

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-8-16

УДК 615.036.2:615.036.8

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РИОЦИГУАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ, РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИЛИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Андрей В. АВДЕЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>,
 Мурат А. МУКАРОВ², <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>,
 Сабир К. ЖАУГАСHEBA³, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,
 Любовь И. ПИВЕНЬ³, <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,
 Татьяна В. КИМ³, <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>

¹РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

²АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

³НАО «Медицинский университет г. Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан



Авдеев А.В.

Риоцигуат включен в международные руководства и отечественные клинические протоколы по лечению легочной гипертензии (ЛГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), где является препаратом первого выбора для лечения пациентов с неоперабельной, персистирующей и рецидивирующей формами ХТЭЛГ. В этой связи имеется необходимость включения данного лекарственного средства в перечни возмещения в рамках ГОБМП и системе ОСМС, что облегчит доступ к лекарственному обеспечению пациентов, страдающих ЛГ и ХТЭЛГ.

Цель исследования. Определение параметров эффективности затрат использования препарата риоцигуат в сравнении с препаратом бозентан и комбинированной терапией бозентан / силденафил в медикаментозной терапии ХТЭЛГ.

Материал и методы. Была построена Марковская модель динамики ХТЭЛГ у пациентов при назначении риоцигуата по сравнению с применением бозентана и силденафила. Шаг моделирования составил 16 недель, горизонт моделирования – 10 лет.

В модели были учтены прямые медицинские затраты на одного пациента, включая затраты на лекарственную терапию, затраты на посещение врача в амбулаторных условиях по причине ХТЭЛГ, затраты на госпитализацию по причине клинического ухудшения ХТЭЛГ, вызов скорой медицинской помощи.

Результаты и обсуждение. Результаты фармакоэкономического Марковского моделирования «затраты-эффективность» показал, что применение риоцигуата выявляет доминирующее положение по сравнению с практикой использования для специфической терапии препарата бозентан с добавлением силденафила при ухудшении состояния пациента до III-IV функционального класса (ФК). Риоцигуат характеризуется лучшими значениями коэффициентов «затраты-эффективность» по критерию эффективности повышения ФК и критерию «величина дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой».

Результаты анализа влияния на бюджет показали, что включение риоцигуата в ГОБМП/ОСМС приведет к экономии бюджетных средств в размере 154 млн. тенге в первый год, 294 млн. тенге на второй год и 415 млн. тенге на третий год в сравнении с существующей клинической практикой, когда риоцигуат не используется.

Вывод. На основании проведенного комплексного фармакоэкономического анализа применение препарата риоцигуат у пациентов с неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей формой ХТЭЛГ является более предпочтительной стратегией по сравнению со стратегией использования препарата бозентан с добавлением силденафила и позволит сократить расходы бюджета в рамках ГОБМП и системе ОСМС.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, риоцигуат.

Для цитирования: Авдеев А.В., Мукаров М.А., Жаугашева С.К., Пивень Л.И., Ким Т.В. Клинико-экономическая оценка эффективности применения препарата риоцигуат при лечении пациентов с неоперабельной, рецидивирующей или персистирующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в условиях Республики Казахстан // Медицина (Алматы). – 2020. - №3-4 (213-214). – С. 8-16. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-8-16

Контакты: Авдеев Андрей Владиславович, магистр медицинских наук, начальник отдела стратегического и инновационного развития РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Нур-Султан, e-mail: avdeyev.andrey@yahoo.com

Contacts: Andrey Avdeyev, Master of Medical Sciences, Head of Strategic and Innovation Development Department of the Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, e-mail: avdeyev.andrey@yahoo.com

Поступила: 15.06.2020

Рецензенты: Мукатова Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, e-mail: mukatovair@mail.ru

Гуляев Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, ведущий сотрудник ЧУ «National Laboratory Astana», АО «Назарбаев Университет», г. Нур-Султан, e-mail: akin@mail.ru

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖАҒДАЙЫНДА ОТА ЖАСАУҒА ЖАТПАЙТЫН,
ҚАЙТАЛАНАТЫН НЕМЕСЕ ҰЗАҚ САҚТАЛАТЫН СОЗЫЛМАЛЫ ТРОМБОЭМБОЛИЯЛЫҚ
ӨКПЕ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУ КЕЗІНДЕ РИОЦИГУАТ ПРЕПАРАТЫН
ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІН КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТҰРҒЫДАН БАҒАЛАУ**

Андрей В. АВДЕЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>,
Мұрат А. МҰҚАРОВ², <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>,
Сәбира К. ЖАУҒАШЕВА³, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,
Любовь И. ПИВЕНЬ³, <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,
Татьяна В. КИМ³, <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>

¹«Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы» РМК ШЖҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,
²«Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,
³«Қарағанды Медициналық Университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

Риоцигуат өкпе гипертензиясын (ӨГ) және созылмалы тромбоэмболиялық өкпе гипертензиясын (СТЭӨГ) емдеу жөніндегі халықаралық басшылықтар мен отандық клиникалық емдеу хаттамаларына енгізілген, бұл орайда ол науқастарды емдеу кезінде алғаш болып таңдалатын препарат. Осыған байланысты бұл дәрілік затты ТМККК шеңберінде және МӘМС жүйесінде өтеу тізбесіне енгізу қажеттілігі туындауда, бұл ӨГ пен СТЭӨГ ауруларынан зардап шегетін науқастарды дәрі-дәмекпен қамтамасыз етуге қолжетімділікті арттырады.

