

Застосування левосимендану порівняно з добутамінном за необхідності інотропної підтримки в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня

М.А. Арістов, О.М. Мельничук

ТОВ «Академія оцінки технологій охорони здоров'я України», Київ

Мета роботи – дати клінічну та фармакоекономічну оцінку застосування левосимендану і добутаміну, а також провести метааналіз даних 30- та 120-добової смертності в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю (ГДХСН) тяжкого ступеня, які потребують інотропної підтримки.

Матеріали і методи. Проведено пошук прямих рандомізованих клінічних досліджень застосування левосимендану та добутаміну в пацієнтів з ГДХСН у базах даних PubMed і Cochrane. Проаналізовано клінічну ефективність застосування обох препаратів. Фармакоекономічний аналіз здійснено за методом «вартість – ефективність» з оцінюванням інкрементального показника ефективності витрат. Побудовано модель «дерево прийняття рішень» застосування левосимендану і добутаміну. Проаналізовано вплив на бюджет за показниками довгострокової ефективності застосування левосимендану і добутаміну. Проведено дисконтування за дисконтною ставкою 3 %. Аналіз чутливості виконано за зміною ціни на лікарські засоби (ЛЗ), вартості препаратів за міліграм, ймовірності повторної госпіталізації пацієнта упродовж 3 років та виживання в довгостроковий період.

Результати та обговорення. Виявлено, що частота виникнення смерті на тлі застосування левосимендану та добутаміну упродовж 30 днів становила відповідно 9,6 і 13,8 % (відносний ризик (ВР) – 0,71, 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,53–0,95), а впродовж 120 днів – 13,5 та 25,2 % (ВР 0,54; 95 % ДІ 0,32–0,92). Загальна вартість курсу лікування захворювання з урахуванням ціни ЛЗ, медичних виробів, послуг персоналу, діагностичних процедур та лікування побічних реакцій у разі застосування левосимендану на одного пацієнта дорівнювала 34 003,02 грн, у разі застосування добутаміну – 18 787,28 грн. Середньозважений показник тривалості госпіталізації при застосуванні левосимендану становив 6,4 доби, а при застосуванні добутаміну – 7,5 доби. Екстраполяція даних з клінічних досліджень на 3-річне виживання пацієнтів дозволила визначити додатковий показник ефективності – кількість збережених років життя: при застосуванні левосимендану – 2,64 та при застосуванні добутаміну – 2,37.

Висновки. Фармакоекономічний аналіз, проведений за методом «витрати – ефективність», виявив, що застосування левосимендану є ефективнішою, але дорожчою технологією порівняно з добутамінном. Інкрементальний показник ефективності витрат для додаткового збереженого року життя пацієнта з ГДХСН тяжкого ступеня становить 43 473,55 грн, що у 6 разів менше за ймовірний поріг готовності платити в Україні. Проведений багатофакторний аналіз чутливості виявив стійкість моделі до найбільш впливових параметрів моделі – ціни ЛЗ; вартості препаратів, пов'язаної з їх фактичним використанням у міліграмах; ймовірності повторної госпіталізації пацієнта упродовж 3 років та виживання в довгостроковий період, пов'язаного з часовим горизонтом моделі. Загальні витрати з бюджету на когорту пацієнтів з ГДХСН в Україні при застосуванні сценарію 1 (100 % розподіл витрат на лікування добутаміном) упродовж 5 років становитимуть 268 188 351,94 грн, при застосуванні сценарію 2 (100 % розподіл на лікування левосименданом) – 485 393 073,09 грн, при застосуванні сценарію 3 (поступовий 5-відсотковий перехід з лікування пацієнтів з ГДХСН добутамінном на лікування левосименданом упродовж 5 років) – 289 916 431,92 грн.

Ключові слова: левосимендан, інотропна підтримка, гостра декомпенсована хронічна серцева недостатність, добутамін.

Серцева недостатність (СН) є головною причиною госпіталізації в Україні, ЄС та США. Приблизно кожен десятий пацієнт із декомпенсованою серцевою недостатністю (ДСН) помирає впродовж 90 днів після виписування зі стаціонару, а кожен четвертий потребує повторної госпіталізації протягом цього періоду. Крім того, слід зазначити, що витрати на госпіталізацію з приводу ДСН дуже високі та становлять орієнтовно 60 % сумарних витрат на лікування цього стану.

Найчастішим і серйозним ускладненням серцево-судинних захворювань є хронічна серцева недостатність (ХСН), що призводить до стійкої втрати працездатності та значного скорочення тривалості життя хворих. Частота виявлення ХСН за останні 20 років зросла вдвічі, що пояснюється поліпшенням якості ранньої діагностики і збільшенням середньої тривалості життя. Ризик смерті в пацієнтів при початкових виявах ХСН становить 5–10 %, при розгорнутій симптоматиці – 30–40 %. П'ятирічне виживання для всіх форм ХСН не перевищує 30 % у чоловіків і 40 % – у жінок [1, 11].

ХСН – це комплексний клінічний синдром, який виникає внаслідок структурного або функціонального порушення наповнення шлуночків чи вигнання крові із серця, що призводить до нездатності забезпечити достатнє надходження кисню в тканини. Це захворювання уражує приблизно 1–2 % дорослого населення розвинених країн у всьому світі та понад 10 % осіб віком від 70 років [17, 28].

Вчасне й ефективне лікування гострої декомпенсованої хронічної серцевої недостатності (ГДХСН) значно поліпшує прогноз виживання в таких пацієнтів, що є соціально значущим і важливим етичним аспектом системи охорони здоров'я. У 75 % пацієнтів, які потрапляють у стаціонар з гострою декомпенсацією, реєструють ХСН в анамнезі, й лише 25 % мають гостру декомпенсацію, що виникла вперше [14].

Основними цілями лікування ДСН є досягнення поліпшення гемодинаміки і зменшення ступеня вираження симптомів, іншими цілями – збереження та/або поліпшення ниркової функції, запобігання ушкодженню міокарда, модуляція нейрогормональної активації та запалення, контроль коморбідних станів [8]. План лікування складають з урахуванням гемодинамічного профілю, тривалості та причини декомпенсації й рівня артеріального тиску (АТ). Основу лікування становлять інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β-адреноблокатори, діуретики, внутрішньовенні вазодилататори та при низькому серцевому викиді – інотропні лікарські засоби (ЛЗ) [5].

Безперечною перевагою застосування левосимендану у хворих з декомпенсованою ХСН є

потрійний механізм дії, що забезпечує як посилення скорочувальної здатності міокарда, так і його гемодинамічне розвантаження. Додатковими позитивними властивостями левосимендану є відсутність помітного підвищення потреби міокарда в кисні та його антиішемічна дія.

