПОС выполнялась только у 16 (48,5%) пациентов. В период наблюдения отмечается статистически значимое улучшение некоторых гемодинамических параметров (сатурации венозной крови кислородом ($p=0,045$), сердечного выброса ($p=0,006$) и индекса ($p=0,012$), при этом небольшое снижение медианы ударного объема ($p=0,021$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика показателей катетеризации правых отделов сердца после верификации диагноза

Показатель КПОС	Медиана [min; max]		p
	Исходно	В период наблюдения	
СДЛА, мм рт.ст.	85,0 [47,0; 127,0]	84,5 [53,0; 136,0]	0,256
ДДЛА, мм рт.ст.	39,0 [18,0; 63,0]	39,0 [21,0; 57,0]	0,888
срДЛА, мм рт.ст.	56,0 [28,0; 84,0]	55,5 [33,0; 82,0]	0,861
срДПП, мм рт.ст.	7,5 [2,0; 23,0]	8,5 [2,0; 13,0]	0,937
ДЗЛА, мм рт.ст.	8,5 [2,0; 17,0]	8,0 [2,0; 15,0]	0,313
SvO ₂ , %	65,0 [42,0; 80,0]	67,0 [49,0; 77,0]	0,045
СВ, л/мин	3,8 [2,6; 7,0]	3,9 [2,4; 6,9]	0,006
СИ, л/мин×м ²	2,05 [1,4; 4,1]	2,1 [1,5; 3,7]	0,012
УО, мл	50,6 [25,9; 105,7]	50,3 [32; 123,6]	0,021
ЛСС, дин×сек×см ⁻⁵	917,1 [421,1; 2215,4]	1046,2 [347,8; 1900,0]	0,650
Индекс ЛСС, дин×сек×м ² ×см ⁻⁵	1773,9 [757,9; 3653,0]	1920,0 [624,6; 3054,0]	0,386

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии, срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

Данные опубликованы в статье «Закиев, В. Д. Комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская, С. В. Коркач-Романов // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30. – № 4. – С. 390-399 » [134].

Т6МХ выполнялся у 25 (75,6%) пациентов на момент верификации диагноза ЛАГ. Медиана [min; max] дистанции на момент верификации диагноза составила

340 [80; 605] м. Через 12 месяцев данные были доступны у 14 пациентов, медиана [min; max] дистанции – 398 [145; 556] м. У 11 пациентов отмечалось увеличение дистанции в Т6МХ (медиана прироста 36 м), уменьшение в дистанции наблюдалось у 3 пациентов на 80, 60 и 15 метров.

3.5 Анализ изменения ЛАГ-специфической терапии в течение 12 месяцев после верификации диагноза

В таблице 11 представлены данные об изменении терапии после верификации диагноза. Всего у 11 (34%) пациентов были изменения патогенетической терапии в течение 12 мес. после верификации диагноза. В подгруппе исходного I-II ФК (ВОЗ) только у 4 пациентов (31%) была изменена патогенетическая терапия. В основном, все изменения в этой подгруппе касались монотерапии силденафилом: у 1 пациента силденафил был заменен на риоцигуат, у 2 пациентов — к терапии силденафилом был добавлен мацитентан. Помимо этого, у одного пациента к терапии мацитентаном был добавлен силденафил. Таким образом, 3 пациента (23%) стали получать двойную терапию вместо монотерапии. В подгруппе III-IV ФК (ВОЗ) 7 пациентов (37%) поменяли терапию, у одного пациента силденафил был заменен на мацитентан, у 4 больных произошла эскалация монотерапии до двойной, и еще у двоих пациентов — с двойной терапии до тройной. Таким образом, в подгруппе высокого III-IV ФК (ВОЗ) через 12 мес. после верификации диагноза двойную терапию стали получить 10 (53%) пациентов, тройную терапию – 2 (10,5%) пациента. В общей группе это соотношение составило 40,6% (n=13) и 6,3% (n=2) соответственно (Рисунок 5). Из этого можно сделать вывод, что существует тенденция к эскалации терапии в течение 12 мес. после верификации диагноза, однако следует отметить, что изменение терапии не зависело от исходного ФК (ВОЗ), статистически значимых различий между подгруппами по ФК (ВОЗ) не было ($p > 0,05$, точный критерий Фишера).

Таблица 11 – Изменение ЛАГ-специфической терапии пациентов в течение 12 месяцев после верификации диагноза

Терапия		Все пациенты (n=32)	Подгруппа исходным ФК (ВОЗ) (n=13)	с I-II	Подгруппа исходным ФК (ВОЗ) (n=19)	с III-IV ФК
Исходная	Изменение терапии					
Силденафил	Мацитентан	2	1		1	
Силденафил	Силденафил + мацитентан	3	2		1	
Мацитентан	Силденафил + мацитентан	1	1		0	
Мацитентан	Риоцигуат + мацитентан	1	0		1	
Бозентан	Бозентан + селексипаг	1	0		1	
Бозентан	Силденафил + мацитентан	1	0		1	
Бозентан + илопрост	Бозентан + илопрост + силденафил	1	0		1	
Риоцигуат + илопрост	Бозентан + илопрост + риоцигуат	1	0		1	
Всего поменяли		11 (34%)	4 (31%)		7 (37%)	
Терапия не изменилась		21 (66%)	9 (69%)		12 (63%)	
Всего пациентов		32 (100%)	13 (100%)		19 (100%)	

Данные представлены в n (%). Между подгруппами по ФК нет статистически значимых различий ($p > 0,05$). ФК – функциональный класс по классификации ВОЗ. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Данные опубликованы в статье «Закиев, В. Д. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская и др. // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30. – № 3. – С. 258-271» [133].

С полной отменой терапии или снижением дозы препаратов вследствие трудностей с лекарственным обеспечением столкнулись 20 (62,5%) пациентов, из которых в подгруппе исходного I-II ФК (ВОЗ) – 9 (69,2%) пациентов, в подгруппе исходного III-IV ФК (ВОЗ) – 11 (57,9%) пациентов. Медианное время, во время которого пациенты не получали патогенетическую терапию в полном объеме, в общей группе составило 55 дней в год [min – 0; max – 365], в группе исходного I-II

ФК (ВОЗ) – 45 дней [min – 0; max – 279], в подгруппе исходного III-IV ФК (ВОЗ) – 90 дней [min – 0; max – 365].

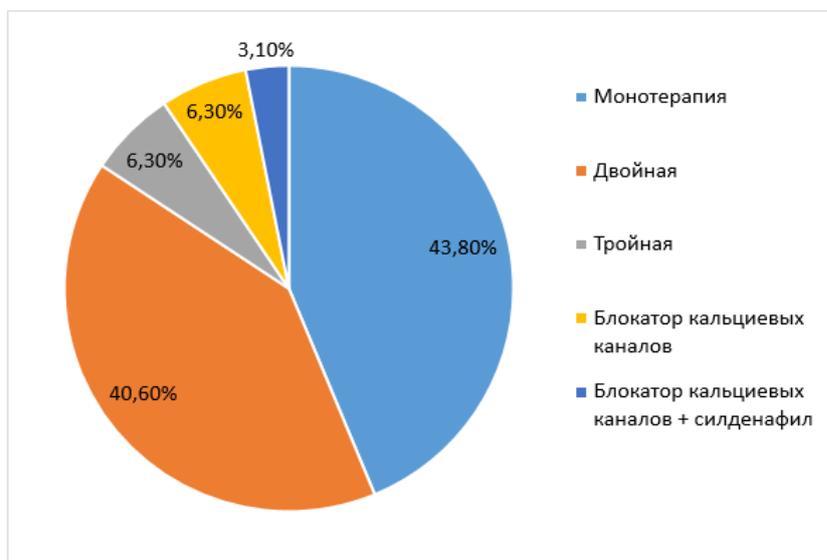


Рисунок 5 – Структура ЛАГ-специфической терапии через 12 месяцев после верификации ЛАГ

3.6 Анализ поддерживающей терапии

На рисунке 6 представлена терапия, принимаемая пациентами за 12 мес. до верификации диагноза и в течение 12 мес. Учитывался сам факт приема терапии без учета продолжительности, отмены и замены препарата. Наиболее назначаемыми препаратами до верификации диагноза были диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), которые назначались 13 (39,4%) и 12 (36,4%) пациентам соответственно. После постановки диагноза частота назначения этих препаратов увеличилась до 57,6% (n=19) для диуретиков и более 72,7% (n=24) для АМКР. Также существенно увеличилась частота назначений варфарина и антиагрегантов. Прямые оральные антикоагулянты использовались у небольшого количества пациентов до верификации диагноза. Кроме этого, после верификации ЛАГ отмечалось существенное увеличение частоты назначения ивабрадина с целью уменьшения частоты сердечных сокращений, при этом частота назначения бета-блокаторов уменьшилась.

Небольшое количество пациентов (9,1%) принимали силденафил до верификации диагноза с помощью КПОС.

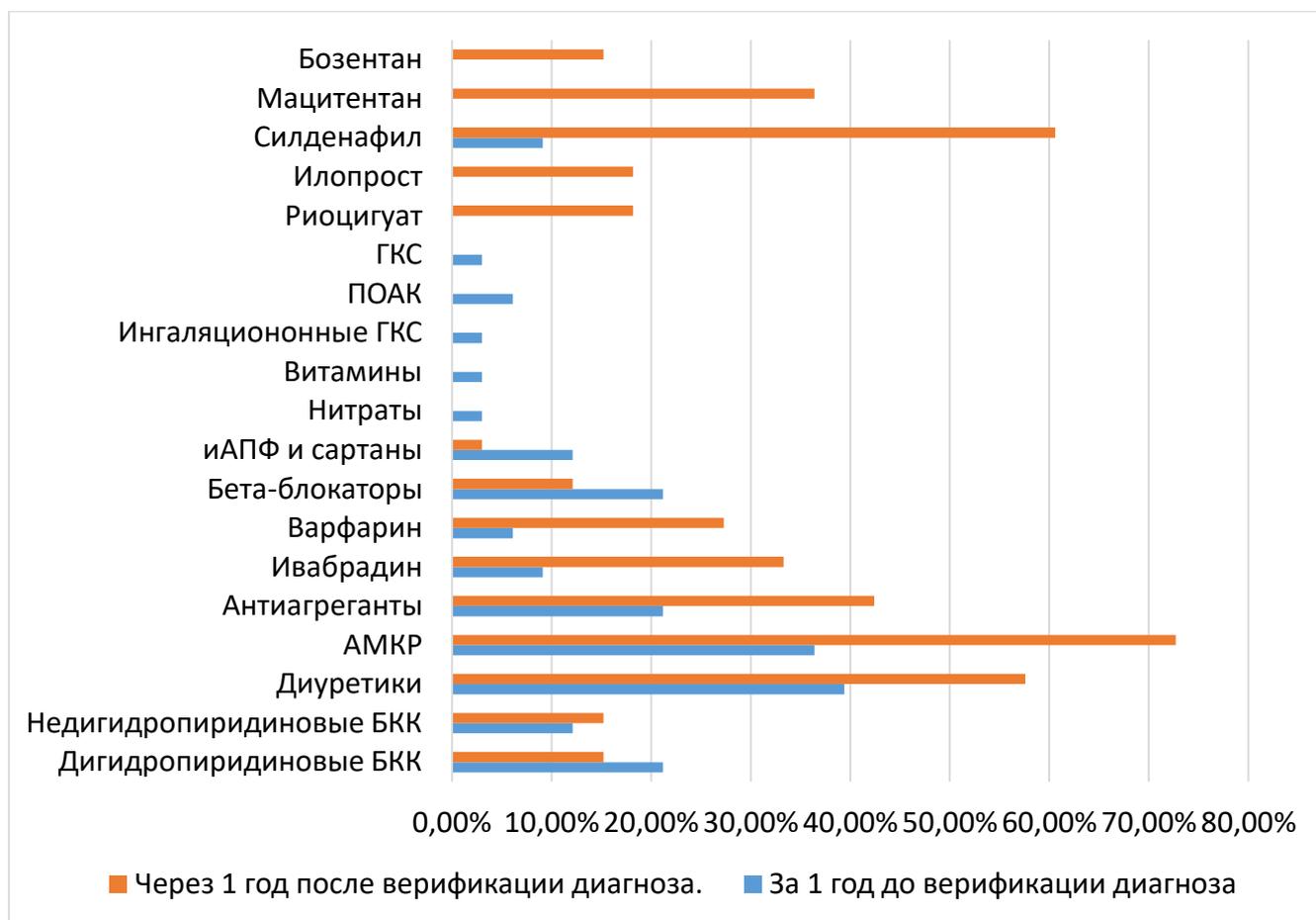


Рисунок 6 – Частота принимаемой пациентами терапии для лечения легочной артериальной гипертензии и/или ее проявлений за 12 месяцев до верификации диагноза и через 12 месяцев после верификации диагноза (без учета изменения и отмены препаратов)