Зерттеу мақсаты. Риоцигуат препаратын бозентан препаратымен салыстырғанда, сондай-ақ СТЭӨГ дәрі-дәрмекті терапиясындағы бозентан/ силденафил аралас терапиясымен салыстырғандағы пайдалану кезінде шығындар тиімділігінің параметрлерін анықтау.

Материал және әдістері. Бозентан мен силденафилды қолдануымен салыстырғанда риоцигуатты қолданғандағы науқастардың СТЭӨГ динамикасының Марков моделі салынды. Модельдеу қадамы 16 аптаны, модельдеу көкжиегі – 10 жылды құрады.

Модельдеу кезінде дәрілік терапияға арналған шығындарды, СТЭӨГ себебімен амбулаториялық жағдайда дәрігерге баруға арналған шығындарды, СТЭӨГ ауруының клиникалық нашарлауы мен жедел медициналық көмекті шақыру себебінен емдеуге жатқызуға арналған шығындарды қоса алғанда, бір пациентке есептегендегі тікелей медициналық шығындар ескерілді.

Нәтижелері және талқылауы. Марковтың «Шығындар-тиімділік» фармакоэкономикалық үлгілеудің нәтижелеріне сәйкес, III-IV функционалдық классқа (ФК) дейін науқастың жай-күйі нашарлаған кезде силденафил қосып, бозентан препаратын арнайы емдеу үшін пайдалану тәжірибесімен салыстырғанда риоцигуатты қолдану басым нәтижелерді көрсетті. Риоцигуат ФК жоғарылату тиімділігінің өлшемі мен «6 минуттық жүру тестіндегі қашықтық шамасы» өлшемі бойынша «шығындар-тиімділік» коэффициенттерінің ең жақсы мәндерімен сипатталады.

Бюджетке әсер етуді талдау нәтижелеріне сүйенсек, риоцигуат дәрмегі пайдаланылмайтын қолданыстағы клиникалық тәжірибемен салыстырғанда, керісінше, бұл дәрілік қолданудың тиімділігі анықталды. Атап айтсақ, ТМККК/ МӘМС-ке енгізу арқылы алғашқы жылы 154 млн теңге, екінші жылы 294 млн теңге және үшінші жылы 415 млн теңге көлемінде бюджет қаражатын үнемдеуге болатыны аңғарылды.

Қорытынды. Жүргізілген кешенді фармакоэкономикалық талдау қорытындыларына сәйкес, силденафил қосылған бозентан препаратын пайдалану стратегиясымен салыстырғанда риоцигуат препаратын ота жасауға болмайтын немесе ұзақ сақталатын / қайталанатын сипаттағы СТЭӨГ ауруы бар науқастарды емдеуде қолдану неғұрлым қолайлы стратегия болып табылады және ТМККК шеңберінде және МӘМС жүйесінде бюджет шығындарын қысқартуға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: өкпе гипертензиясы, созылмалы тромбоэмболиялық өкпе гипертензиясы, риоцигуат.

SUMMARY

**CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE
OF RIOCIQUAT FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH INOPERABLE,
RECURRENT OR PERSISTENT CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY
HYPERTENSION UNDER THE CONDITIONS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

Andrey V AVDEYEV¹, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>,
Murat A MUKAROV², <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>,
Sabira K ZHAUGASHEVA³, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,
Lubov I PIVEN³, <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,
Tatyana V KIM³, <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>

¹Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan,
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

²National Research Cardiac Surgery Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

³Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

Riociguat is included in international guidelines and local clinical protocols for the treatment of pulmonary hypertension (PH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), where it is the first choice drug for the treatment of patients with inoperable, persistent and recurrent forms of CTEPH. Therefore, it is necessary to include this drug in the GVoFMC (The Guaranteed Volume of Free Medical Care) reimbursement lists and the CSHI (Compulsory Social Health Insurance) system, which will alleviate access to medication for patients suffering from PH and CTEPH.

Purpose of the study. Determination of the cost effectiveness parameters of using riociguat in comparison with bosentan and combined therapy of bosentan/sildenafil in medication therapy of CTEPH.

Material and methods. A Markov model of CTEPH dynamics in patients with riociguat prescription was developed in comparison with application of bosentan and sildenafil. Modeling step was 16 weeks, modeling horizon – 10 years.

Direct medical costs per patient were taken into account in the model, including the cost of drug therapy, costs of outpatient visits due to CTEPH, hospitalization costs due to clinical deterioration of CTEPH, emergency calls.

Results and discussion. The results of “cost-effectiveness” Markov pharmacoeconomic modeling showed that riociguat application reveals a dominant position in comparison with the practice of using bosentan with addition of sildenafil for specific therapy at deterioration of patient's condition up to III-IV functional class (FC). Riociguat is characterized by the best values of “cost-effectiveness” coefficients according to efficiency criterion of FC increase and the “value of 6-min walk distance test”.