Отже, левосимендан – новий і цінний елемент вибору для лікування хворих з декомпенсованою ХСН, які потребують інотропної підтримки. Найкраще ефективність його доведена при використанні в пацієнтів з високим тиском наповнення лівого шлуночка, ознаками застійних явищ, зниженням серцевого викиду і периферичною вазоконстрикцією. Позитивний ефект лікування особливо помітний у групі пацієнтів, які до погіршення стану отримували β-адреноблокатори [3].

Мета роботи – дати клінічну та фармакоеконімічну оцінку застосування левосимендану і добутаміну, а також провести метааналіз даних 30-та 120-добової смертності в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня, які потребують інотропної підтримки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено пошук прямих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) застосування левосимендану та добутаміну в пацієнтів з ГДХСН у базах даних PubMed і Cochrane. Проаналізовано клінічну ефективність застосування обох препаратів. Фармакоеконімічний аналіз здійснено за методом «вартість – ефективність» з оцінюванням інкрементального показника ефективності витрат. Побудовано модель «дерево прийняття рішень» застосування левосимендану і добутаміну. Проаналізовано вплив на бюджет за показниками довгострокової ефективності застосування левосимендану і добутаміну. Проведено дисконтування за дисконтною ставкою 3 %. Аналіз чутливості виконано за зміною ціни на ЛЗ, вартості препаратів за міліграм, імовірності повторної госпіталізації пацієнта упродовж 3 років та виживання в довгостроковий період. Вибір препаратів для дослідження ґрунтувався на міркуваннях, описаних нижче.

Застосування неглікозидної інотропної підтримки в пацієнтів з ГДХСН, зниженою (< 30 %) фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і систолічним АТ (САТ) ≥ 85 мм рт. ст. підвищує ФВЛШ та знижує післянавантаження завдяки вазодилаторному ефекту на периферичні судини. До таких ЛЗ належать левосимендан, добутамін і мілринон. Аналіз продажів мілринону за даними госпітальних закупівель (система Proxima) встановив, що у 2019 р. було закуплено лише 1000 упаковок по

1 ампулі, що в сумовому вираженні становить близько 942 тис. грн, а «Добутамін Адмеда» було продано того ж року більше 12 тис. упаковок на загальну суму понад 6,3 млн грн. Таким чином для оцінки клінічної ефективності як конкурентної терапії для пацієнтів з ГДХСН було обрано добутамін.

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз міжнародних і вітчизняних рекомендацій та настанов виявив, що левосимендан і добутамін рекомендовані до застосування в госпіталізованих хворих із ГДХСН, яка виникає через дисфункцію лівого шлуночка. При цьому необхідно мати на увазі, що на відміну від ЕМА (Європейське агентство лікарських засобів), левосимендан і добутамін не зареєстровані в США, тому в деяких міжнародних рекомендаціях стосовно інотропної підтримки декомпенсованої ХСН немає посилань на застосування цих препаратів.

За результатами пошукової стратегії порівняльних досліджень у базах даних PubMed і Cochrane зі 102 досліджень для подальшого аналізу було відібрано 5 прямих порівняльних РКД. Клінічні характеристики пацієнтів в усіх групах досліджень були подібними (рис. 1).

У відібраних РКД нами була підрахована середньозважена тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, яка при застосуванні левосимендану становила 6,4 доби, а добутаміну – 7,5 доби [4, 9, 10, 18, 29].

Одним із важливих клінічних показників при гострих серцево-судинних захворюваннях є госпітальна та 30-добова смертність, яку оцінювали у всіх відібраних порівняльних РКД. У 2 із 5 відібраних досліджень було визначено іншу довгострокову кінцеву точку – 120-добову смертність, а 180-добову смертність оцінювали лише в одному з 5 досліджень. Для перевірки гіпотези про відмінність частоти настання смерті при застосуванні левосимендану й добутаміну нами було проведено

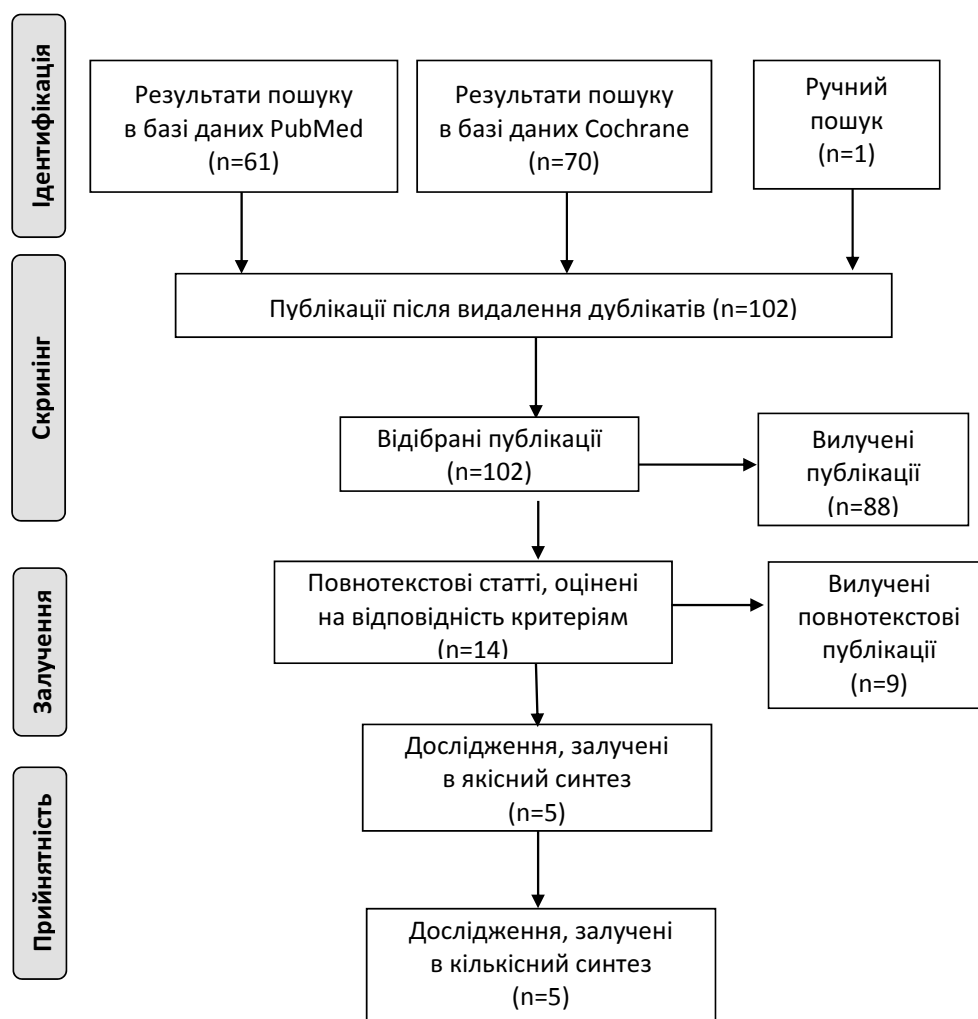


Рис. 1. Процес відбору публікацій відповідно до правил Prisma flow diagram.