Сокращение: ГКС – глюкокортикостероиды. ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов. БКК – блокаторы кальциевых каналов

Отдельно стоит отметить проблему вакцинации. Несмотря на то, что при выписке из экспертного центра всем госпитализированным пациентам рекомендуется вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции, только 4 (12,1%) пациента были вакцинированы от гриппа и 2 (6,1%) – от пневмококка в течение 12 мес. после верификации диагноза.

3.7 Госпитализации пациентов по причине ухудшения легочной артериальной гипертензии

В течение 12 мес. до верификации ЛАГ пациентам требовалось несколько госпитализаций для подтверждения диагноза ЛАГ с помощью КПОС и назначения ЛАГ-специфической терапии, медиана [min; max] была 2 [1;5]. После верификации диагноза количество госпитализаций уменьшилось ($p < 0,001$), медиана [min; max] составила 1 [0;3]. Различий по количествам госпитализаций в подгруппах по исходному ФК (ВОЗ) не наблюдалось как до, так и после верификации диагноза ЛАГ (до верификации диагноза $p = 0,24$; после верификации диагноза $p = 0,28$) (Таблица 12). Как до верификации диагноза, так и после нее большая часть госпитализаций осуществлялась в кардиологическое отделение (Рисунок 7).

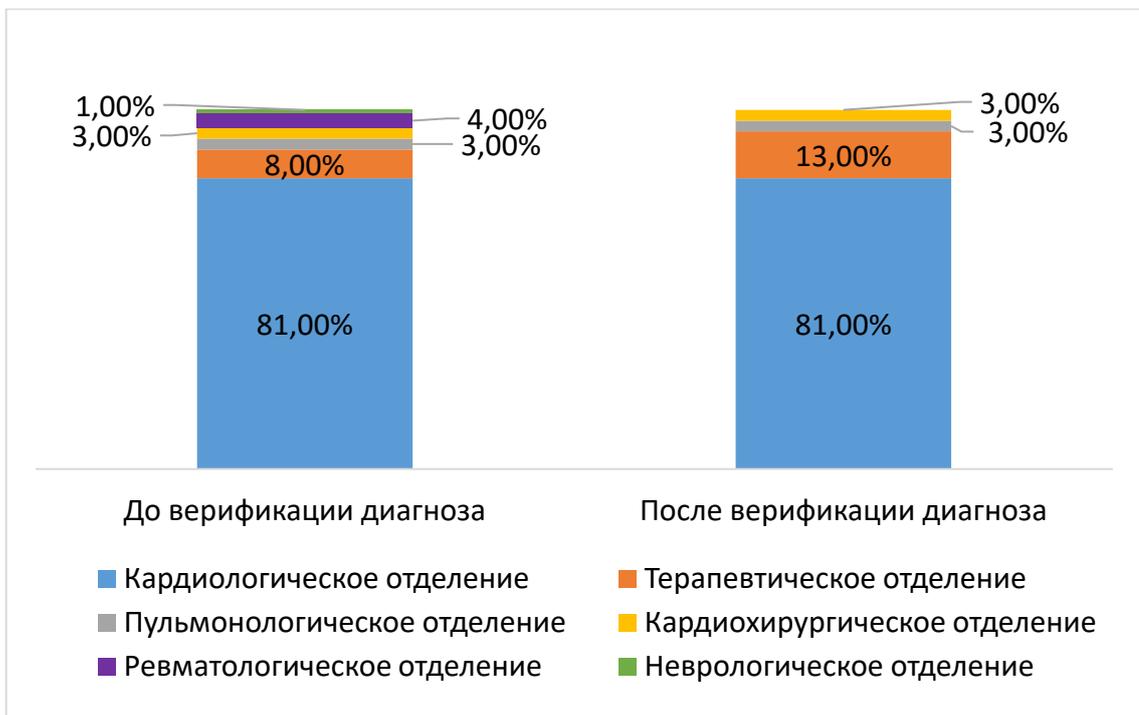


Рисунок 7 – Структура случаев госпитализации в течение 12 месяцев до верификации диагноза и в течение 12 месяцев после нее

Таблица 12 – Госпитализации и амбулаторные осмотры пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза

Показатель, медиана [min; max]	До верификации диагноза				После верификации диагноза				Различие между подгруппами до и после верификации диагноза
	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	
Госпитализации	2 [1;5]	2 [1;4]	2 [1;5]	p=0,24	1 [0;3]	1 [0;3]	1 [0;2]	p=0,28	Все пациенты: p<0,001 ФК I-II: p=0,04 ФК III-IV: p=0,04
Общее количество койко-дней	24 [5;58]	24,5 [9;45]	24 [5;58]	p=0,09	9 [0;42]	6 [0;20]	10 [0;42]	p=0,24	Все пациенты: p=0,06 ФК I-II: p=0,59 ФК III-IV: p=0,54
Среднее количество койко-дней	11 [5;29]	11 [6;21]	12 [5;29]	p=0,66	9 [0;42]	6 [0;20]	10 [0;42]	p=0,79	Все пациенты: p=0,01 ФК I-II: p<0,001 ФК III-IV: p=0,01

Продолжение таблицы 12

Показатель, медиана [min; max]	До верификации диагноза				После верификации диагноза				Различие между подгруппами до и после верификации диагноза
	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	
Амбулаторные осмотры	6 [0;25]	8,5 [0;22]	5 [0;25]	p=0,35	3 [0;46]	6 [0;24]	3 [0;46]	p=0,86	Все пациенты: p=0,47 ФК I-II: p=0,75 ФК III-IV: p=0,82

Примечание. Данные представлены в виде Me [Min, Max]. ФК – функциональный класс

Данные опубликованы в статье «Закиев, В. Д. Социально-экономическое бремя впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и влияние ранней инициации патогенетической терапии на затраты по данным реальной клинической практики в России / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, А. А. Ведерников и др. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2023. – № 1. – С. 99-113» [135].

До верификации диагноза отмечается большая общая продолжительность госпитализаций (медиана [min; max] - 24 [5;58] дней), при этом различий в подгруппах по исходному ФК (ВОЗ) не было ($p=0,09$), после постановки диагноза общее количество дней госпитализаций уменьшается в более чем в 2,5 раза, однако различия до и после верификации диагноза статистически незначимы ($p=0,06$). В то же время, медиана [min; max] средней продолжительности госпитализации составила 11 [5;29] до верификации и значительно уменьшалась после верификации диагноза (медиана [min; max] была 9 [0;42] дней, $p=0,01$). Значимых различий в группах по ФК как до, так и после постановки диагноза ЛАГ не наблюдалось ($p>0,05$) (Таблица 12).

3.8 Амбулаторные визиты к врачу

В течение 12 мес. до и после верификации диагноза ЛАГ медиана [min; max] амбулаторных визитов была — 6 [0; 25] и 3 [0; 46], соответственно ($p=0,47$) (Таблица 12). Различие в подгруппах по исходному ФК (ВОЗ) как до верификации диагноза, так и после нее также было статистически незначимым (до верификации диагноза $p=0,35$; после верификации диагноза $p=0,86$).

Пациенты с ЛАГ до верификации диагноза обращались к врачам разных специальностей, наиболее часто к кардиологам и терапевтам. После верификации диагноза почти все пациенты наблюдаются у кардиолога или терапевта (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Структура амбулаторных визитов к врачу

Сокращение: ВОП — врач общей практики

3.9 Трудоспособность пациентов с легочной артериальной гипертензией

Около половины пациентов (45,5%) не работали до верификации диагноза, но только 4 (12,1%) из них не работали из-за симптомов ЛАГ (все относились к подгруппе с исходным III-IV ФК (ВОЗ)). После верификации диагноза доля работающих пациентов уменьшилась до 33,3% (N=11), что в первую очередь связано с двукратным снижением количества работающих пациентов в подгруппе с исходным III-IV ФК (ВОЗ), при этом один из работающих ранее пациентов умер в период наблюдения из-за прогрессирования ЛАГ. В таблице 13 представлены данные о трудоспособности пациентов с ЛАГ.

Таблица 13 – Трудоспособность пациентов до и после верификации диагноза

Род деятельности	До верификации диагноза			После верификации диагноза		
	Все пациенты (n=33)	Группа с исходным I-II ФК (ВОЗ) (n=14)	Группа с исходным ФК III-IV (ВОЗ) (n=19)	Все пациенты (n=33)	Группа с исходным I-II ФК (ВОЗ) (n=14)	Группа с исходным ФК III-IV (ВОЗ) (n=19)
Работающие	18 (54,5%)	8 (57,1%)	10 (52,6%)	11 (33,3%)	6 (42,9%)	5 (26,3%)
Не работающие по причине ЛАГ	4 (12,1%)	0 (0%)	4 (21,1%)	8 (24,2%)	1 (7,1%)	7 (36,8%)
Не работающие по другим причинам	11 (33,3%)	6 (42,9%)	5 (26,3%)	10 (30,3%)	6 (42,9%)	4 (21,1%)
Умерли	НП	НП	НП	3 (9,1%)	0 (0%)	3 (15,8%)
Потерян контакт	НП	НП	НП	1 (3%)	1 (7,1%)	0 (0%)

Данные представлены в n (%). ФК – функциональный класс по классификации ВОЗ. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, НП - неприменимо

Данные опубликованы в статье «Закиев, В. Д. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская и др. // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30. – № 3. – С. 258-271» [133].

ЛАГ являлась причиной временной нетрудоспособности хотя бы один раз за 12 мес. до верификации диагноза у 31 (94,4%) пациента, после верификации

диагноза – 21 (63,6%) пациента. Медиана [min; max] дней временной нетрудоспособности среди работающих пациентов составила 55 [0;214] и 21 [0;81] до и после верификации диагноза соответственно.