The results of analysis of the impact on budget showed that inclusion of riociguat in GVoFMC/CSHI will lead to budget savings of 154 million tenge in the first year, 294 million tenge in the second year and 415 million tenge in the third year compared to the existing clinical practice without riociguat use.

Conclusions. On the basis of conducted complex pharmacoeconomic analysis, the application of riociguat in patients with inoperable or persistent/ recurrent form of CTEPH is a more preferable strategy in comparison with the strategy of application of bosentan with addition of sildenafil and will allow to reduce budget expenses within the framework of GVoFMC and CSHI system.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, riociguat.

For reference: Avdeyev AV, Mukarov MA, Zhaugasheva SK, Piven LI, Kim TV. Clinical and economic evaluation of the effectiveness of the use of riociguat for the treatment of patients with inoperable, recurrent or persistent chronic thromboembolic pulmonary hypertension under the conditions of the Republic of Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;3-4(213-214):8-16 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-8-16

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, которая при отсутствии лечения имеет неблагоприятный прогноз [1] и характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти пациентов [2]. В настоящее время существуют определённые разногласия относительно верхнего порога нормального среднего ДЛА в покое, по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) ≥ 25 мм рт. ст. [1, 3], или ≥ 20 мм рт. ст. [2], при этом обе точки зрения имеют доказательства.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – это IV группа ЛГ, при которой характерны хроническая обструкция ветвей легочных артерий организованными тромбами и ремоделирование микроциркуляторного русла легких, с развитием дисфункции правых отделов сердца [3, 4, 5]. В эту группу включаются различные формы обструкции легочных сосудов: тромбы/эмболы, опухоли, инородные тела. ХТЭЛГ является прогрессирующим заболеванием, характеризуется выраженным снижением качества жизни и неблагоприятным прогнозом [6].

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является триггерным фактором развития ХТЭЛГ, но прогрессирование ХТЭЛГ обуславливается не только рецидивами или неполным разрешением тромбов, но и гиперпродукцией вазоконстрикторных стимулов и снижением биодоступно-

сти вазодилататорных агентов (ПГЕ2, эндотелины, монооксид азота, простаглицлин); это обуславливает современные подходы к фармакотерапии данного состояния [1, 3].

Частота развития ХТЭЛГ составляет 0,1-9,1% в течение первых двух лет после перенесенного эпизода ТЭЛА [3]. К независимым факторам риска развития ХТЭЛГ относятся: перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных вентрикулярных катетеров или электродов электрокардиостимуляторов, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания [7, 8, 9].

В Республике Казахстан ЛГ имеет статус редкого заболевания (входит в перечень орфанных заболеваний), согласно которому распространенность данного диагноза составляет не более 10 случаев на 100 000 человек. В США, Европе и Японии общая годовая заболеваемость ХТЭЛГ составляет от 3 до 5 случаев на 100 000 населения [10]. Но распространенность увеличивается, при этом считается, что в течение следующего десятилетия заболеваемость ХТЭЛГ будет продолжать расти. Согласно большинству работ, ХТЭЛГ является редким заболеванием, которое наблюдается с частотой 3-30 случаев на миллион общей популяции [11].

В настоящее время, в соответствии с современными рекомендациями, хирургическое лечение – операция лёгочной тромбэндартерэктомии (ЛТЭЭ) рассматривается в качестве стандарта лечения пациентов с ХТЭЛГ. Однако,

ЛТЭЭ не всегда возможно провести пациентам, от 24 до 37% пациентов являются неоперабельными вследствие дистальной / микроваскулярной тромбоэмболической болезни, коморбидности или отказа пациента. Более того, несмотря на высокую частоту успеха при проведении легочной тромбэндартерэктомии, данная операция не всегда проходит успешно. Среди пациентов, которые подвергаются ЛТЭЭ по поводу ХТЭЛГ, до 51% больных имеют после операции среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст. [7].

Долгое время не существовало эффективного медикаментозного лечения неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей ХТЭЛГ. На сегодняшний день с достоверной эффективностью при данной патологии признано применение препарата риоцигуат, эффективность и безопасность которого была доказана в краткосрочных и долгосрочных рандомизированных контролируемых исследованиях [12, 13].

Риоцигуат включен в международные руководства по лечению ЛГ [14, 15, 16] и национальные клинические протоколы диагностики и лечения «Легочная гипертензия» [2], «Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия» [17], так как применение риоцигуата как при неоперабельной форме ХТЭЛГ, так при и персистирующей / рецидивирующей форме ХТЭЛГ имеет высокий класс рекомендаций и уровень доказательности (I-B), в то время как другие ЛАГ-специфические препараты (бозентан и силденафил), имея низкий класс рекомендаций и уровень доказательности могут быть рассмотрены только при неоперабельной форме ХТЭЛГ (II-B). И к настоящему времени согласно международной Кельнской консенсусной конференции по ХТЭЛГ [18] риоцигуат является единственным пероральным препаратом с доказанной эффективностью для лечения неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей ХТЭЛГ после ЛТЭЭ.