метааналіз частоти виникнення 30- і 120-добової летальності (рис. 2, 3).

На графіках добре видно зсув результатів розрахунку вліво без перетину довірчими інтервалами (ДІ) «1» (відносний ризик (ВР) 0,71; 95 % ДІ 0,53–0,95 у період 30 діб та ВР 0,54; 95 % ДІ 0,32–0,92 у період 120 діб). Крім того, результати розрахунків показали низьку гетерогенність ($I^2=0$), яка свідчить про те, що відмінності в дослідженнях спричинені істинною мінливістю, а не випадковими факторами.

Для порівняльного аналізу безпечності й підрахування частоти виникнення побічних реакцій (ПР) при застосуванні левосимендану та добутаміну були використані дані пошукової стратегії відібраних РКД і дані постмаркетингового застосування двох технологій, які відображені в зареєстрованих інструкціях для медичного застосування препаратів. У фармакоекономічному аналізі були враховані середньозважені показники виникнення частоти ПР: головного болю, гострої стенокардії, болю в грудній клітці або ішемії міокарда, артеріальної гіпотензії, запаморочення, фібриляції передсердь, анемії, закрепу, діареї, блювання, гіпокаліємії.

Аналіз економічної ефективності – це метод економічного аналізу, який порівнює відносні витрати та результати двох або більше втручань, що виконують одне і те ж завдання. Він широко використовується в різних галузях протягом останніх кількох десятиліть. Для цього було розроблено метод «витрати – ефективність» (cost – effectiveness analysis, CEA) і такий показник, як коефіцієнт додаткової економічної ефективності – інкрементальний показник «витрати – ефективність» (incremental cost – effectiveness ratio, ICER), підтриманий різними органами влади та найбільш широко використовуваний дослідниками й політиками для прийняття рішень [21, 26].

З огляду на те, що левосимендан і добутамін застосовуються в пацієнтів протягом однієї доби, для фармакоекономічного аналізу було обрано метод «витрати – ефективність» [13] за такими соціально значущими показниками, як виживання в 30-добовий і 120-добовий періоди та кількість збережених років життя. Цільовою популяцією аналізу були пацієнти з ГДХСН, зниженою ФВЛШ < 30 %, САТ ≥ 85 мм рт. ст., які потребують інотропної підтримки. Вибір конкурентної технології за торговельною назвою («Добутамін Адмеда» розчин для

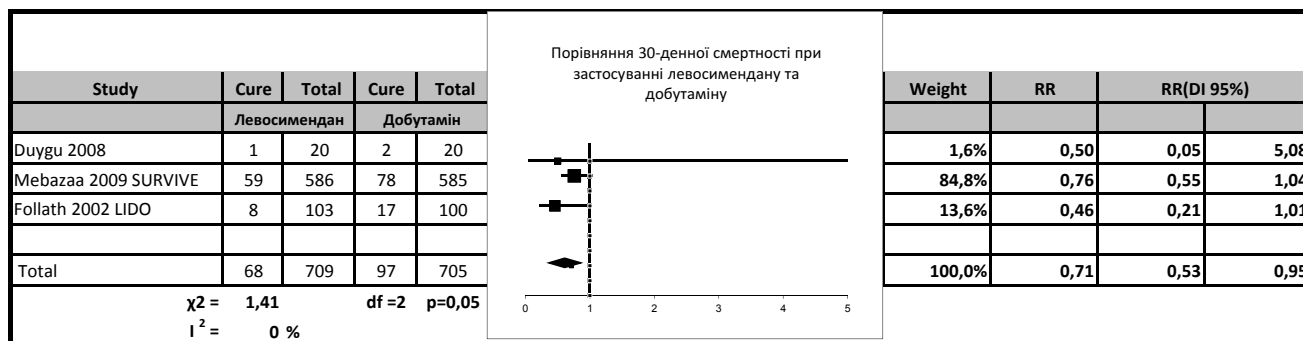


Рис. 2. Кінцеві результати розрахунку відносного ризику виникнення смерті в період 30 діб моделі Random – Effects при застосуванні левосимендану і добутаміну.

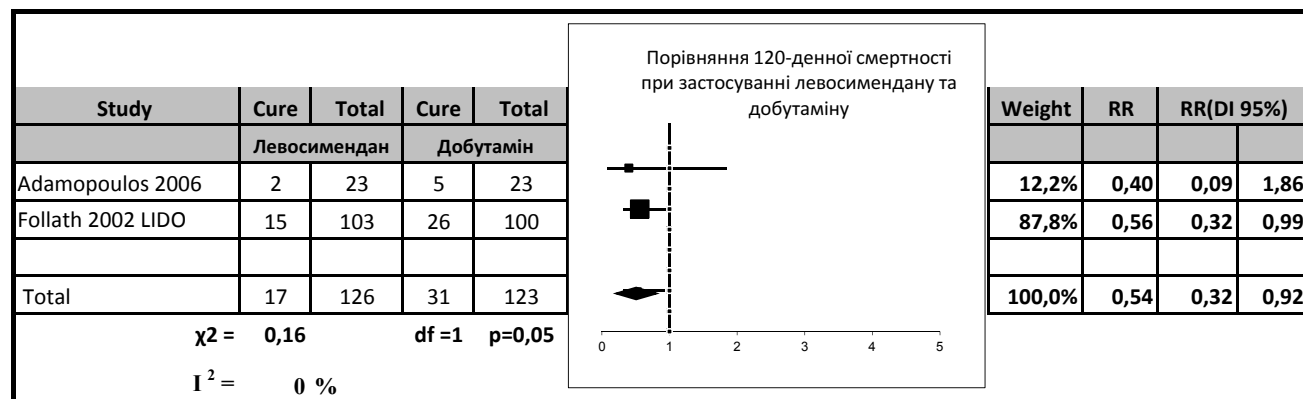


Рис. 3. Кінцеві результати розрахунку відносного ризику виникнення смерті в період 120 діб моделі Random – Effects при застосуванні левосимендану і добутаміну.

інфузій, 250 мг/50 мл) був зумовлений одночасно кількома критеріями: найбільший обсяг закупівель у грошовому вираженні та в упаковках за бюджетні кошти, що підтверджено даними публічних закупівель у системі Prozoggo, та наявність задекларованої ціни на «Добутамін Адмеда» в реєстрі оптово-відпускних цін, що є одним із основних критеріїв для відбору конкурентної технології.

Оскільки ГДХСН – це гострий стан, який передбачає негайне та нетривале застосування двох технологій, для розрахунків загальних витрат побудовано модель «дерево прийняття рішень», засновану на проведенню метааналізу (рис. 4).