Кроме этого, наблюдается существенное увеличение доли пациентов с инвалидностью после верификации диагноза: на момент верификации диагноза инвалидность была только у 24% пациентов, после нее — у 91%. В основном пациенты получали II или III группу инвалидности (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Структура инвалидности по группам до верификации диагноза и в течение 12 мес после нее

3.10 Оценка выживаемости пациентов с легочной артериальной гипертензией в течение 12 месяцев после верификации диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии

В период наблюдения умерло 3 пациента, из которых 2 пациента умерло вследствие прогрессирования ЛАГ (1 пациент с идиопатической ЛАГ и 1 пациент ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией), 1 пациент с идиопатической ЛАГ — вследствие осложнений COVID-19 (Таблица 14). Кроме этого, 1 пациент не выходил на связь в период наблюдения.

Таблица 14 – Выживаемость и летальность пациентов в период наблюдения

	Все пациенты (n=33)	Подгруппа с исходным ФК I-II (N=14)	Подгруппа с исходным ФК III-IV (N=19)
Выжившие в период наблюдения	29 (88%)	13 (93%)	16 (84%)
Умершие по причине ЛАГ	2 (6%)	0 (0%)	2 (11%)
Умершие по причине COVID-19	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)
Контакт потерян	1 (3%)	1 (7%)	0 (0%)

Данные представлены в n (%). Между подгруппами по ФК (ВОЗ) нет статистически значимых различий ($p > 0,05$). ФК – функциональный класс по классификации ВОЗ, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Таким образом, общая летальность за 12 мес. с момента верификации диагноза составила 9% (N=3). Все умершие пациенты имели исходно IV ФК (ВОЗ), все пациенты в подгруппе с исходным I-II ФК (ВОЗ) остались живы в течение 12 мес. после верификации диагноза (1 пациент не выходил на связь), однако различие между подгруппами по ФК статистически не значима ($p > 0,05$, точный критерий Фишера). Статистически значимых различий между группой 1 и группой 2 также не было ($p > 0,05$, точный критерий Фишера).

3.11 Стоимость заболевания легочной артериальной гипертензии

До верификации диагноза медиана [min; max] общих затрат составила 234570 [40895; 968369] руб. , при этом большую часть затрат составляли непрямые затраты (54%), доля прямых немедицинских затрат — 14%, доля прямых медицинских затрат – 32%, причем большая их часть обусловлена затратами на госпитализации. После верификации ЛАГ отмечалось существенное увеличение общих затрат: медиана [min; max] составила 1501175 [45218; 4138146] с преобладанием прямых медицинских затрат (почти 72%), в то время как доля

остальных затрат уменьшилась более чем в два раза (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Структура затрат за 12 месяцев до верификации диагноза и в течение 12 месяцев после нее

Медиана [min; max] прямых затрат в течение 12 мес до верификации диагноза была 110 661 руб. [40 895; 280 538]), после верификации ЛАГ наблюдалось увеличение прямых затрат более чем в 8 раз (медиана [min, max.] 902 456 руб. [9 813; 3 220 885]), различие между медианами (791 795 руб.) статистически значимо ($p < 0,001$) (Таблица 15).

После верификации диагноза наблюдается существенное увеличение доли прямых медицинских затрат с 32 до 72% (Рисунок 10). Увеличение прямых затрат обусловлено в первую очередь затратами на ЛАГ-специфическую терапию, которая составляет 93,7% прямых медицинских затрат после верификации диагноза, когда до установления диагноза большую (79,7%) часть прямых затрат составляли затраты на госпитализации (Рисунок 11).

Таблица 15 – Затраты на оказание медицинской помощи пациентам с легочной артериальной гипертензией в течение 12 месяцев до верификации диагноза и в течение 12 месяцев после нее

Показатель, рублей, медиана [min; max]	До верификации диагноза				После верификации диагноза				Различие между подгруппами до и после верификации диагноза
	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	
Затраты на госпитализации	79856 [36123; 194525]	100736 [36212; 194525]	79377 [36123; 182761]	p=0,64	37978 [0; 119783]	36211 [0;119783]	39689 [0;80553]	p=0,27	Все пациенты: p<0,001 ФК I-II: p<0,001 ФК III-IV: p<0,001
Затраты на амбулаторные визиты	2673 [0;20756]	4785 [0;15170]	1763 [0;20756]	p=0,73	1397 [0;14744]	3009 [0;14744]	1246 [263; 12048]	p=0,24	Все пациенты: p=0,72 ФК I-II: p=0,61 ФК III-IV: p=0,27
Затраты на амбулаторную диагностику	7220 [0;43208]	10167 [0;26891]	4825 [0;43208]	p=0,89	2214 [0;46920]	2060 [0;19181]	2372 [0;46920]	p=0,46	Все пациенты: p=0,20 ФК I-II: p=0,65 ФК III-IV: p=0,21
Затраты на ЛАГ-специфическую терапию	НП	НП	НП	НП	824507 [0; 3169238]	165278 [0;1918560]	829013 [0; 3169238]	p=0,93	НП

Продолжение таблицы 15

Показатель, рублей, медиана [min; max]	До верификации диагноза				После верификации диагноза				Различие между подгруппами до и после верификации диагноза
	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	
Затраты на лекарственную терапию до постановки диагноза / на лекарственную терапию кроме ЛАГ-специфической после постановки диагноза	1105 [0;97777]	867,25 [0;40304]	1105 [0;97777]	p=0,09	4907 [0;38935]	5365 [924; 38935]	4845 [0;17885]	p=0,61	Все пациенты: p=0,2 ФК I-II: p=0,22 ФК III-IV: p=0,3
Дополнительные затраты для обеспечения ЛАГ-специфической терапией без перебоев (гипотетические)	НП	НП	НП	НП	164540 [0; 2046455]	161775 [0;1362910]	167304 [0; 2046455]	P=0,97	НП
Прямые медицинские затраты	110661 [40895; 280538]	126281 [54278; 220790]	105846 [40895; 280538]	p=0,59	902456 [9813; 3220886]	231607 [20196; 1935831]	909373 [9813; 3220886]	p=0,67	Все пациенты: p<0,001 ФК I-II: p=0,007 ФК III-IV: p<0,001

Продолжение таблицы 15

Показатель, рублей, медиана [min; max]	До верификации диагноза				После верификации диагноза				Различие между подгруппами до и после верификации диагноза
	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	
Прямые затраты без учета затрат на ЛАГ- специфическую терапию	НП	НП	НП	НП	59098 [1691; 147209]	66119 [1691; 147209]	51648 [5251; 92723]	p=0,29	Сравнение с прямыми затратами до постановки диагноза: Все пациенты: p<0,001 ФК I-II: p=0,001 ФК III-IV: p<0,001
Прямые немедицинские затраты	2213 [0; 265760]	4426 [0;210816]	0 [0;265760]	p=0,23	74025 [0; 293728]	74025 [0;293728]	74025 [0;173500]	p=0,71	Все пациенты: p=0,53 ФК I-II: p=0,36 ФК III-IV: p=0,85
Непрямые затраты	80477 [0; 743761]	28524 [0;436004]	181329 [0;743761]	p=0,28	51954 [0; 757913]	50935 [0;757913]	52972 [0;743761]	p=0,25	Все пациенты: p=0,31 ФК I-II: p=0,17 ФК III-IV: p=0,14

Продолжение таблицы 15

Показатель, рублей, медиана [min; max]	До верификации диагноза				После верификации диагноза				Различие между подгруппами до и после верификации диагноза
	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	Все пациенты	Подгруппа исходного I-II ФК (ВОЗ)	Подгруппа исходного III-IV ФК (ВОЗ)	Различие между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ)	
Общие затраты (прямые, прямые немедицинские, непрямые)	234570 [40895; 968369]	202092 [54278; 730294]	292244 [40895; 968369]	p=0,44	1501175 [45218; 4138146]	578289 [88052; 2462630]	1613633 [45218; 4138146]	p=0,94	Все пациенты: p<0,001 ФК I-II: p=0,007 ФК III-IV: p=0,002
Общие (прямые, прямые немедицинские и непрямые) затраты без учета затрат на ЛАГ специфическую терапию	НП	НП	НП	НП	184853 [17270; 968909]	175111 [17270; 939659]	264820 [45218; 968909]	p=0,26	Сравнение с общими затратами до постановки диагноза: Все пациенты: p=0,66 ФК I-II: p=0,18 ФК III-IV: p=0,45

Примечание. Данные представлены в виде Me [Min, Max]. ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, НП – неприменимо

Данные опубликованы в статье «Закиев, В. Д. Социально-экономическое бремя впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и влияние ранней инициации патогенетической терапии на затраты по данным реальной клинической практики в России / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, А. А. Ведерников и др. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2023. – № 1. – С. 99-113» [135].



Рисунок 11 – Структура прямых затрат

Однако при сравнении прямых затрат до верификации с прямыми затратами после верификации диагноза без учета ЛАГ-специфической терапии отмечается статистически значимое снижение прямых затрат без учета ЛАГ-специфической терапии, что обусловлено снижением затрат на госпитализации ($p < 0,001$), в то же время затраты на амбулаторные визиты к врачам ($p = 0,72$), амбулаторную диагностику ($p = 0,2$) и затраты на не ЛАГ-специфическую терапию ($p = 0,2$) статистически значимо не различались до и после верификации диагноза (Таблица 15).

Если до верификации диагноза медиана прямых затрат существенно не различались в подгруппах по исходному ФК (ВОЗ), то после верификации диагноза медиана прямых затрат в подгруппе I-II ФК (ВОЗ) была почти в 4 раза меньше, чем в группе исходного III-IV ФК (ВОЗ), однако это различие статистически незначимо ($p = 0,67$). Разница в прямых затратах в подгруппах по исходному ФК (ВОЗ) также обусловлена затратами на ЛАГ-специфическую терапию, медиана которых в подгруппе исходного I-II ФК (ВОЗ) в 5 раз меньше, чем подгруппе исходного III-IV ФК (ВОЗ). Это объясняется тем, что пациенты в подгруппе исходного I-II ФК (ВОЗ) чаще получали монотерапию. Вместе с тем медиана затрат на амбулаторные визиты к врачу, амбулаторную диагностику и поддерживающую терапию были выше в подгруппе исходного I-II ФК (ВОЗ) как до верификации диагноза, так и после нее, однако различие в подгруппах по исходному ФК (ВОЗ) было статистически незначимым ($p > 0,05$). Медиана затрат на госпитализацию до установления диагноза в группе исходного I-II ФК (ВОЗ) была также выше, чем в

группе исходного III-IV ФК (ВОЗ), после верификации диагноза это различие было незначительным, различия в группах по исходному ФК (ВОЗ) как до, так и после верификации диагноза были также статистически незначимыми.

С учетом того, что более 60% пациентов столкнулись с полной отменой патогенетической терапии или снижением дозы препаратов, рассчитаны дополнительные гипотетические затраты на лекарственное обеспечение без перебоев, медиана которых в общей группе составила 164 540 [0; 2 046 455] руб. (таблица 15).

Отмечается существенное увеличение медианы [min; max] прямых немедицинских затрат с 2 2123 [0; 265 760] руб. до 74 025 [0; 293 728] руб., обусловленное в первую очередь увеличением выплат по инвалидности, однако это различие не было статистически значимым ($p=0,53$) (Таблица 15). Различия между группами по ФК как до установления диагноза, так и после него также были незначимы (до верификации диагноза $p=0,23$; после верификации диагноза $p=0,71$).