В Казахстане в повседневной клинической практике для медикаментозной терапии ХТЭЛГ, помимо риоцигуата, часто используют такие ЛАГ-специфические препараты, как бозентан и силденафил, назначаемые вне зарегистрированных показаний. Однако результаты клинических исследований показали, что оба этих препарата при ХТЭЛГ не обладают достаточной эффективностью [19, 20].

Таким образом, среди зарегистрированных в РК препаратов для лечения ХТЭЛГ препаратом первого выбора для лечения пациентов с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ признан стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат, а в качестве препаратов второй и третьей линий можно использовать бозентан и силденафил. Ввиду присутствия препарата риоцигуат во всех международных руководствах по терапии ЛГ и ХТЭЛГ и в отечественных клинических протоколах, неизбежным становится вопрос о необходимости включения данного лекарственного

средства в перечни возмещения в рамках ГОБМП и системе ОСМС, что облегчит доступ к лекарственному обеспечению пациентов, страдающих ЛАГ и ХТЭЛГ.

Однако целесообразность такого включения ещё должна быть определена методами фармакоэкономики, в связи с чем **целью настоящего исследования** явилось определение параметров затратной эффективности использования препарата риоцигуат в сравнении с препаратом бозентан и комбинированной терапией бозентан / силденафил в медикаментозной терапии ХТЭЛГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволила провести анализ эффективности затрат и анализ влияния на бюджет риоцигуата в сравнении с типичной клинической практикой, представленной терапией бозентаном и силденафилом.

В целях проведения фармакоэкономического анализа была построена Марковская модель динамики ХТЭЛГ у пациентов при назначении риоцигуата по сравнению с применением бозентана и силденафила. Модель включила в себе симуляцию переходов между различными функциональными классами (ФК) и переходом в состояние «смерть». Шаг моделирования составил 16 недель, что соответствовало длительности периода наблюдения в ходе двух РКИ, включенных в не прямое сравнение риоцигуата и бозентана [12, 19]. Горизонт моделирования составил 10 лет.

В модели были учтены прямые медицинские затраты на одного пациента, включая затраты на лекарственную терапию, затраты на посещение врача в амбулаторных условиях по причине ХТЭЛГ, затраты на госпитализацию по причине клинического ухудшения ХТЭЛГ, вызов скорой медицинской помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эффективности затрат. Результаты Марковского моделирования для пациентов с ХТЭЛГ при специфической терапии с учетом переходов пациентов между различными функциональными классами и переходом в состояние «смерть» представлены на рисунках 1 и 2. Применение риоцигуата подразумевается при любых ФК на протяжении всего периода жизни пациента. Для типичной клинической практики подразумевается применение монотерапии бозентаном с последующим добавлением силденафила в схему лечения при ухудшении до III ФК и выше.

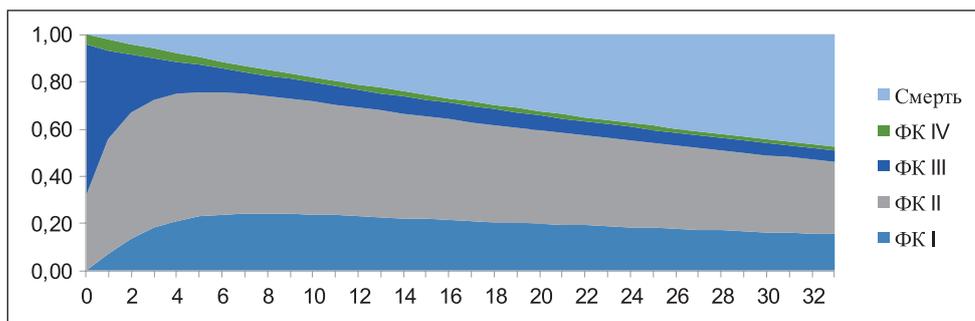


Рисунок 1 – Данные модели о распределении пациентов между функциональными классами (ФК) при использовании препарата риоцигуат

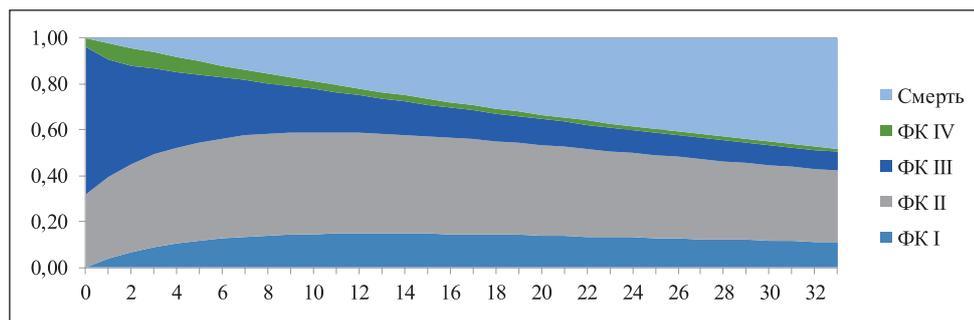


Рисунок 2 – Данные модели о распределении пациентов между функциональными классами (ФК) при использовании препаратов типичной клинической практики (бозентан и силденафил)

Из рисунков видно, что к концу 10 года (33 цикла) после начала терапии как в случае терапии риоцигуатом, так и в случае терапии бозентаном умирают около 50% пациентов. Кроме того, в случае терапии риоцигуатом, начиная с первого цикла, количество пациентов во II ФК резко увеличивается за счет перехода из III ФК (увеличение на 0,22 процентных пункта (п.п.) ко второму циклу), а в I ФК – за счет перехода из II ФК (увеличение на 0,07 п.п. ко второму циклу и максимальное увеличение на 0,24 п.п. к шестому циклу).