Часовий горизонт моделі було поділено на короткостроковий 30-добовий період і довгостроковий 120-добовий період. Основним вхідним параметром моделі було виживання пацієнтів, за показниками проведенню метааналізу.

Для визначення порівняльної вартості застосування левосимендану і добутаміну розраховано аналіз витрат на одного пацієнта за методом «знизу догори», при якому визначаються прямі й непрямі витрати на пацієнта, а в подальшому переносяться на когорту хворих [13].

Розрахунки проведено за формулою:

$$AB = DC + IC,$$

де АВ – показник аналізу витрат на одного пацієнта; DC – прямі витрати (direct costs); IC – непрямі витрати (indirect costs).

До прямих витрат (DC) в аналізі «загальна вартість захворювання» були внесені: вартість курсу терапії ЛЗ; вартість медичних виробів та витратних матеріалів; медичних маніпуляцій; робота медичного персоналу; вартість лабораторних досліджень, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; вар-

тість госпіталізації; вартість лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення.

Непрямі витрати (IC) не підлягали обрахунку, оскільки клінічні дослідження й економічна модель не передбачали аналіз кінцевих точок, асоційованих з інвалідністю, передчасною смертністю працездатного населення і відповідною втратою ВВП.

Було розраховано вартість застосування левосимендану й добутаміну на курс лікування і вартість супутньої терапії. Джерелом цін на ЛЗ слугував Реєстр оптово-відпускних цін станом на 13.07.2020 р., в якому ціна левосимендану («Симдакс», концентрат для приготування розчину для інфузій, 2,5 мг/мл, по 5 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, Оріон Корпорейшн, Фінляндія) становить 18 261,81 грн. На курс лікування потрібен 1 флакон. Ціна добутаміну («Добутамін Адмеда», розчин для інфузій, 250 мг/50 мл, по 50 мл в ампулі: по 1 ампулі в картонній коробці, Гаупт Фарма Вюльфінг ГмбХ, Німеччина) становить 226,65 грн. На курс лікування потрібно 2 флакони [12].

Статистично значуща різниця в тривалості перебування пацієнта з ГДХСН у стаціонарі лікувального закладу (6,4 доби при застосуванні левосимендану та 7,5 доби при застосуванні добутаміну) зумовила вищий рівень витрат на медичні послуги в разі застосування добутаміну. Тарифи на медичні послуги, зокрема на госпіталізацію в комунальних закладах, офіційні ресурси не публікують, тому було враховано ціну госпіталізації в приватних клініках. Також зроблено припущення, що вартість консультації відповідних фахівців входить у вартість перебування пацієнта в стаціонарі лікувального закладу.

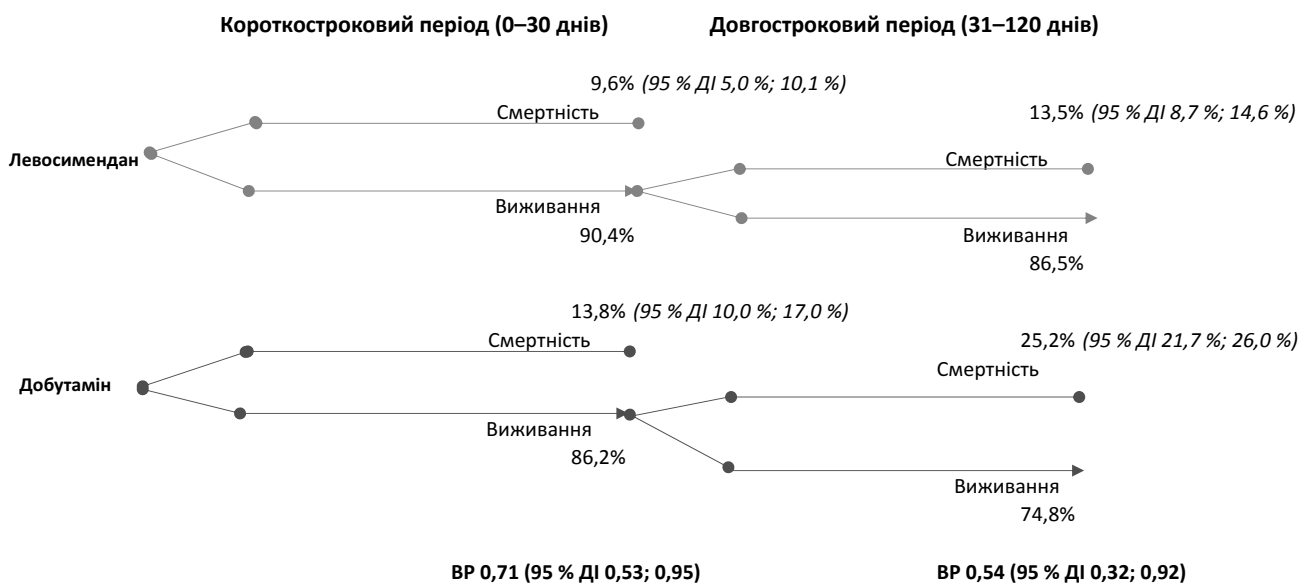


Рис. 4. Модель «дерево прийняття рішень».

Таблиця 1

Загальна вартість технологій при застосуванні левосимендану і добутаміну, грн

Витрати	Левосимендан	Добутамін
ЛЗ	18 314,33	515,62
Медичні вироби	93,97	100,87
Медичні послуги	12 805	14 950
Діагностичні процедури	2656	3063
ПР	133,72	157,79
Разом за курс	34 003,02	18 787,28

Витрати на лікування ПР підраховані з урахуванням імовірності їх виникнення у відібраних клінічних дослідженнях для загальної кількості 1738 пацієнтів з ГДХСН.

Загальну вартість застосування левосимендану й добутаміну в пацієнтів з ГДХСН тяжкого ступеня і структуру витрат кожної з технологій наведено в *табл. 1* і на *рис. 5*.

Виявлено, що загальна вартість застосування левосимендану майже вдвічі перевищує вартість лікування добутаміном. У структурі витрат найбільшу частку становить вартість ЛЗ та медичних послуг (у тому числі і вартість перебування у стаціонарі), а найменшу – корекція ПР і вартість медичних виробів.