Если до верификации диагноза непрямые затраты составляют более 50% всех затрат, то после нее эта доля уменьшается до 21,6%. В течение 12 мес. после верификации диагноза отмечается статистически незначимая тенденция к снижению медианы [min; max] непрямых затрат с 80 477 [0; 743 761] руб. до 51 954 [0; 757 913] руб., обусловленная потерями ВВП вследствие временной нетрудоспособности и преждевременной смерти от осложнений ЛАГ ($p=0,31$), различия между группами по ФК как до верификации диагноза, так и после нее также статистически незначимы (до верификации диагноза $p=0,28$; после верификации диагноза $p=0,25$) (Таблица 15).

Глава 4. Обсуждение

ЛАГ — это редкое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, приводящее к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1,2]. Оценка распространённости и заболеваемости ЛАГ в России затруднена ввиду недостаточной мощности российских регистров [5, 6]. Для лечения ЛАГ используется дорогостоящая ЛАГ-специфическая терапия, при этом, на сегодняшний день в России существуют трудности с лекарственным обеспечением пациентов с ЛАГ. Только идиопатическая ЛАГ включена в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [10], что гарантирует пациентам с этой формой ЛАГ лекарственное обеспечение за счет бюджета субъекта Российской Федерации, пациенты с другими формами ЛАГ могут рассчитывать на получение ЛАГ-специфической терапии только в случае инвалидности.

С другой стороны, в настоящее время в России не сформированы отдельные клинико-статистические группы (КСГ) для ЛАГ [11] из-за чего занижается стоимость каждой госпитализации с ЛАГ, при этом очевидно, что затраты на лечение и диагностику ЛАГ существенно отличаются от других нозологий [105]. В связи с этим рациональное использование средств является одной из важнейших задач для организаторов здравоохранения, в связи с чем, исследования по оценке стоимости заболеваниями выступают один из основных инструментов для планирования использования ресурсов здравоохранения.

В настоящее время в России существует дефицит опубликованных работ по оценке социально-экономического бремени ЛАГ и других форм легочной гипертензии., что указывает на актуальность настоящего исследования как с научной, так и практической точки зрения. Помимо этого, наблюдается дефицит данных, посвященных оценке эффективности терапии в условиях реальной клинической практики. Например, в Российском национальном регистре, который является основным источником данных о реальной клинической практике в стране,

оценка динамики функционального и геодинамического статуса, а также госпитализаций не производилась [6], что указывает на актуальность проведения исследования для оценки этих показателей в условиях реальной клинической практики.

Согласно настоящему исследованию, идиопатическая ЛАГ – наиболее распространенная форма ЛАГ в России. Преобладание идиопатической ЛАГ было показано также в различных регистрах, в том числе в Российском национальном регистре, при этом доля идиопатической легочной гипертензии колебалась от 39,2% во Французском регистре до 93% в Чешском регистре [6, 47, 49, 136, 137]. В настоящее исследование в основном были включены пациенты среднего возраста (медиана – 40 лет) с большой долей женщин (84,8%). Преобладание женского пола также согласуется с данными регистров [6, 47, 49, 136, 137], однако средний возраст больных был несколько меньше возраста пациентов, включенных в регистр REVEAL, Французский, Британский и Чешский регистры [47, 49, 136, 137], но был сходен с возрастом пациентов, включенных в Российский регистр [6].

Однако, настоящее исследование выявило ряд проблем в лечении ЛАГ в России. Прежде всего, большинство пациентов в исследуемой когорте получали стартовую монотерапию, даже в более тяжелой подгруппе пациентов, при этом у 34% пациентов (в основном в подгруппе исходного III-IV ФК (ВОЗ) отмечалось эскалация терапии в течение 12 месяцев после верификации диагноза. Подобный тренд отмечается и в европейских странах. Например, в регистре COMPERA доля комбинированной стартовой ЛАГ-специфической терапии составляла 10% в 2010 году и 25% в 2019 году, при этом в течение года после верификации диагноза доля комбинированной терапии увеличивалась до 27,7% и 46,3% в 2010 и 2019 году соответственно [43]. На момент выполнения настоящего исследования была актуальна предыдущая версия Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ, согласно которым было возможно постепенное усиление терапии, хотя допускалось назначение стартовой комбинированной терапии при необходимости [27]. Однако, согласно последней версии этих клинических рекомендации от 2022 года, у пациентов с низким или умеренным

риском рекомендуется использовать стартовую комбинированную терапию антагонистом ЭТ рецептора и ингибитором ФДЭ-5 [1]. Эта рекомендации основаны на результатах исследования AMBITION, которое продемонстрировало превосходство стартовой комбинированной терапии амбризентаном и тадалафилом над терапией этими лекарствами по отдельности. [101, 102]. Основываясь на этих данных, использование стартовой комбинированной терапии могло бы улучшить прогноз пациентов с ЛАГ.

Отдельно следует отметить проблему вакцинации пациентов с ЛАГ в России. Вакцинация от гриппа и пневмококка обычно рекомендуется всем пациентам ЛАГ при выписке из стационара. Несмотря на это, только 12,1% пациентов были вакцинированы от этих инфекций в течение 12 мес. после верификации диагноза. Так как протокол исследования разрабатывался до пандемии COVID-19, вопрос о вакцинации против SARS-CoV-2 не был включен в опросник, таким образом, данные о вакцинации против коронавирусной инфекции получены не были. Хотя отдельных РКИ не проводилось, вакцинация против гриппа, *Streptococcus pneumoniae* и SARS-CoV-2 рекомендуется всем пациентам с ЛАГ [1]. Как известно, пневмония ухудшает течение ЛАГ. Согласно регистру НИИ, пневмония привела к летальному исходу у 7% пациентов с идиопатической ЛАГ [41], что делает вакцинацию важным составляющим лечения ЛАГ.

Другой важной проблемой, продемонстрированной в настоящем исследовании, является, полная отмена ЛАГ-специфической терапии и/или уменьшение дозы лекарственного препарата, с которыми столкнулось большинство пациентов из-за трудностей в лекарственном обеспечении. Медианное время, когда пациенты не получали ЛАГ-специфическую терапию в полном объеме, составило 55 дней, при этом некоторые пациенты не получали лечение в течение всего периода наблюдения. Пациенты в подгруппе исходного III-IV ФК (ВОЗ) чаще сталкивались с полным прекращением терапии по сравнению с пациентами в подгруппе I-II ФК. Это может быть обусловлено тем, что пациентам в подгруппе исходного III-IV ФК (ВОЗ) чаще назначали двойную или тройную стартовую терапию, что ассоциировано со значительным увеличением ее стоимости.

В целом, главной причиной прекращения лечения и снижения дозы ЛАГ-специфических препаратов в России являются экономические аспекты: согласно полученным данным медианные годовые затраты на ЛАГ-специфическую терапию составляют 824 507 рублей, при этом средняя годовая заработная плата в 2021 – 686 928 рублей [138]. Таким образом, стоимость терапии за исключением БКК делает почти невозможным самостоятельное приобретение ЛАГ-специфических препаратов пациентами, при этом согласно действующему законодательству только пациенты с идиопатической ЛАГ или инвалидностью могут получить специфическое лечение за счет субъекта Российской Федерации [10]. В то же время, многие пациенты, имеющие право на лекарственное обеспечение за счет государства, не могут его получить из-за нехватки ресурсов в региональных бюджетах. Решение этой проблемы может быть связано с использованием средств федерального бюджета, а также более дешевых альтернатив и дженериков. Однако аналогичная ситуация наблюдается и в других странах. Например, в США почти 30% пациентов с ЛАГ упомянули, что изменили схему лечения или пропускали прием ЛАГ-специфической терапии, чтобы уменьшить финансовое бремя [59].

Ввиду того, что настоящее исследование являлось наблюдательным и не предполагало сравнения различных методов лечения, для оценки эффективности ЛАГ-специфической терапии в реальной клинической практике в России была проведена динамическую оценку госпитализаций из-за ухудшения ЛАГ, а также параметров функционального и гемодинамического статуса пациентов, которые могут служить суррогатными маркерами исходов заболевания. Несмотря на упомянутые выше проблемы, исследование показало положительное влияние лечения на количество и среднюю продолжительность госпитализаций из-за ухудшения ЛАГ в реальной клинической практике в России. Всем пациентам с ЛАГ требовалась как минимум одна госпитализация по поводу ЛАГ в течение 12 месяцев до верификации диагноза, в период наблюдения отмечалось значимое снижение количества госпитализаций после верификации ЛАГ ($p < 0,001$). Эффективность ЛАГ-специфической терапии в снижении риска госпитализаций была показана в различных РКИ. Например, в исследовании SERAPHIN

мацитентан в дозе 10 мг по сравнению с плацебо снижал риск госпитализаций, связанных с ЛАГ, и их продолжительность на 51,6% ($p < 0,0001$) и 52,3% ($p = 0,0003$) соответственно [139]. Положительный эффект силденафила на продолжительность госпитализаций был показан у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани [140]. В исследовании GRIPHON селексипаг по сравнению с плацебо уменьшал частоту наступления первичной и вторичных конечных точек, содержащих в своем составе госпитализации из-за ухудшения течения ЛАГ [98]. Кроме этого, использования исходной двойной терапии в исследовании AMBITION также было связано с уменьшением риска госпитализаций [141].

В настоящем исследовании также было показано некоторое улучшение параметров функционального и гемодинамического статуса, а также увеличение дистанции в Т6МХ после верификации диагноза ЛАГ. Ввиду того факта, что параметры функционального и гемодинамического статуса, в частности среднее ДЛА, ассоциированы со смертностью пациентов с ЛАГ [142], полученные данные могут служить доказательством эффективности ЛАГ-специфической терапии в реальной клинической практике. Однако, следует учитывать, что в период наблюдения повторная ЭхоКГ и КПОС выполнялось только у 75,8% и 48,5% пациентов, соответственно. Кроме того, ввиду того факта, что многие пациенты столкнулись с полной отменой терапии или снижением дозы ЛАГ-специфической терапии из-за трудностей в лекарственном обеспечении, что также могло негативно повлиять на полученный результат.

ЛАГ – это не только медицинская и экономическая проблема, но и социальная. Трудоспособность является одним из важных факторов, влияющих на качество жизни пациентов и их социальную адаптацию [58]. Согласно данным нашего исследования, до верификации диагноза только 12,1% пациентов не работали из-за симптомов, связанных с ЛАГ. После подтверждения диагноза эта доля увеличилась вдвое, в первую очередь за счет пациентов в группе исходного III-IV ФК (ВОЗ). С другой стороны, после постановки диагноза отмечалось уменьшение на треть количества пациентов с временной нетрудоспособностью, но при этом отмечалось увеличение продолжительности временной

нетрудоспособности. Увеличение количества неработающих больных и уменьшение количества дней временной нетрудоспособности среди работающих пациентов после верификации диагноза объясняется тем, что пациенты, длительное время бывшие нетрудоспособными, после подтверждения диагноза полностью прекращали работать. Подобный тренд также отмечается в различных странах. Например, в Германии среди 212 пациентов с идиопатической ЛАГ только 48% работали на момент верификации диагноза, через 6 лет после постановки диагноза эта доля уменьшилась до 29% [58]. В США, 53% пациентов с ЛАГ перестали работать после постановки диагноза, 35% работают сокращенное количество времени [59].