В то же время в случае терапии при типичной клинической практике количество пациентов, начиная с первого цикла, увеличивается только на 0,04 п.п. во II ФК за счет перехода из III ФК, а максимальное увеличение пациентов составило 0,12 п.п. и на 0,04 п.п. в I ФК за счет перехода из II ФК, а максимальное увеличение в данном случае составило 0,15 п.п. к десятому циклу.

Таким образом, по результатам моделирования было получено, что количество пациентов, переходящих из II, III и IV ФК в I, II и III ФК, соответственно, и количество пациентов, остающихся в прежнем ФК, значительно выше в случае терапии риоцигуатом, в сравнении с терапией бозентаном.

Для проведения фармакоэкономического моделирования был проведен расчет прямых медицинских затрат, а именно: затрат на лекарственную терапию, амбулаторное и стационарное наблюдение, а также вызов бригады скорой медицинской помощи в случае ухудшения заболевания или смерти (табл. 1).

то же время затраты на амбулаторное и стационарное лечение и скорую медицинскую помощь при лечении риоцигуатом снижаются в сравнении с типичной клинической практикой, что связано в первую очередь с высокой эффективностью риоцигуата в отношении улучшения ФК по классификации ВОЗ у пациентов с ХТЭЛГ. Но, поскольку в данном варианте моделирования затраты на лекарственную терапию составляют до 98% от всех затрат на лечение пациентов с ХТЭЛГ, то суммарные затраты на терапию с препаратом риоцигуат оказались выше. Результаты моделирования в базовом варианте представлены в таблице 2.

Затраты на использование препарата риоцигуат для терапии одного пациента составили в базовом случае на один цикл в 16 недель 3 278 858 тенге, что на 101 081 тенге больше, чем затраты на курс терапии бозентаном с последующим применением силденафила при ухудшении до III-IV ФК, которые составляют 3 177 777 тенге. Инкрементальный показатель составил 101 081 тенге.

Одновременно использование препарата риоцигуат сопровождается увеличением эффективности по основным критериям – изменению функционального класса (рост ФК на 18,5%), величине дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (увеличение ДбМХ на 36,8 м) и показателю эффективности, измеренному в годах жизни (возрастание LY на 0,06). Результаты анализа «затраты-эффективность» показали, что риоцигуат обладает лучшим соотношением «затраты-эф-

Согласно полученным результатам, общие затраты в группе терапии риоцигуатом были больше, чем в группе использования бозентана с последующим применением силденафила на 2%, 3%, 5%, 6%, 9% по годам с первого до 10-го года. В базовом варианте дополнительные затраты на применение препарата риоцигуат составили 197 061 тенге. В

Таблица 1 – Затраты на одного пациента в течение 1, 2, 3, 5 и 10 лет терапии, тенге

Год	Стратегия	Затраты на препарат*	Затраты на терапию	Затраты на смертельные случаи	Затраты, всего	Дисконтированные затраты
1	Риоцигуат	10 467 905	124 727	206	10 592 838	10 254 217
	Бозентан**	10 270 844	148 547	212	10 419 602	10 086 171
2	Риоцигуат	20 227 575	233 070	386	20 461 031	19 348 806
	Бозентан	19 553 540	273 977	402	19 827 919	18 758 379
3	Риоцигуат	29 562 279	335 686	556	29 898 521	27 626 889
	Бозентан	28 187 075	386 859	578	28 574 513	26 431 252
5	Риоцигуат	46 219 839	519 414	861	46 740 113	41 351 625
	Бозентан	43 320 609	579 358	888	43 900 855	38 920 513
10	Риоцигуат	80 815 957	897 653	1 488	81 715 098	65 435 406
	Бозентан	73 984 081	961 544	1 518	74 947 143	60 299 667

*Расходы на основную лекарственную терапию оценивались на основе модели и вероятности переходов пациентов в различные ФК и смерть; **Бозентан +/- силденафил

фективность» по сравнению с практикой использования в отношении 2-х выбранных критериев эффективности – Д6МХ и ФК.

Если в качестве показателя эффективности использовать изменение Д6МХ, то соотношение «затраты/эффективность» (CER) при применении риоцигуата в сравнении с препаратом бозентан составляет соответственно 84 073 тенге и 1 444 444 тенге. Снижение CER свидетельствует о рентабельности стратегии, то есть сравнение полученных данных позволяет утверждать, что использование препарата риоцигуат существенно рентабельнее, чем применение препаратов бозентан и силденафил.