Наступним етапом був аналіз «витрати – ефективність», який передбачає розрахунок коефіцієнта «витрати – ефективність» (cost – effectiveness ratio, CER) для кожного мето-

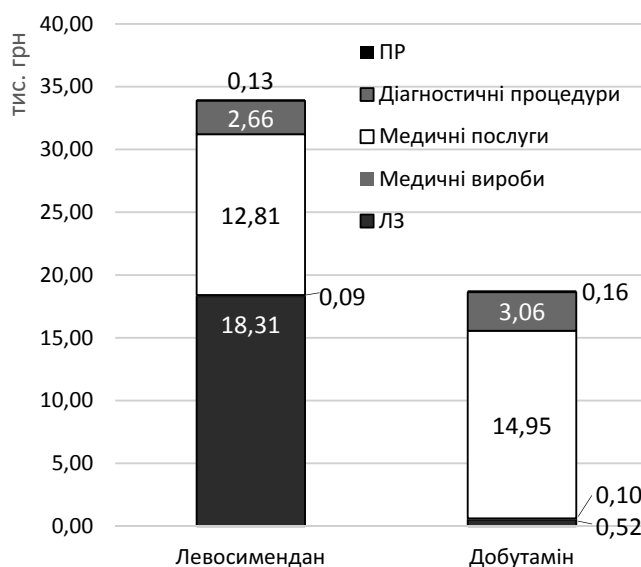


Рис. 5. Структура витрат при застосуванні технологій левосимендану і добутаміну.

Таблиця 2

Результати аналізу «витрати – ефективність»

Показник	Левосимендан	Добутамін
АВ, грн	34 003,02	18 787,28
Ефективність, 30-добова	0,904	0,862
CER 30-добовий, грн	37 613,96	21 794,98
ICER 30-добовий, грн	362 279,58	
Ефективність, 120-добова	0,865	0,748
CER 120-добовий, грн	39 309,85	25 116,68
ICER 120-добовий, грн	130 049,08	
LVS, дисконтоване значення, роки	2,480	2,130
CER за LVS дисконт, грн	13 710,89	8 820,32
ICER за LVS дисконт, грн	43 473,55	

ду лікування, тобто витрати на одиницю ефективності за формулою:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef},$$

де CER – коефіцієнт «витрати – ефективність»; DC – прямі витрати; IC – непрямі витрати; Ef – показник ефективності лікування.

У підрахунок були внесені прямі витрати, зокрема вартість терапії ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення. Показником ефективності лікування для кожної з оцінюваних технологій охорони здоров'я була ймовірність виживання в довгостроковий період та, додатково, кількість збережених років життя упродовж 3 років у разі лікування левосименданом або добутаміном (*табл. 2*). Дані щодо кількості збережених років життя при застосуванні порівнюваних схем терапії були отримані з дослідження Cleland [6].

У фармакоеконічному аналізі Cleland [6] виживання після 180-добового періоду спостереження, яке велося в дослідженні LIDO [10], екстраполювали на прогнозування додаткового часу протягом 3 років. Це припущення ґрунтувалося на оцінці довгострокового виживання в дослідженні Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS), в яке були залучені пацієнти з тяжкою СН [24]. Загальні характеристики, вік і стать хворих у дослідженні LIDO були зіставні з такими в дослідженні CONSENSUS, підтримувальна терапія також була подібною. Смертність упродовж 30 днів становила 9 та 12 % для пацієнтів у дослідженнях CONSENSUS та LIDO – подібність, яка була подовжена на 180-добові результа-

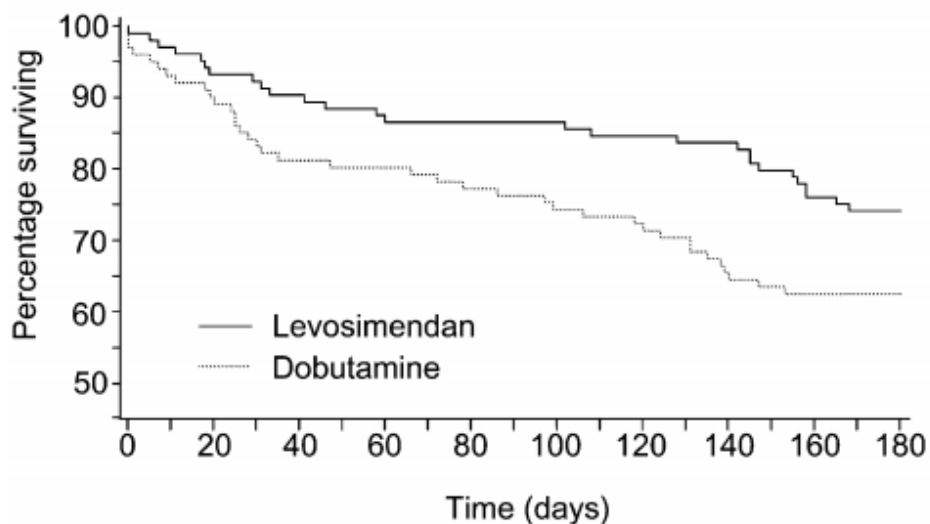


Рис. 6. Оцінка ризику виникнення смерті та виживання протягом перших 180 діб та 3 років після рандомізації за кривими Каплана – Мейєра в дослідженні LIDO [6].

ти, в яких вижили відповідно 71 та 68 % пацієнтів. З огляду на ці висновки, дані дослідження CONSENSUS були використані для екстраполяції на прогнозування тривалості життя понад 6 міс у пацієнтів, які були залучені в порівняльне дослідження застосування левосимендану та добутаміну – LIDO.

Показник збережених років життя (life-years saved, LYS) був розрахований як різниця між кривими Каплана – Мейєра для груп лікування левосименданом і добутаміном упродовж 180 діб, грун-

туючись на фактичних даних дослідження LIDO (рис. 6) [10].

Виживання протягом 3 років вираховували за екстраполяцією даних дослідження CONSENSUS [24] (рис. 7).

Відносний ризик смерті при лікуванні левосименданом на 41 % менший, ніж при застосуванні добутаміну (ВР 0,594; 95 % ДІ 0,356–0,991), а абсолютна різниця смертності протягом 180 діб становила 11 %. За умови екстраполяції даних дослідження CONSENSUS на три очікуваних додаткових