По данным текущего исследования наблюдается большая временная задержка в постановке диагноза, медианное [min; max] время составило 13,5 [3; 87] мес. При этом существует прямая корреляция между временем от появления симптомов и тяжестью заболевания (ФК (ВОЗ) на момент верификации диагноза. На момент верификации диагноза пациенты имели полностью развёрнутую клиническую картину: если на момент дебюта заболевания встречалось от 1 до 7 симптомов (медиана – 2), после верификации диагноза медиана [min; max] симптомов составила 6 [2; 12], однако в течение года после верификации диагноза частота симптомов значительно не изменяется, за исключением частоты кровохарканья, которая увеличивается почти в три раза. Ввиду того, что все пациенты, у которых развилось кровохарканье после верификации диагноза, принимали силденафил или риоцигуат (обладают схожим механизмом действия), увеличение частоты кровохарканья может быть обусловлено развитием нежелательных явлений этих лекарственных препаратов [143-145]. Помимо кровохарканья, увеличение частоты и других симптомов (например, слабости, головокружения) также может быть обусловлено нежелательными явлениями лекарственной терапии [145].

Неспецифичность симптомов и низкая осведомленность врачей приводит к позднему диагнозу ЛАГ: согласно данным современных регистров 70-80% пациентов имеют III и IV ФК (ВОЗ) на момент постановки диагноза, при этом эта

доля существенно не различается с данными регистра НИН, существовавшего в 1980-ые. [146]. Согласно данным российского регистра эта цифра составила 65% [6]. В настоящем исследовании доля пациентов с III и IV ФК (ВОЗ) была несколько ниже 57,6%, однако по-прежнему остается высокой. Важно отметить, что задержка в верификации диагноза ЛАГ ассоциирована с уменьшением выживаемости пациентов [147], а также с увеличением госпитализаций, большей продолжительностью нахождения в отделении реанимации и увеличением прямых затрат [148]. В нашем исследовании годовая выживаемость пациентов составила 88%, что также соответствует данным регистров [43, 45, 47, 48 50], при этом наблюдалась связь между смертностью и исходным ФК (ВОЗ). Хотя разница между подгруппами по исходному ФК (ВОЗ) была незначимой ($p > 0,05$), все умершие пациенты независимо от причины смерти относились к подгруппе исходного III-IV ФК (ВОЗ). Отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с мощностью выборки. Следует отметить, что по данным литературы, III и IV ФК (ВОЗ) ассоциирован с повышенным риском смерти или трансплантации [149-151].

Проблема позднего диагноза ЛАГ актуальна для различных стран мира и не отмечается существенного улучшения ситуации в течение времени. По данным регистра НИН среднее время от появления симптомов до постановки диагноза составляло 24 месяца [41]. Через 20 лет это время составило 27 мес. и более 33 мес. согласно французскому регистру и регистру REVEAL соответственно [47, 152]. В Германии время от появления симптомов до постановки диагноза составляло в среднем 27,6 мес. [38], в Чехии — $38,7 \pm 47,7$ мес. [136]. По данным Российского регистра у 2% пациентов диагноз идиопатическая ЛАГ установлен случайно при проведении диспансеризации, у остальных пациентов в среднем прошло примерно 3,5 мес. от момента появления жалоб до первого обращения к врачу, еще в среднем 3,0 мес. потребовалось на установление правильного диагноза [6]. Различия в результатах нашего исследования и Российского регистра могут быть объяснены тем, что КПОС выполнялась не всем пациентам, включенным в регистр, в то время как в нашем исследовании у всех пациентов учитывалось время от появления симптомов до верификации диагноза с помощью КПОС. Влияние проведения

КПОС на временную задержку в верификации диагноза ЛАГ отчасти подтверждается данными австралийского ретроспективного исследования DELAY: среднее время от дебюта симптомов до подтверждения диагноза с помощью КПОС составило 47 ± 34 месяцев, при этом время от первого контакта с врачом до проведения КПОС – $36,5 \pm 34,7$ мес. [36].

Несмотря на специфическую терапию и некоторое улучшение параметров функционального и гемодинамического статуса через год после верификации диагноза большинство пациентов в целом субъективно не отмечают положительную динамику, при этом 48,5% пациентов отмечают отрицательную динамику. Такое расхождение между объективными и субъективными данными может быть обусловлено в том числе и психоэмоциональным состоянием, например, депрессией, тревогой, стрессом, нарушением сна и т.д. [153]. В целом полученные данные соответствуют данным ранее опубликованных работ. По данным S. A. Helgeson и соавт. у большинства пациентов (84,9%; 95%ДИ: 76,9–90,5%) сохранялись сердечно-легочные симптомы (одышка, боль в груди, головокружение, отеки на ногах, сердцебиение), несмотря на лечение [59]. Кроме этого, предыдущие исследования показали, что физическая, эмоциональная и социальная сферы также были снижены у пациентов с ЛАГ несмотря на лечение [154-156].

ЛАГ – это не только социально-экономическая проблема на уровне пациента, но и существенная проблема на уровне государства и общества в целом. Согласно полученным данным, суммарные затраты в течение 12 мес. до верификации диагноза с помощью КПОС на исследуемую когорту пациентов (33 пациента до верификации диагноза, 32 — после нее) составили 11 977 548 руб., в течение 12 мес. после верификации диагноза — 41 330 941 руб. Для полного обеспечения ЛАГ-специфической терапией данную когорту пациентов необходимо дополнительно затратить 11 508 321 руб. Экстраполировать полученные данные на всю российскую популяцию невозможно ввиду отсутствия точных данных о заболеваемости и распространенности ЛАГ, так как мощности регистров недостаточно для оценки заболеваемости и распространенности. В региональный

сегмент Регистра редких заболеваний включены только пациенты с идиопатической ЛАГ; по данным этого регистра, в России 835 взрослых пациентов с идиопатической ЛАГ [5]. В Российский национальный регистр ЛГ было включено 470 пациентов с ЛАГ [6]. Таким образом, суммарные затраты при экстраполяции на всю популяцию могут составлять 607 048 196—1 078 479 242 руб. Однако следует учитывать, что данные регистров могут быть неполными, а также тот факт, что в них включены пациенты с уже верифицированным диагнозом ЛАГ, тогда как в текущее исследование включены только пациенты с впервые диагностированной ЛАГ. Согласно данным литературы, для ЛАГ характерны более высокие затраты по сравнению с общей популяцией, только прямые медицинские затраты могут быть в 2—4 раза выше, чем в контрольной группе без ЛАГ, как до установления диагноза, так и после него [114, 115]. Так, общие затраты на одного пациента с ЛАГ превосходят затраты на сахарный диабет 2-го типа [157], острый коронарный синдром [158], фибрилляцию предсердий [159] и сопоставимы с общими затратами на ХТЭЛГ [18].

ЛАГ-специфическая терапия, с одной стороны, обуславливает увеличение всех затрат после верификации диагноза ЛАГ, однако при этом не оказывает влияния на непрямые затраты. С другой стороны, отмечается уменьшение других прямых медицинских затрат, не связанных с затратами на ЛАГ-специфическую терапию, в первую очередь за счет снижения затрат на госпитализацию. ФК (ВОЗ) на момент верификации диагноза, который отображает тяжесть заболевания, не играл существенной роли в увеличении затрат, за исключением затрат на ЛАГ-специфическую терапию. Значимое увеличение прямых затрат в подгруппе исходного ФК III-IV (ВОЗ) обусловлено увеличением затрат на ЛАГ-специфическую терапию ввиду того, что пациенты в этой группе чаще получали комбинированную ЛАГ-специфическую терапию. Отсутствие статистически значимых различий прямых затрат между подгруппами исходного ФК (ВОЗ) обусловлено, вероятно, недостаточной мощностью выборки.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. В исследовании M. Sikirica и соавт., которые ретроспективно анализировали

американскую базу данных за 2004-2010 гг., наблюдалось снижение всех прямых затрат после верификации диагноза на 16%, несмотря на 6-кратное увеличение затрат на терапию. В то же время отмечалось 5-кратное снижение затрат на госпитализации, а также снижение других прямых затрат, несвязанных с терапией, что привело к уменьшению общих прямых затрат после верификации диагноза [119]. Однако анализ данных за 2010-2014 гг. не показал такого существенного снижения затрат на госпитализации, хотя отмечалось уменьшение всех прямых затрат, несвязанных с лекарственной терапией [120]. Такое различие в данных двух исследований можно объяснить появлением новых ЛАГ-специфических препаратов. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования: несмотря на существенное увеличение прямых затрат после верификации диагноза, которое обусловлено затратами на ЛАГ-специфическую терапию, отмечается уменьшение других прямых затрат. Таким образом, наблюдаемое после верификации ЛАГ снижение затрат, несвязанных с лекарственной терапией, может говорить о потенциальной экономической эффективности ЛАГ-специфической терапии в реальной клинической практике при снижении ее стоимости [160].

Настоящее исследование имеет определенные ограничения, свойственные для всех наблюдательных неинтервенционных исследований, связанные с его дизайном, что не исключает возможность систематических ошибок вследствие открытого дизайна, отсутствия группы сравнения и вероятности неполных или неточных данных. Еще одно ограничение исследования связано с тем, что в исследование были включены пациенты, у которых диагноз ЛАГ был подтвержден, неизвестно, скольким пациентам так и не был поставлен диагноз ЛАГ и как развивалось заболевание у этих пациентов.

Заключение

ЛАГ – это редкое труднодиагностируемое прогрессирующее заболевание с большой временной задержкой от появления первых симптомов до верификации диагноза. При этом существует прямая зависимость между временем от появления симптомов до постановки диагноза и тяжестью заболевания на момент верификации диагноза. ЛАГ наносит обществу и системе здравоохранения

большой социально-экономический ущерб, который в первую очередь обусловлен затратами на лекарственную терапию и госпитализации. Результаты настоящего исследования продемонстрировали снижение количества и продолжительности госпитализаций, а также некоторое улучшение функционального и гемодинамического статуса пациентов после верификации диагноза ЛАГ и назначения ЛАГ-специфической терапии, что может служить подтверждением клинической эффективности различных режимов ЛАГ-специфической терапии в условиях реальной клинической практики в России. Наблюдаемое после верификации ЛАГ снижение затрат, не связанных с лекарственной терапией, может говорить не только о клинической эффективности ЛАГ-специфической терапии, но и ее потенциальной экономической эффективности в реальной клинической практике при снижении ее стоимости.