Если же в качестве показателя эффективности использовать изменение ФК, то соотношение «затраты/эффективность» (CER) при применении риоцигуата в сравнении с препаратом бозентан составляет соответственно 99 359 и 219 157, что также однозначно свидетельствует о фармако-

экономической целесообразности замены терапии бозентаном с подключением силденафила на терапию на основе риоцигуата.

При рассмотрении результатов моделирования и определения продленных лет жизни (LYs) видно, что применение препарата риоцигуат увеличивает количество LY на 0,06, но одновременно возрастают затраты на 5 135 739 тенге в течение 10 лет.

Анализ влияния на бюджет. При проведении анализа влияния на бюджет были учтены размер целевой популяции, текущее распределение лекарственной терапии (100% использование препаратов бозентан +/- силденафил) и планируемое распределение при включении риоцигуата в ГОБМП/ОСМС для терапии ХТЭЛГ (30% использование бозентан +/- силденафил и 70% риоцигуат), трехлетний горизонт исследования, а также ставка дисконтирования 5%. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 2 – Оценка показателей «затраты-эффективность» для сравниваемых альтернатив

Параметр	Риоцигуат	Бозентан +/- силденафил
Затраты		
Общие затраты на 16 недель, тенге	3 278 858	3 177 777
Общие затраты в течение 10 лет (дисконт.), тенге	65 435 406	60 299 667
Эффективность		
Д6МХ в течение 16 недель, м	39,00	2,20
Изменение ФК в течение 16 недель, %	33,00	14,50
LYs в течение 10 лет, годы	6,22	6,16
Коэффициент «затраты-эффективность»		
CER (Д6МХ)	84 073	1 444 444
CER (изменение ФК)	99 359	219 157
CER (LY)	10 525 652	9 788 520

Примечание: LYs – годы жизни, LY – год жизни, Д6МХ– дистанция теста с 6-минутной ходьбой, ФК– функциональный класс, CER– cost-effectiveness ratio

Таблица 3 – Анализ влияния на бюджет для сравниваемых альтернатив

	2019 год	2020 год	2021 год
Прогнозное количество пациентов на ЛАГ-специфичной терапии	223	240	244
До включения в ГОБМП/ОСМС, млн. тенге			
Затраты на пациентов в 1 год	2 041,16	2 196,76	2 233,37
Затраты на пациентов 2 года	0,00	1 782,90	1 918,81
Затраты на пациентов 3 года	0,00	0,00	1 600,68
Итого затрат	2 041,16	3 979,66	5 752,87
После включения в ГОБМП/ОСМС млн. тенге			
Затраты на пациентов в 1 год	1 886,71	2 030,54	2 064,38
Затраты на пациентов 2 года	0,00	1 655,06	1 781,23
Затраты на пациентов 3 года	0,00	0,00	1 491,70
Итого затрат	1 886,71	3 685,60	5 337,32
Влияние на бюджет, млн. тенге			
Затраты на пациентов в 1 год	-154,45	-166,22	-168,99
Затраты на пациентов 2 года	0,00	-127,84	-137,58
Затраты на пациентов 3 года	0,00	0,00	-108,98
Итого затрат	-154,45	-294,06	-415,55
Результат анализа	экономия 8%	экономия 7%	экономия 7%

Результаты анализа влияния на бюджет показали, что включение риоцигуата в ГОБМП/ОСМС приведет к экономии бюджетных средств в размере 154 млн. тенге в первый год, 294 млн. тенге на второй год и 415 млн. тенге на третий год в сравнении с существующей клинической практикой, когда риоцигуат не используется.

Увеличение размера экономии объясняется ростом числа пациентов с ХТЭЛГ, а также снижением затрат на лекарственную терапию, амбулаторное лечение и госпитализацию пациентов в связи с ухудшением ФК.

Анализ чувствительности. Для оценки устойчивости полученных результатов анализа влияния на бюджет был проведен однофакторный анализ чувствительности при уровне неопределенности в 20%. В анализе были учтены изменения цен на лекарственные препараты, стоимость визита к кардиологу, стоимость госпитализации пациента по причине ХТЭЛГ, а также частота госпитализаций и амбулаторных визитов. Отдельно был учтен параметр изменения доли пациентов, которым может быть показано назначение специфической терапии, что учитывается при расчете численности целевой популяции.

По результатам анализа чувствительности были выбраны 10 параметров, которые имели высокую степень влияния на конечный результат исследования и построена диаграмма торнадо (рис. 3).

Как видно из представленных данных, результат анализа влияния на бюджет наиболее чувствителен к ценам на лекарственные препараты и численности целевой популяции. Устойчивость доминирования CER препарата риоцигуат перед CER препарата бозентан +/- силденафил в случае использования параметров эффективности по показателям ДБМХ или ФК сохраняется при изменении цен на препараты в пределах 20%. При снижении цен на бозентан и силденафил на 20%, а также повышении цены на риоцигуат на 20%, все равно наблюдалась экономия бюджетных средств при применении риоцигуата, что говорит об устойчивости полученных

результатов. При использовании показателя эффективности LYs доминирующее положение препарата риоцигуат образуется, если цена на препарат сокращается более чем на 12%, а цена на бозентан и силденафил повышается более чем на 8%. При этом инкрементальный показатель исчезает, и стратегия использования препарата риоцигуат становится абсолютно доминантной как по эффективности, так и по затратности.