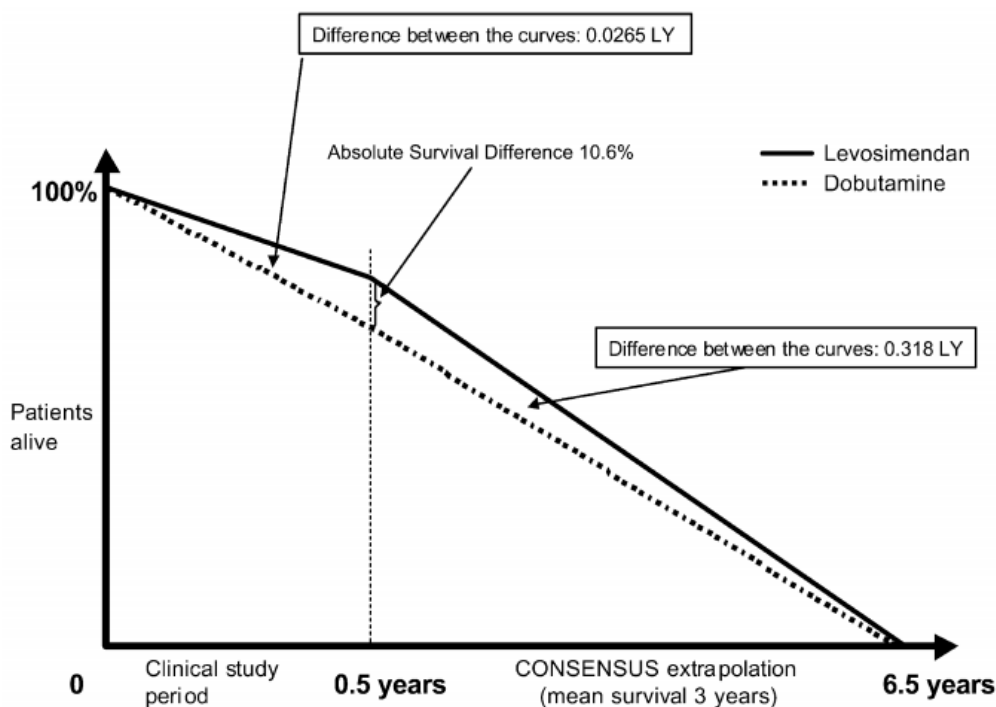


Рис. 7. Оцінка ризику смерті та виживання протягом перших 180 діб і 3 років після рандомізації за кривими Каплана – Мейєра у дослідженнях CONSENSUS [6].

років життя, левосимендан врятував на 0,37 року життя пацієнта більше, ніж добутамін. Дисконтування зі ставкою 3 % зменшує цю різницю з 0,37 до 0,35 року для 1 пацієнта. Кількість збережених років життя (дисконтоване значення) становила 2,48 і 2,13 року за три роки при застосуванні левосимендану і добутаміну відповідно [6, 10, 24].

Показник «витрати – ефективність» (або CER) для короткострокового 30-добового періоду застосування левосимендану й добутаміну становив 37 613,96 і 21 794,98 грн відповідно, а для довгострокового 120-добового періоду – 39 309,85 і 25 116,68 грн. CER за збережені роки життя (дисконтований показник) для технології з використанням левосимендану дорівнював 13 710,89 грн, а для добутаміну – 8820,32 грн (*див. табл. 2*).

Оскільки на етапі обчислення коефіцієнта «витрати – ефективність» застосування левосимендану не було визначено як чітко домінуюча технологія (менша вартість при більшій ефективності), було розраховано інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) за формулою:

$$ICER = \frac{\Delta AB}{\Delta Ef},$$

де ICER – інкрементальний показник ефективності витрат; AB – сума витрат на технологію; Ef – показник ефективності лікування.

За коефіцієнт ефективності були взяті показники виживання, які є оберненими показниками смертності у 30-добовий та 120-добовий періоди лікування.

Інкрементальний показник ефективності витрат, тобто вартість додаткового уникнення одного випадку смерті протягом 30-добового періоду при застосуванні ефективнішої технології (левосимендан) на одного пацієнта становить 362 279,58 грн. Запобігання одному додатковому випадку смерті у 120-добовий період при застосуванні левосимендану (порівняно з добутаміном) коштує 130 049,08 грн. Дисконтований інкрементальний показник ефективності витрат з позиції збереження додаткового року життя протягом 3 років становить 43 473,55 грн.

У країнах з повноцінною системою оцінки медичних технологій рішення у сфері охорони здоров'я щодо фінансування або реімбурсації вартості технологій приймається, беручи до уваги співвідношення показника ICER за один якісно прожитий рік життя (quality-adjusted life year, QALY) та показника ВВП на душу населення [16]. У нашому дослідженні було визначено показник ICER за збережений рік життя (LYS), оскільки показник QALY не оцінювався в дослідженнях застосування левосимендану та добутаміну, що пов'язано з коротким терміном застосування (протягом однієї доби) та одноразовим введенням.

В Україні поріг компенсації вартості технології за додаткову одиницю ефективності не встановлений на законодавчому рівні, тому зіставити значення показника ICER із рекомендованим показником компенсації не є можливим. Проте орієнтовний поріг готовності платити (cost-effectiveness threshold), який потенційно міг би бути встановлений в Україні на рівні $3 \times$ ВВП на душу населення, значно перевищує отриманий інкрементальний показник ефективності витрат (збереження додаткового одного життя в трирічний період). За даними Міністерства фінансів України, показник ВВП на душу населення у 2019 р. дорівнював 94589,8 грн, відповідно $3 \times$ ВВП на душу населення – 283 769,4 грн, що більш як у 6 разів перевищує показник ICER за один додатковий збережений рік життя при застосуванні левосимендану. Головними оцінюваними результатами дослідження були показники виживання та збережені роки життя, тому саме показник ICER за один повний додатковий збережений рік життя був порівняний з порогом готовності платити.

Отже, можна зробити висновок, що технологія із застосуванням левосимендану є витратно-ефективною порівняно з добутаміном у пацієнтів з ГДХСН та одночасно прийнятною з позиції можливого порогу готовності платити в Україні.

Аналіз чутливості як додатковий метод фармакоеконічного дослідження дозволяє оцінити вплив зміни початкових параметрів економічного аналізу і визначити стійкість виявлених закономірностей. При побудові моделі та проведенні фармакоеконічного аналізу було визначено, що кілька параметрів мають істотний вплив на результати дослідження: ціна ЛЗ, вартість препаратів, пов'язана з їх фактичним використанням у міліграмах, імовірність повторної госпіталізації пацієнта упродовж 3 років і виживання в довгостроковий період, пов'язане з часовим горизонтом моделі.

Ціна ЛЗ. Оскільки ціна ЛЗ становить визначальну частину в структурі вартості технологій, діапазон зміни ціни ЛЗ для аналізу чутливості дорівнював 0–100 %.

Вартість препарату в міліграмах. Для аналізу чутливості був проведений перерахунок вартості терапії з урахуванням потреби пацієнта з визначеною масою тіла в ЛЗ, обрахованих у міліграмах.