Выводы

1. При оценке этиологии легочной артериальной гипертензии наиболее распространенной формой явилась идиопатическая легочная гипертензия (81,8%), медиана возраста пациентов составила 40 лет, с существенным преобладанием женского пола (84,8%). При верификации диагноза у 57,6% пациентов выявляется III и IV функциональный класс по классификации ВОЗ, что указывает на позднюю диагностику и отсрочку начала терапии, при этом медиана [min.: max.] числа клинических симптомов увеличивается с 2 [1; 7] в дебюте заболевания до 6 [2; 12] на момент установления диагноза. Кроме этого, большинство пациентов (64%) принимали в качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии монотерапию, что говорит о неоптимальном режиме терапии. На момент верификации диагноза 45,5% пациентов не работали до верификации диагноза, но только 12,1% пациентов не работали из-за симптомов легочной артериальной гипертензии.
2. В течение 12 мес. после верификации диагноза отмечается тенденция к эскалации ЛАГ-специфической терапии, существенное увеличение доли комбинированной терапии, при этом у пациентов отмечается улучшение функционального и гемодинамического статуса: увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (медиана на момент верификации диагноза составила – 340 м, через 12 месяцев медиана – 398 м.), улучшение систолической функции правого желудочка (увеличение медианы систолической экскурсии трикуспидального кольца, $p=0,001$) по данным эхокардиографии, а также сердечного выброса ($p=0,006$) и сердечного индекса ($p=0,012$) и сатурации венозной крови кислородом ($p=0,045$) по данным катетеризации правых отделов сердца. Кроме этого после верификации диагноза уменьшилось количество ($p<0,001$) и средняя продолжительность госпитализаций ($p=0,01$), статистически незначимое уменьшение количества амбулаторных визитов к врачу ($p=0,47$). Эти данные позволяют судить об эффективности ЛАГ-специфической терапии, проводимой в условиях реальной клинической практики.

3. Годичная выживаемость пациентов с ЛАГ составила 88%, все умершие пациенты независимо от причины смерти имели исходно IV функциональный класс по классификации ВОЗ, при этом значимых различий между подгруппами с различным исходным функциональный класс по классификации ВОЗ выявить не удалось.
4. Медиана общих затрат на одного пациента с легочной артериальной гипертензией в год составила 234 570 руб. до и 1 501 175 руб. после верификации диагноза: медиана прямых затрат – 110 661 / 902 456 руб., медиана прямых немедицинских затрат – 2213 / 74 025 руб., медиана непрямых затрат – 80 477 / 52 972 руб. до / после верификации ЛАГ, соответственно. Несмотря на значимое увеличение прямых затрат после верификации диагноза ($p < 0,001$), которое обусловлено затратами на ЛАГ-специфическую терапию (93,7% прямых медицинских затрат), отмечается уменьшение других прямых затрат ($p < 0,001$).

Практические рекомендации

1. Учитывая прямую корреляцию между временем от начала симптомов заболевания и тяжестью заболевания (функциональный класс на момент верификации диагноза) ранняя диагностика позволит улучшить исходы заболевания, в связи с чем необходима разработка скрининговых программ для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии и маршрутизации пациентов.
2. Требуется дальнейшая оптимизация режима терапии и решение проблем с лекарственным обеспечением для улучшения как функционального, так и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией, а также уменьшения частоты госпитализаций.
3. Необходима оптимизация анализа данных Российского национального регистра лёгочной гипертензии на основании полученных результатов, в том числе проведение фармакоэкономического анализа.
4. Требуется разработка клинико-статистических групп для легочной артериальной гипертензии. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в качестве основы для формирования новых и/или редакции уже имеющихся нозологических клинико-статистических групп.

Список сокращений

- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- БКК – блокатор кальциевых каналов
- ВВП – валового внутреннего продукта
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВПС – врожденный порок сердца
- ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
- ДЛА – давление в легочной артерии
- КПОС – катетеризация правых отделов сердца
- КСГ – клинико-статистическая группа
- ЛА – легочная артерия
- ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛС – лекарственное средство
- ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
- МКД – межквартильный диапазон
- ПЖ – правый желудочек
- рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- СДЛА – систолическое давления в легочной артерии
- Т6МХ – тест с 6 минутной ходьбой
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФДЭ-5 – фосфодиэстераза-5
- ФК – функциональный класс
- ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
- цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)
- ЭТ – эндотелин
- ЭхоКГ – эхокардиография
- VMР2 – рецептор костных морфогенетических белков II типа
- СОI – cost of illness (стоимость заболевания)

NO – оксид азота,

PPPM – per patient per month (на одного пациента в месяц)

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β

USD – долларов США

Список литературы

1. Humbert, M. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / M. Humbert, G. Kovacs, M. M. Hoeper, et al. // *Eur Respir J.* – 2023 – Vol. 61. – № 1. – P. 2200879.
2. Чазова, И. Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023) / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, А. А. Шмальц и др. // *Евразийский Кардиологический Журнал.* – 2024. – № 1. – С. 6-85.
3. Leber, L. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review / L. Leber, A. Beaudet, A. Muller // *Pulm Circ.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 2045894020977300.
4. Örem, C. Epidemiology of pulmonary hypertension in the elderly / C. Örem // *J Geriatr Cardiol.* – 2017. – Vol. 14. – № 1. – P. 11-16.
5. Комитет Государственной Думы по охране здоровья. Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации. Ежегодный бюллетень Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям. – М., 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.komitet22.km.duma.gov.ru/upload/site21/Byulleten_po_redkim_zabolevaniyam_2021.pdf (Дата доступа: 01.12.22).
6. Чазова, И. Е. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра / И. Е. Чазова, О. А. Архипова, Т. В. Мартынюк // *Терапевтический архив.* – 2019. – Т. 91. – № 1. – С. 24-31.
7. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Дата доступа: 11.02.2024).
8. Серпик, В. Г. Фармакоэкономический анализ средств лечения легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации / В. Г. Серпик, Е. Е. Аринина // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2016. – Т. 4. – № 3. – С. 40-46.
9. Pitre, T. Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis / T. Pitre, J. Su, S. Cui, et al. // *Eur Respir Rev.* – Vol. 31. – № 165. – P. 220036.

10. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 (ред. от 05.06.2020) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» // Собрание законодательства РФ. – 07.05.2012 – № 19 – ст. 2428.
11. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 февраля 2024 г. № 31-2/200, «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/c2b/na151w5jg3ovicdh0rhy21r4c0q2ruir.pdf> (Дата доступа: 29.06.24).
12. Хабриев, Р. У. Оценка технологии здравоохранения / Р. У. Хабриев, Р. И. Ягудина, Н. Г. Правдюк. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 416 с.
13. Стародубов, В. И. Оценка медицинских технологий. Международный опыт / под ред. академика РАМН В. И. Стародубова и И. Н. Каграманяна. – Москва: издано при поддержке Ассоциации международных фармацевтических производителей, 2012. – 101 с.
14. Ягудина, Р. И. Анализ “стоимости болезни”: Виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации / Р. И. Ягудина, И. Ю. Зинчук, М. М. Литвиненко // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т. 5. – № 1. – С. 4-9.
15. Зеленова, О. В. Социальная стоимость болезни – новые возможности для принятия решения на примере прямых затрат терапии осложнений сахарного диабета 2-го типа / О. В. Зеленова, С. И. Абрамов, Е. А. Крекнина, Е. Г. Зеленова // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2017. Т. – 4. – № 1. – С. 6–13.

16. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes / M. E. Drummond, B. O'Brien, G. L. Stoddart, G. W. Torrance. – Oxford university press, 1999. – 445 p.
17. Методические рекомендации по организации и проведению клиникоэкономического анализа медицинских изделий: методические рекомендации / составители: Л. С. Краснова, Е. С. Арькова, Е. А. Лучинин и др. – Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – 60 с.
18. Чазова, И. Е. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, З. С. Валиева и др. // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 9. – С. 101-109.
19. Авдеев, С. Н. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Авдеев, О. Л. Барбараш, А. Е. Баутин, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 12. – С. 4683.
20. Andre, P. Therapeutic Approaches for Treating Pulmonary Arterial Hypertension by Correcting Imbalanced TGF- β Superfamily Signaling / P. Andre, S. R. Joshi, S. D. Briscoe, et al. // Front Med (Lausanne). – 2022. – №8. – P. 814222.
21. Humbert, M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives / M. Humbert, C. Guignabert, S. Bonnet, et al. // Eur Respir J. – 2019. – Vol. 53. – №1. – P. 1801887.
22. Иванов, К. И. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии / К. И. Иванов // Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 803–810.
23. Мартынюк, Т. В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение / Т. В. Мартынюк. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. – 304 с.
24. Валиева, З. С. Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии / З. С. Валиева, Э. Г. Валеева, С. И. Глухова и др. // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11. № 4. – С. 62-67.

25. Mandras, S. A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians / S. A. Mandras, H. S. Mehta, A. Vaidya // *Mayo Clin Proc.* – 2020. – Vol. 95. – № 9. – P. 1978–1988.
26. Frost, A. Diagnosis of pulmonary hypertension / A. Frost, D. Badesch, J. S. R. Gibbs, et al. // *Eur Respir J.* – 2019. – T. 53. – № 1. – C. 1801904.
27. Galiè, N. 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) / N. Galiè, M. Humbert, J. L. Vachiery, et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 1. – P. 67-119.
28. Gonzalez-Hermosillo, L. M. Right Heart Catheterization (RHC): A Comprehensive Review of Provocation Tests and Hepatic Hemodynamics in Patients With Pulmonary Hypertension (PH) / L. M. Gonzalez-Hermosillo, G. Cueto-Robledo, E. Roldan-Valadez, et al. // *Curr Probl Cardiol.* – 2022. – Vol. – 47. – № 12. – P. 101351.
29. D'Alto, M. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues / M. D'Alto, K. Dimopoulos, J. G. Coghlan, et al. // *Heart Fail Clin.* – 2018. – Vol. 14. – № 3. – P. 467-477.
30. Topyła-Putowska, W. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: Comprehensive Evaluation and Technical Considerations / W. Topyła-Putowska, M. Tomaszewski, A. Wysokiński, A. Tomaszewski // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 15. – P. 3229.
31. Ferrara, F. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension / F. Ferrara, X. Zhou, L. Gargani, et al. // *Curr Cardiol Rep.* – 2019. – Vol. 21. – №4. – P. 22.
32. Maron, B. A. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer / B. A. Maron // *J Am Heart Assoc.* – 2023. – Vol. – 12. – № 8. – P. e029024.

33. Vachiéry, J. L. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension / J. L. Vachiéry, S. Gaine // *Eur Respir Rev.* – 2012. – Vol. 21 – № 126. – P. 313-20.
34. Didden, E. M. Time to diagnosis of pulmonary hypertension and diagnostic burden: A retrospective analysis of nationwide US healthcare data / E. M. Didden, E. Lee, J. Wyckmans J, et al. // *Pulm Circ.* – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. e12188.
35. Резухина, Е. А. Профиль пациентов с впервые установленной легочной артериальной гипертензией на фоне системных заболеваний соединительной ткани: взгляд кардиолога / Е. А. Резухина, М. А. Зубова, О. В. Родненков, Т. В. Мартынюк // *Евразийский Кардиологический Журнал.* – 2023. – № 2. – С. 48-55.
36. Strange, G. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study / G. Strange, E. Gabbay, F. Kermeen, et al. // *Pulm Circ.* – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 89-94.
37. Brown, L. M. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry / L. M. Brown, H. Chen, S. Halpern, et al. // *Chest.* – 2011. – Vol. 140. – № 1. – P. 19-26.
38. Wilkens, H. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany / H. Wilkens, F. Grimminger, M. Hoeper, et al. // *Respir Med.* – 2010. – Vol. 104. – № 6. – P. 902-10.
39. Armstrong, I. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients / I. Armstrong, C. Billings, D. G. Kiely, et al. // *BMC Pulm Med.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 67.
40. McGoon, M. D. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries / M. D. McGoon, R. L. Benza, P. Escribano-Subias, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – Suppl. 25. – P. D51–D59.
41. Rich, S. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study / S. Rich, D. R. Dantzker, S. M. Ayres, et al // *Ann Intern Med.* – 1987. – Vol. –107. – № 2. – P. 216-23.
42. D'Alonzo, G. E. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry / G. E. D'Alonzo, R. J. Barst, S. M. Ayres, et al. // *Ann Intern Med.* – 1991. – Vol. 115. – № 5. – P. 343-9.