Фармакоэкономический анализ применения риоцигуата у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей формой ХТЭЛГ в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан выявил доминирующее положение по сравнению с практикой использования для специфической терапии препарата бозентан с добавлением силденафила при ухудшении состояния пациента до III-IV ФК.

Данные непрямого сравнения дают основание считать вариант использования препарата риоцигуат более эффективным методом специфической терапии пациентов с рецидивирующей или персистирующей ХТЭЛГ, поскольку применение именно препарата риоцигуат позволяет добиться статистически значимого увеличения ФК и увеличения ДБМХ по сравнению с препаратом бозентан.

Результаты фармакоэкономического Марковского моделирования «затраты-эффективность» показали, что риоцигуат характеризуется лучшими значениями коэффициентов «затраты-эффективность» по критерию эффективности повышения функционального класса и критерию «величина дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой». При рассмотрении результатов моделирования и определения продленных лет жизни (LYs) установлено, что применение препарата риоцигуат увеличивает количество LY, но одновременно возрастают затраты в течение 10 лет.

Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования к изменению цен на лекарственные препараты и медицинские услуги, а также численности целевой популяции.

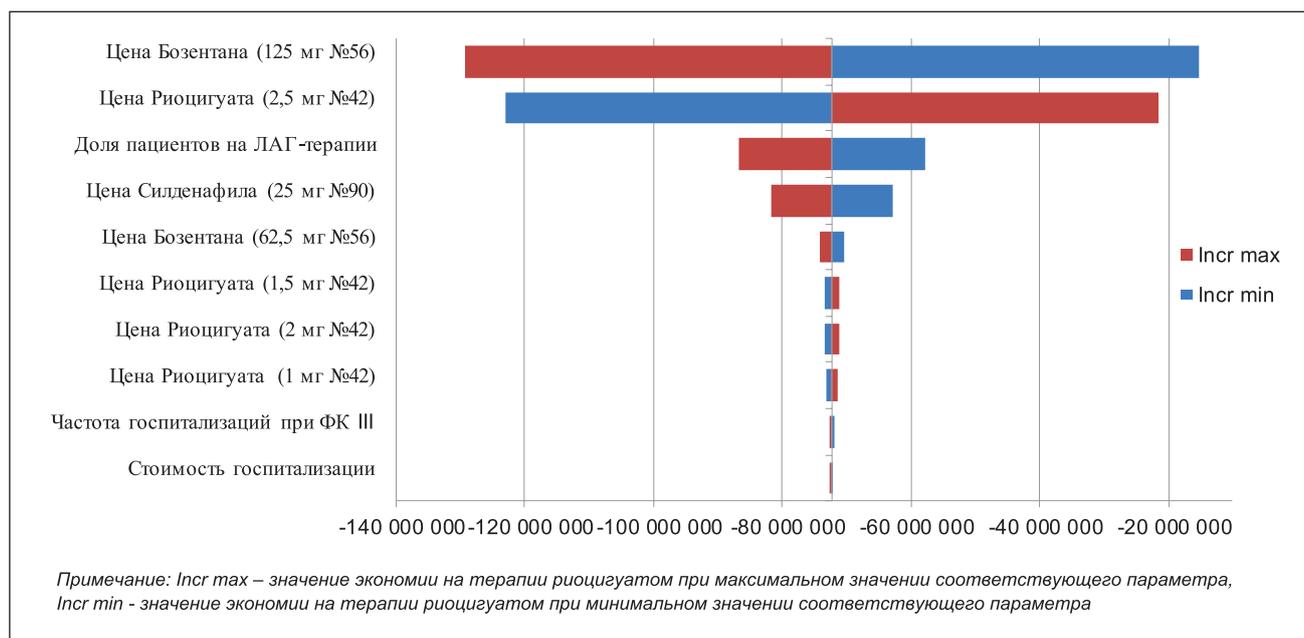


Рисунок 3 – Анализ чувствительности для сравниваемых альтернатив, диаграмма торнадо

Результаты анализа влияния на бюджет показали, что включение риоцигуата в ГОБМП/ОСМС приведет к экономии бюджетных средств в размере 154 млн. тенге в первый год, 294 млн. тенге на второй год и 415 млн. тенге на третий год в сравнении с существующей клинической практикой, когда риоцигуат не используется.