Повторна госпіталізація протягом 3 років. Базовий сценарій фармакоеконічного аналізу враховував одноразове застосування левосимендану або добутаміну. В аналізі чутливості був обрахований сценарій повторної госпіталізації пацієнтів з ГДХСН протягом наступних 3 років, оскільки за даними обсерваційних досліджень, щороку близь-

Таблиця 3

Розрахунок цільової популяції для аналізу впливу на бюджет

Показник	Кількість		Джерело
Населення України	41 902 416 осіб		[Стат. дані]
Населення України віком 0–17 років	7 533 930 осіб		[Стат. дані]
Населення України віком 18 років і більше	34 368 486 осіб		Розрахунок
Частка пацієнтів із СН, діапазон	1 %	2 %	[19, 22, 27]
Кількість пацієнтів із СН, діапазон	343 685 осіб	687 370 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів з ХСН	61,7 %		[7]
Кількість пацієнтів з ХСН, діапазон	212 054 осіб	424 107 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів з ГДСН	73 %		[20]
Кількість пацієнтів з ГДСН, діапазон	154 799 осіб	309 598 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів із СН з ФВЛШ < 30 %	34,6 %		[20]
Кількість пацієнтів із СН з ФВЛШ < 30 %, діапазон	53 560 осіб	107 121 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів з АТ 85–110 мм рт. ст.	22,3 %	29,9 %	[15]
Кількість пацієнтів з АТ 85–110 мм рт. ст., діапазон	11 944 осіб	32 029 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів, яким призначають інотропну підтримку	23,9 %		[20]
Кількість пацієнтів, яким призначають інотропну підтримку, діапазон	2855 осіб	7655 осіб	Розрахунок

ко 32 % пацієнтів з ХСН зазнають повторної госпіталізації [14, 25].

Показник виживання. Для проведення аналізу чутливості діапазон значення ймовірності виживання в довгостроковий (120-добовий) період був обраний відповідно до крайніх значень ДІ: 85,4–91,3 % для левосимендану та 74–78,3 % для добутаміну (рис. 8).

Проведений багатофакторний аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічних розрахунків до зміни вказаних ключових параметрів

моделі – ціни ЛЗ, вартості препаратів у міліграмах, ймовірності повторної госпіталізації пацієнта протягом 3 років та виживання в довгостроковий період. Технологія застосування левосимендану залишається витратно-ефективною та прийнятною з позиції ймовірного порогу готовності платити.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з перспективи Державного бюджету в якості потенційного джерела фінансування порівнюваних у цьому дослідженні технологій охорони здоров'я. Часовий горизонт було обрано тривалістю 5 років.

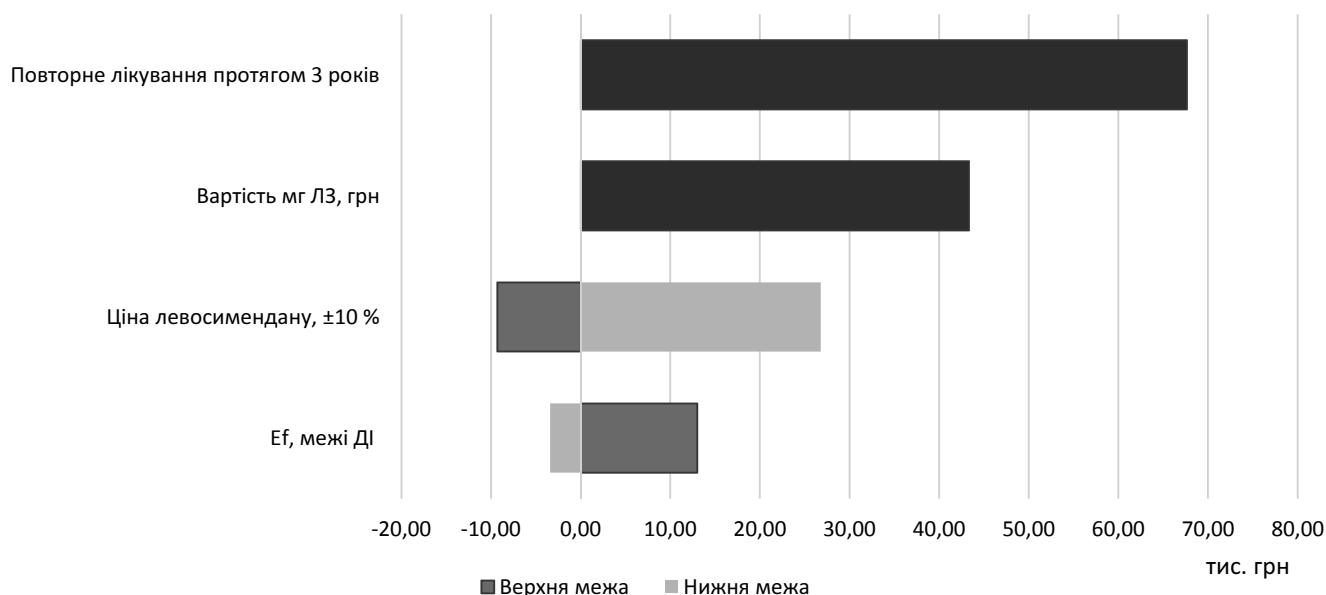


Рис. 8. Аналіз чутливості показника ICER до зміни ключових параметрів аналізу (ΔICER).

Офіційних даних медичної статистики щодо поширеності ХСН та ГДХСН в Україні не знайдено, тому для визначення цільової популяції дослідження були використані доступні вітчизняні й зарубіжні публікації (табл. 3). Сукупний аналіз виявив, що в розвинених країнах поширеність СН становить 1–2 % населення [19, 22, 23, 27].

Оскільки левосимендан протипоказаний пацієнтам з низьким рівнем САТ, при розрахунку цільової популяції було враховано фактор «збереженого» САТ у хворого з ГДХСН. За даними проспективного обсерваційного реєстру ESC-HF-LT-R, із 211 кардіологічних центрів у 21 європейській та середземноморській країнах серед загальної кількості хворих із СН 61,7 % пацієнтів мали ХСН [15]. У структурі ДСН ГДХСН становила 73 % [7]. За даними дослідження EuroHeart Failure Survey II, метою якого було оцінити характеристики пацієнтів, етіологію та очікувані наслідки лікування ГСН в Європі, 34,6 % пацієнтів з ДСН мали знижену ФВЛШ на рівні < 30 % [20].

За даними проспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження ESC-HF, проведеного у 136 кардіологічних центрах 12 європейських країн, метою якого було вивчення клінічної епідеміології у хворих із СН, у 22,3–29,9 % пацієнтів АТ зберігається у межах 85–110 мм рт. ст. [15] (див. табл. 3).

Проведений розрахунок кількості потенційних пацієнтів в Україні, які потребують застосування левосимендану або добутаміну, визначив цільову популяцію (залежно від відсотка поширеності) для аналізу впливу на бюджет у діапазоні 2855–7655 осіб.