43. Hoeper, M. M. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry / M. M. Hoeper, C. Pausch, E Grünig, et al // Eur Respir J. – 2022. – Vol. 59. – № 6. – P. 2102024.
44. Rådegran, G. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014 / G. Rådegran, B. Kjellström, B. Ekmeahag, et al. // Scand Cardiovasc J. – 2016. – Vol. 50. – № 4. – P. 243-50.
45. Benza, R. L. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry / R. L. Benza, D. P. Miller, R. J. Barst, et al. // Chest. – 2012. – №142. – P. 448–456.
46. Kearney, K. Impact of Initial Therapeutic Strategy on Long-Term Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension: An Analysis of the PHSANZ Registry / K. Kearney, M. Lavender, R. Cordina et al. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2022. –Vol. 41. – № 4. – P. S27-S28.
47. Humbert, M. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry / M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat, et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2006. – Vol. 173. – № 9. P. 1023-30.
48. Humbert, M. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension / M. Humbert, O. Sitbon, A. Yaïci, et al. // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – № 3. – P. 549-55.
49. Ling, Y. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland / Y. Ling, M. K. Johnson, D. G. Kiely, et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 186. – № 8. – P. 790-6.
50. Escribano-Subias, P. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry / P. Escribano-Subias, I. Blanco, M. López-Meseguer, et al. // Eur Respir J. – 2012. – Vol. 40. – № 3. – P. 596-603.
51. Strange, G. Survival of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Patients in the Modern Era in Australia and New Zealand / G. Strange, E. M. Lau, E. Giannoulatou, et al. // Heart Lung Circ. – 2018. – Vol. 27. – № 11. – P. 1368-1375.

52. Chang, K. Y. Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Era: Early Insights From the Pulmonary Hypertension Association Registry / K. Y. Chang, S. Duval, D. B. Badesch, et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2023. – Vol. 11. – № 9. – P. e024969.
53. McGoon, M. D. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries / M. D. McGoon, R. L. Benza, P. Escribano-Subias, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – № 25 Suppl. – P. D51-9.
54. Закиев, В. Д. Заболеваемость и распространенность легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной красной волчанкой. Систематический обзор / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская // *Клинический разбор в общей медицине.* – 2024. – Т. 5. – № 2. – С. 48-52.
55. Клименко, А. А. Нетрудоспособность при системной склеродермии – что известно? / А. А. Клименко, Е. П. Михеева, Н. А. Шостак, Н. А. Демидова // *Научно-практическая ревматология.* – 2023. – Т. 61. – № 6. – С. 672-677.
56. Кричевская, О. А. О некоторых подходах к количественной оценке снижения производительности труда при ревматических заболеваниях / О. А. Кричевская, О. Ю. Вакуленко, Д. В. Горячев, Ш. Ф Эрдеc // *Научно-практическая ревматология.* – 2012. – Т. 50. – № 5. – С. 90-97.
57. Armstrong, I. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients / I. Armstrong, C. Billings, D. G. Kiely, et al. // *BMC Pulm Med.* – 2019. – Vol. – 19. – № 1. – P. 67.
58. Fuge, J. Impact of Pulmonary Arterial Hypertension on Employment, Work Productivity, and Quality of Life - Results of a Cross-Sectional Multi-Center Study / J. Fuge, D. H. Park, T. von Lengerke, et al. // *Front Psychiatry.* – 2022. – № 12. – P. 781532.
59. Helgeson, S. A. Psychosocial and Financial Burden of Therapy in USA Patients with Pulmonary Arterial Hypertension / S. A. Helgeson, D. Menon, H. Helmi, et al. // *Diseases.* – 2020. – Vol. 8. – № 2. – P. 22.

60. Sitbon, O. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience / O. Sitbon, A. Vonk Noordegraaf // *Eur Respir Rev.* – 2017. – Vol. 26. – № 143. – P. 160055.
61. Sitbon, O. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension / O. Sitbon, M. Humbert, X. Jaïs, et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – № 23. – P. 3105-11.
62. Naranjo, M. Frequency of acute vasodilator response (AVR) in incident and prevalent patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary vascular disease phenomics study / M. Naranjo, E. B. Rosenzweig, A. R. Hemnes, et al. // *Pulm Circ.* – 2023. – Vol. 13. – № 3. – P. e12281.
63. Montani, D. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension / D. Montani, L. Savale, D. Natali, et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – № 15. – P. 1898-907.
64. Chaumais, M. C. Pharmacokinetic evaluation of continuous intravenous epoprostenol / M. C. Chaumais, M. Jobard, A. Huertas, et al. // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2010. – Vol. 6. – № 12. – P. 1587-98.
65. Rubin, L. J. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial / L. J. Rubin, J. Mendoza, M. Hood, et al. // *Ann Intern Med.* – 1990. – Vol. 112. – № 7. – P. 485-91.
66. Barst, R. J. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension / R. J. Barst, L. J. Rubin, W. A. Long, et al. // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 334. – № 5. – P. 296-301.
67. Badesch, D. B. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial / D. B. Badesch, V. F. Tapson, M. D. McGoon, et al. // *Ann Intern Med.* – 2000. – Vol. 132. – № 6. – P. 425-34.
68. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Remodulin (Treprostinil Sodium) Injection, Company: United Therapeutics Corporation, Application No.: 21-272, Approval Date: 5/21/02. Rockville (MD): May 21, 2002. (FDA drug approval package) [Электронный ресурс]. Режим доступа:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-272_Remodulin.cfm

(Дата доступа: 29.06.24).

69. Barst, R. J. Pulmonary hypertension: past, present and future / R. J. Barst // *Ann Thorac Med.* – 2008. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-4.
70. Simonneau, G. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / G. Simonneau, R. J. Barst, N. Galie, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – № 6. – 800-4.
71. McLaughlin, V. V. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial / V. V. McLaughlin, R. L. Benza, L. J. Rubin, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – № 18. – P. 1915-22.
72. Tapson, V. F. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial / V. F. Tapson, Z. C. Jing, K. F. Xu, et al. // *Chest.* – 2013. – № 144. – P. 952–95.
73. Tapson, V. F. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial / V. F. Tapson, F. Torres, F. Kermeen, et al. // *Chest.* – 2012. – № 142. – P. 1383–1390.
74. Jing, Z. C. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial / Z. C. Jing, K. Parikh, T. Pulido, et al. // *Circulation.* – 2013. – № 127. – P. 624–633.
75. White, R. J. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial / R. J. White, C. Jerjes-Sanchez, G. M. Bohns Meyer, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – № 201. – P. 707–717.
76. Nishio, S. Pharmacological and clinical properties of beraprost sodium, orally active prostacyclin analogue / S. Nishio, H. Kurumatani // *Nihon Yakurigaku Zasshi.* – 2001. – Vol. 117. – № 2. – P. 123-30.

77. Ткачева, А. А. Патогенетическое обоснование применения простаноидов и место ингаляционного илопроста в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией / А. А. Ткачева, З. С. Валиева, Т. В. Мартынюк // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 8. – № 1. – С. 23-30.
78. Galiè, N. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / N. Galiè, M. Humbert, J. L. Vachiéry, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – № 9. – P. 1496-502.
79. Barst, R. J. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension / R. J. Barst, M. McGoon, V. McLaughlin, et al. // J Am Coll Cardiol. – Vol. 41. – № 12. – P. 2119-25.
80. Мартынюк, Т.В. Оценка приверженности пациентов с легочной гипертензией лечению ингаляционным илопростом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT / Т.В. Мартынюк // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 12-27.
81. Olschewski, H. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension / H. Olschewski, G. Simonneau, N. Galiè, et al. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347. – № 5. – P. 322-9.
82. Валиева, З. С. Опыт применения бозентана при легочной артериальной гипертензии: российский и зарубежный опыт / З. С. Валиева, Т. В. Мартынюк, И. Е. Чазова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – №8. – С. 95-103.
83. Channick, R. N., Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study / R. N. Channick, G. Simonneau, O Sitbon, et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – № 9288. – P. 1119-23.
84. Galiè, N. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial / N. Galiè, L. J. Rubin, M. Hoeper, et al. // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – № 9630. – P. 2093-100.
85. Rubin, L. J. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension / L. J. Rubin, D. B. Badesch, R. J. Barst, et al. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. – № 12. – P. 896-903.

86. Casserly, B. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension / B. Casserly, J. R. Klinger // *Drug Des Devel Ther.* – 2009. – № 2. – P. 265-80.
87. Galiè, N. 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 / N. Galiè, H. Olschewski, R. J. Oudiz, et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – № 23. – P. 3010-9.
88. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Opsumit (macitentan) Tablets, Company: Actelion Pharmaceuticals, Application No.: 204410, Approval Date: 10/18/2013. Rockville (MD): October 18, 2013. (FDA drug approval package) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204410Orig1s000TOC.cfm (Дата доступа: 29.06.24).
89. Pulido, T. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension / T. Pulido, I. Adzerikho, R. N. Channick, et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – № 9. – P. 809-18.
90. Shah, A. J. New Drugs and Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension / A. J. Shah, T. Beckmann, M. Vorla, D. K. Kalra // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 6. – P. 5850.
91. Shi, Q. Sildenafil for adult Asian patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis / Q. Shi, Z. Wang, N. Yang, et al. // *Ann Palliat Med.* – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 339-351.
92. Alamri, A. K. Novel Drugs for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Where Are We Going? / A. K. Alamri, C. L. Ma, J. J. Ryan // *Drugs.* – 2023. – Vol. 83. – № 7. – P. 577-585.
93. Galiè, N. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension / N. Galiè, H. A. Ghofrani, A. Torbicki, et al. // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353. – № 20. – P. 2148-57.
94. Galiè, N. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension / N. Galiè, B. H. Brundage, H. A. Ghofrani, et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – № 22. – P. 2894-903.

95. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Adempas (riociguat) Tablets, Company: Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc., Application No.: 204819, Approval Date: 10/8/2013. Rockville (MD): October 8, 2013. (FDA drug approval package) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204819Orig1s000TOC.cfm (Дата доступа: 29.06.24).
96. Ghofrani, H. A. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension / H. A. Ghofrani, N. Galiè, F. Grimminger et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – № 4. – P. 330-40.
97. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Uptravi (selexipag) Tablets, Company: Actelion Pharmaceuticals, Ltd, Application No.: 207947, Approval Date: 12/21/2015. Rockville (MD): December 21, 2015. (FDA drug approval package) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207947Orig1s000TOC.cfm (Дата доступа: 29.06.24)
98. Simonneau, G. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension / G. Simonneau, A. Torbicki, M. M. Hoeper, et al. // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 40. – №4– P. 874–880.
99. Sitbon, O. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension / O. Sitbon, R. Channick, K. M. Chin, et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol 373. – № 26. – P. 2522–2533.
100. Закиев, В. Д. Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2024. – Т. 33. – № 3. – С. 14-20.
101. Galiè, N. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. / N. Galiè, J. A. Barberà, A. E. Frost, et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – № 9. – P. 834-44.
102. Hoeper, M. M. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study / M. M. Hoeper, V. V.