ВЫВОД

На основании проведенного комплексного фармакоэкономического анализа применение препарата риоцигуат у пациентов с неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей формой ХТЭЛГ является более предпочтительной стратегией по сравнению со стратегией использования препарата бозентан с добавлением силденафила и позволит сократить расходы бюджета в рамках ГОБМП и системе ОСМС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // Евразийская ассоциация кардиологов. – Москва, 2019. – 98 с. URL: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskkiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf
- 2 Бекбосынова М.С., Мукаров М.А., Мукатова И.Ю., Макалкина Л.Г. Клинический протокол диагностики и лечения «Легочная гипертензия» // Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК, протокол № 66 от 16.05.2019 г. – 43 с.
- 3 Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (1). – P. 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
- 4 Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62 (Suppl 25). – P. D34-D41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
- 5 Lang I.M., Dorfmueller P., Vonk Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016. – Vol. 13 (Suppl 3). – P. S215-S221. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS
- 6 Mathai S.C., Ghofrani H.A., Mayer E., Pepke-Zaba J., Nikkho S., Simonneau G. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 48(2). – P. 526-537. doi: 10.1183/13993003.01626-2015
- 7 Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124 (18). – P. 1973-1981. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
- 8 Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62 (Suppl 25). – P. D92-D99. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.024
- 9 Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study // *Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 110 (1). – P. 83-91. doi: 10.1160/TH13-02-0097
- 10 Gall H., Hoepfer M.M., Richter M.J., Cacheris W., Hinzmann B., Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan // *Eur Respir Rev.* – 2017. – Vol. 26 (143). – Pii 160121. doi: 10.1183/16000617.0121-2016
- 11 Fernandes .T, Auger W., Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Thromb Res.* – 2018. – No. 164. – P. 145-149. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.012

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы дают согласие нести ответственность и гарантировать, что все вопросы, связанные с точностью или единством всех частей работы, проработаны и разрешены.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Авдеев А.В., Мукаров М.А., Жаугашева С.К., Пивень Л.И., Ким Т.В. принимали участие: 1) в разработке концепции и дизайна статьи; 2) сборе, анализе и интерпретации полученных данных; 3) написании и редактировании статьи; 4) окончательном одобрении версии статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- 1 Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // Eurasian Association of Cardiology. – Moscow. 2019. 98 p. Available from: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskkiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf
- 2 Bekbosynova MS, Mukarov MA, Mukatova IYu, Makalkina LG. *Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniia «Legochnaia gipertenzii»* // *Odobren Obieedinennoi komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug MZ RK, protokol № 66 ot 16.05.2019 g.* – 43 s. [Clinical protocol for diagnosis and treatment “Pulmonary Hypertension” // Approved by the Joint Commission for the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, protocol No. 66 dated 05/16/2019. – 43 p.]
- 3 Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
- 4 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):D34-D41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
- 5 Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(3):S215-S221. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS
- 6 Mathai SC, Ghofrani HA, Mayer E, Pepke-Zaba J, Nikkho S, Simonneau G. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2016;48(2):526-537. doi: 10.1183/13993003.01626-2015
- 7 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973-1981. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
- 8 Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):D92-D99. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.024
- 9 Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb Haemost.* 2013;110(1):83-91. doi: 10.1160/TH13-02-0097
- 10 Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev.* 2017;26 (143):Pii 160121. doi: 10.1183/16000617.0121-2016

- 12 Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369 (4). – P. 319-329. doi: 10.1056/NEJMoal209657
- 13 Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 4 (5). – P. 372-380. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4
- 14 Olschewski H., Behr J., Bremer H. et al. Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 272S. – P. 63-68. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.043
- 15 Barberà J.A., Román A., Gómez-Sánchez M.Á. et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations // *Arch Bronconeumol.* – 2018. – Vol. 54 (4). – P. 205-215. doi: 10.1016/j.arbres.2017.11.014
- 16 Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, working Group on Pulmonary Vascular Diseases of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Chinese Journal of Cardiology.* – 2018. – Vol. 46 (12). – P. 933-964. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.12.006
- 17 Абзалиев К.Б., Мукаров М.А., Смагулов Н.К., Калиева Ш.С. Клинический протокол диагностики и лечения «Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия» // Одобрено объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ СР РК, протокол № 6 от 28.06.2016 г. – 44 с.
- 18 Wilkens H., Konstantinides S., Lang I.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 272S. – P. 69-78. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079
- 19 Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52 (25). – P. 2127-2134. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.059
- 20 Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Chest.* – 2008. – Vol. 134 (2). – P. 229-236. doi: 10.1378/chest.07-2681
- 11 Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2018;164:145-149. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.012
- 12 Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-329. doi: 10.1056/NEJMoal209657
- 13 Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):372-380. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4
- 14 Olschewski H, Behr J, Bremer H, et al. Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:63-68. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.043
- 15 Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(4):205-215. doi: 10.1016/j.arbres.2017.11.014
- 16 Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, working Group on Pulmonary Vascular Diseases of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Chinese Journal of Cardiology.* 2018;46(12):933-964. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.12.006
- 17 Abzaliev KB, Mukarov MA, Smagulov NK, Kalieva ShS. *Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniia «Khronicheskaiia posttromboembolicheskaiia legochnaiia gipertenziia» // Odobrennnoii komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug MZ SR RK, protokol № 6 ot 28.06.2016 g. – 44 str.* [Clinical protocol for the diagnosis and treatment “Chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension” // Approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan, protocol No. 6 dated 06/28/2016. 44 p.]
- 18 Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:69-78. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079
- 19 Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2127-2134. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.059
- 20 Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008;134(2):229-236. doi: 10.1378/chest.07-2681