- McLaughlin, J. A. Barberá, et al. // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 4. – № 11. – P. 894-901.
103. Chin, K. M. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension / K. M. Chin, O. Sitbon, M. Doelberg, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 78. – № 14. – P. 1393–1403.
104. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. – Москва: Издательство ОКИ, 2013. – 42 с.
105. Закиев, В. Д. Социально-экономическое бремя легочной гипертензии: актуальность оценки в России и мире / В. Д. Закиев, А. Д. Гвоздева, Т. В. Мартынюк // *Терапевтический архив.* – 2020. – Т. 92. – № 4. – С. 125-131.
106. Омеляновский, В. В. Анализ стоимости болезни – проблемы и пути решения / В. В. Омеляновский, М. В. Авксентьева, Е. В. Деркач и др. // *Педиатрическая фармакология.* – 2011. – Т. 3. – С. 6–12.
107. Игнатьева, В. И. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения / В. И. Игнатьева, М.В. Авксентьева // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2014. – Т. 7. – № 3. – С. 3-11.
108. Ягудина, Р. И. Методология анализа затрат / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2016. – Т. 4. – № 2. – С. 5-9.
109. Ягудина, Р. И. Методология проведения анализа «Затрат» при проведении фармакоэкономических исследований / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, И. А. Комаров // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2011. – № 3. – С. 3-6.
110. Burger, C. D. Early intervention in the management of pulmonary arterial hypertension: clinical and economic outcomes / C. D. Burger, M. Ghandour, D. Padmanabhan Menon, et al. // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2017. – № 9. – P. 731–739.

111. Michelakis, E. D. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improved functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension / E. D. Michelakis, W. Tymchak, M. Noga, et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – № 17. – P. 2066-9.
112. Hoepfer, M. M. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension / M. M. Hoepfer, C. Faulenbach, H. Golpon, et al. // *Eur Respir J*. – 2004. – Vol. 24. – № 6. – p. 1007-10
113. Burke, J. P. Characterizing pulmonary hypertension-related hospitalization costs among Medicare Advantage or commercially insured patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective database study / J. P. Burke, E. Hunsche, E. Regulier, et al. // *Am J Manag Care*. – 2015. – Vol. 21. – № 3 Suppl. – P. s47–s58.
114. Kirson, N. Y. Excess costs associated with patients with pulmonary arterial hypertension in a US privately insured population / N. Y. Kirson, H. G. Birnbaum, J. I. Ivanova, et al. // *Appl Health Econ Health Policy*. – 2011. – Vol. 9. – № 5. – P. 293-303.
115. Said, Q. The cost to managed care of managing pulmonary hypertension / Q. Said, B. C. Martin, V. N. Joish, et al. // *J Med Econ*. – 2012. – Vol. 15. – № 3. – P. 500-8.
116. Angalakuditi, M. Treatment patterns and resource utilization and costs among patients with pulmonary arterial hypertension in the United States / M. Angalakuditi, E. Edgell, A. Beardsworth, et al. // *J Med Econ*. – 2010. – Vol. 13. – № 3. – P. 393-402.
117. Gu, S. Systematic Review of the Economic Burden of Pulmonary Arterial Hypertension / S. Gu, H. Hu, H. Dong // *PharmacoEconomics*. 2015. – Vol. 34. – № 6. – P. 533–550.
118. Copher, R. Treatment patterns and healthcare system burden of managed care patients with suspected pulmonary arterial hypertension in the United States / R. Copher, A. Cerulli, A. Watkins, M. Laura Monsalvo // *J Med Econ*. – 2012. – Vol. 15. – № 5. – P. 947-55.

119. Sikirica, M. The economic burden of pulmonary arterial hypertension (PAH) in the US on payers and patients / M. Sikirica, S. R. Iorga, T. Bancroft, J. Potash // *BMC Health Serv Res.* – 2014. – № 14. – P. 676.
120. Burger, C. D. Treatment Patterns and Associated Health Care Costs Before and After Treatment Initiation Among Pulmonary Arterial Hypertension Patients in the United States / C. D. Burger, A. B. Ozbay, H. M. Lazarus, et al. // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2018. – Vol. 24. – № 8. – P. 834-842.
121. Studer, S. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and healthcare costs among patients with pulmonary arterial hypertension in a real-world US database / S. Studer, M. Hull, J. Pruet, et al. // *Pulm Circ.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 2045894018816294.
122. Dufour, R. Healthcare resource utilization and costs for patients with pulmonary arterial hypertension: real-world documentation of functional class / R. Dufour, J. Pruet, N. Hu, et al. // *J Med Econ.* – 2017. – Vol. 20. – № 11. – P. 1178-1186.
123. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (Дата доступа: 11.10.21).
124. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://fas.gov.ru/documents/687688> (Дата доступа: 11.10.21).
125. Информационный Web-портал «Справмедика» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://003ms.ru/> (Дата доступа: 11.10.21).
126. Единая информационная система в сфере государственных закупок [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (Дата доступа: 11.10.21).
127. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города

- Москвы на 2021 год. Московский городской фонд обязательного медицинского страхования [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2021> (Дата доступа: 11.10.21).
128. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 30 декабря 2020 г. №11-7/И/2-20671, 00-10-26-2-04/11-51 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.zdrav.ru/files/2021/January/medod-rekomendaciiKSG_30-12-20.PDF (Дата доступа: 11.10.21).
129. Федеральный закон «О трудовых пенсиях в Российской Федерации» №173-ФЗ от 17 декабря 2001 г. (ред. от 08.12.20) // Собрание законодательства Российской Федерации. — 24.12.2011. — №7 52. — Ст. 900.
130. Пенсионный фонд Российской Федерации [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pfr.gov.ru/> (Дата доступа: 11.10.21).
131. Федеральная служба государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике Российской Федерации в 1991—2021 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries (Дата доступа: 11.10.21).
132. Федеральная служба государственной статистики. Социально-экономическое положение России за январь—апрель 2021 года [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Qurp6hjO/osn-04-2021.pdf> (Дата доступа: 11.10.21).
133. Закиев, В. Д. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская и др. // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30. – № 3. – С. 258-271.
134. Закиев, В. Д. Комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией

- в условиях реальной клинической практики / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская, С. В. Коркач-Романов // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30. – № 4. – С. 390-399.
135. Закиев, В. Д. Социально-экономическое бремя впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и влияние ранней инициации патогенетической терапии на затраты по данным реальной клинической практики в России / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, А. А. Ведерников и др. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2023. – № 1. – С. 99-113.
136. Jansa, P. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry / P. Jansa, J. Jarkovsky, H. Al-Hiti, et al. // BMC Pulm Med. – 2014. – № 14. – P. 45.
137. McGoon, M. D. REVEAL a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry / M. D. McGoon, D. P. Miller // Eur Respir Rev. – 2012. Vol. – 21. – № 123. – P. 8-18.
138. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат. сб. / Росстат. – P76 Москва, 2022 – 691 с.
139. Channick, R. N. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial / R. N. Channick, M. Delcroix, Ghofrani H. A., et al. // JACC Heart Fail. – 2015. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-8.
140. Yang, X. Associations Between Sildenafil Use and Changes in Days of Hospitalization in a Population With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease / X. Yang, K. N. Sanders, J. Mardekian, et al. // Clin Ther. – 2015. – Vol. 37. – № 5. – P. 1055-63.
141. Vachiéry, J. L. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial / J. L. Vachiéry, N. Galiè, J. A. Barberá, et al. // J Heart Lung Transplant. – 2019. – Vol. 38. – № 2. – P. 194-202.
142. Maron, B. A. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs

- Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program / B. A. Maron, E. Hess, T. M. Maddox, et al. // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – № 13. – P. 1240-8.
143. Yuncu, G. Hemoptysis developing soon after use of sildenafil: an observation on two cases / G. Yuncu, S. Ozkurt, Z. Sinik, G. Kiter // *Asian Journal of Andrology*. – 2006. – № 8. – P. 757-758.
144. Nour, S. M. Hemoptysis and respiratory failure following sildenafil use for pulmonary hypertension / S. M. Nour, H. A. Nour, J. B Mehta // *Tenn Med*. – 2013. – Vol. – 106. – № 3. – P. 34-5.
145. Liu, Q. Q. The limits of oral therapy in pulmonary arterial hypertension management / Q. Q. Liu, C. J. Zhi // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 1731-41.
146. Frost, A. E. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries / A. E. Frost, D. B. Badesch, R. J. Barst, et al. // *Chest*. – 2011. – Vol. 139. – № 1. – P. 128-37.
147. Khou, V. Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry / V. Khou, J. J. Anderson, G. Strange, et al. // *Respirology*. – 2020. – Vol. 25. – № 8. – P. 863-871.
148. DuBrock, H. M. Economic Burden of Delayed Diagnosis in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) / H. M. DuBrock, H. D. Germack, M. Gauthier-Loiselle, et al. // *Pharmacoecon Open*. – 2024. – Vol. 8. – № 1. – P. 133-146.
149. Boucly, A. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension / A. Boucly, J. Weatherald, L. Savale, et al. // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol. 50. – № 2. – P. 1700889.
150. Weatherald, J. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension / J. Weatherald, A. Boucly, D. Chemla, et al. // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 7. – P. 693-704.
151. Sitbon, O. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival / O. Sitbon, M. Humbert, H. Nunes, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol. 40. – № 4. – P. 780-8.

152. Badesch, D. B. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry / D. B. Badesch, G. E. Raskob, C. G. Elliott, et al. // Chest. – 2010. – Vol. 137. – № 2. – P. 376-87.
153. Sarzyńska, K. Quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis / K. Sarzyńska, N. Świątoniowska-Lonc, K. Dudek, et al. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2021. – Vol. 25. – № 15. – P. 4983-4998.
154. Zlupko, M. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension / M. Zlupko, M. O. Harhay, R. Gallop, et al. // Respir Med. – 2008. – Vol. 102. – № 10. – P. 1431-8.
155. Swetz, K. M. Symptom burden, quality of life, and attitudes toward palliative care in patients with pulmonary arterial hypertension: results from a cross-sectional patient survey / K. M. Swetz, T. D. Shanafelt, L. B. Drozdowicz, et al. // J Heart Lung Transplant. – 2012. – Vol. 31. – № 10. – P. 1102-8.
156. Guillevin, L. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives / L. Guillevin, I. Armstrong, R. Aldrighetti, et al. // Eur Respir Rev. – 2013. – Vol. 22. – № 130. – P. 535-42.
157. Дедов, И. И. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 / И. И. Дедов, М. Ф. Калашникова, Д. Ю. Белоусов и др. // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 6. – С. 403-419.
158. Концевая, А. В. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации / А. В. Концевая, А. М. Калинина, И. Е. Колтунов, Р. Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 158-166.
159. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации / А. С. Колбин, Б. А. Татарский, И. Н. Бисерова и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19. – № 4. – С. 17-22.

160. Закиев, В. Д. Экономическое бремя легочной артериальной гипертензии. Систематический обзор / В. Д. Закиев, Т. В. Мартынюк, Ю. В. Котовская // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29 – № 3S. – С. 88-97.