Було побудовано три сценарії впливу на бюджет. Сценарій 1 передбачав, що 100 % пацієнтів з ГДХСН, зі зниженою ФВЛШ та збереженим САТ, які потребують інотропної підтримки, протягом 5 років будуть отримувати добутамін. Таким чином, сценарій 1 відображав реальну поточну ситуацію в системі охорони здоров'я, коли добутамін становить основну частину заку-

півель для лікування ГДХСН. Сценарій 2 передбачав, що упродовж наступних 5 років 100 % пацієнтів будуть отримувати левосимендан, який забезпечує кращу ефективність у визначеній популяції, але потребує більше фінансових ресурсів. Сценарій 3 передбачав протягом 5 років поступовий 5 %-й перехід із застосування добутаміну на левосимендан, що може бути пов'язане зі збільшенням прихильності до ефективнішої технології. Аналіз впливу на бюджет для цільової популяції 2855 пацієнтів виявив, що загальна вартість сценарію 1 за один рік становить 53 637 670,39 грн, а за 5 років – 268 188 351,94 грн, вартість сценарію 2 за один рік становить 97 078 614,62, а 5 років – 485 393 073,09 грн, загальні витрати при сценарії 3 за перший рік становлять 53 637 670,39 грн, є змінними щороку, а за 5 років – 289 916 431,92 грн. Графічне відображення впливу на бюджет трьох сценаріїв за 5 років представлено на рис. 9.

ОБГОВОРЕННЯ

Існують обмеження проведеного аналізу застосування левосимендану й добутаміну в пацієнтів з ГДХСН. По-перше, це відсутність статистичних даних/реєстру пацієнтів із ХСН та кількості пацієнтів, яким необхідна стаціонарна допомога у зв'язку з декомпенсацією стану. Препарати застосовуються короткочасно (протягом 24 год), і їх вплив на подальші довгострокові наслідки лікування виявити неможливо. Препарати застосовуються при стаціонарному лікуванні за неефективності попередньої терапії.

По-друге, в Україні відсутні показники порогу готовності платити, і це не дозволяє робити висновки про доцільність реімбурсації вартості новітніх технологій.

Треба відзначити, що добутамін і левосимендан не зареєстровані в США та Великій Британії, тому вони відсутні в рекомендаціях з лікування відповідно FDA (Food Drug Administration) і NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Однак Європейське товариство кардіологів у своїх настановах дає чіткі показання для застосування левосимендану в пацієнтів з ГСН.

Важливим фактом є те, що мілринон, який показаний для лікування пацієнтів з ГДХСН, в Україні зареєстрований для придбання спеціалізованою організацією, яка здійснює закупівлі на виконання угоди між нею та центральним органом виконавчої влади України. Така процедура реєстрації знижує загальну доступність застосування препарату.

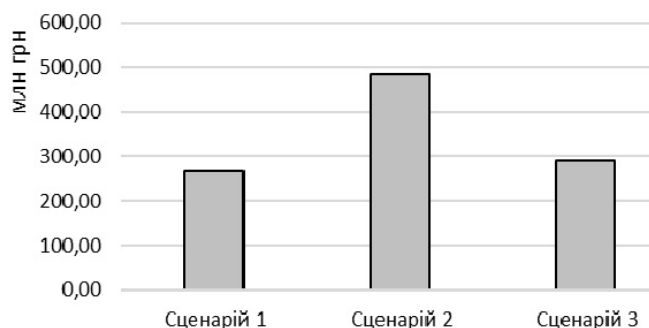


Рис. 9. Графічне відображення аналізу впливу на бюджет за трьома сценаріями за 5 років.

В останніх рекомендаціях Російської Федерації щодо лікування СН [2] зазначено, що застосування левосимендану не показало переваг порівняно з добутаміном у дослідженні SURVIVE, а в дослідженні REVIVE I–II відзначали однаковий ризик смерті в пацієнтів у групах застосування левосимендану та плацебо. Водночас при застосуванні левосимендану в пацієнтів із САТ < 100 мм рт. ст. виявлено вищий ризик смертності. Але нам не зрозуміла така позиція, оскільки стратифікація пацієнтів у дослідженні SURVIVE за застосуванням β -адреноблокаторів, що є стандартом лікування ХСН, виявила значне зниження смертності в групі пацієнтів, які отримували левосимендан на 5-ту, 14-ту і 31-шу доби. Це є природним, оскільки добутамін впливає на ті ж самі рецептори, що й β -адреноблокатори, і нівелює їх дію. У дослідженні REVIVE I–II у статистично меншій кількості пацієнтів відзначали погіршення стану через 6 та 24 год і на 5-ту добу. Тривалість перебування у стаціонарі була значно меншою. Загальна смертність не відрізнялася від групи плацебо на 90-ту добу після виписування зі стаціонару, але якщо стратифікувати пацієнтів за САТ, відносний ризик смерті на 90-ту добу (левосимендан/плацебо) у пацієнтів із САТ < 100 мм рт. ст. становив 1,9, а у пацієнтів із САТ > 100 мм рт. ст. – 1,1, що відповідає загальним показанням для застосування левосимендану. Ще одним недоліком цих досліджень є те, що дослідження REVIVE I було пілотним для визначення кінцевих точок, які могли б у подальшому бути проаналізовані в REVIVE II.

ВИСНОВКИ

1. Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень виявив, що частота виникнення смерті в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня при застосуванні левосимендану та добутаміну в 30-добовий період становила відповідно 9,6 і 13,8 % (відносний ризик 0,71; 95 % добовий інтервал 0,53–0,95), а у 120-добовий період – 13,5 та 25,2 % (відносний ризик 0,54; 95 % добовий інтервал 0,32–0,92). Загальна вартість курсу лікування на одного пацієнта при застосуванні левосимендану дорівнювала 34 003,02 грн, при застосуванні добутаміну – 18 787,28 грн. Середньозважений показник тривалості госпіталізації при застосуванні левосимендану становив 6,4 доби, а при застосуванні добутаміну – 7,5 доби.

2. Побудована модель «дерево прийняття рішень», яка кількісно відображає вплив кожного з варіантів лікування на ймовірність виживання в короткостроковий 30-добовий та довгостроковий 120-добовий періоди і на вартість технології загалом. Екстраполяція даних з клінічних досліджень на 3-річне виживання пацієнтів дозволила визначити додатковий показник ефективності – кількість збережених років життя при застосуванні двох технологій.

3. Фармакоекономічний аналіз проведений за методом «витрати – ефективність». Встановлено, що застосування левосимендану є більш ефективною, але дорожчою технологією порівняно з добутаміном. Показники «вартість – ефективність» за показниками смертності у 30-добовий та 120-добовий періоди при застосуванні левосимендану становили відповідно 37 613,96 грн та 39 309,85 грн, при застосуванні добутаміну – відповідно 21 794,98 грн та 25 116,68 грн.

4. Показник збережених років життя в трирічній перспективі становив 2,48 та 2,13 для левосимендану та добутаміну відповідно. Інкрементальний показник ефективності витрат для додаткового збереженого року життя пацієнта з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня становить 43 473,55 грн, що в 6 разів менше, ніж імовірний поріг готовності платити в Україні.

5. Проведений багатофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі – ціна лікарського засобу; вартість препаратів, пов'язана з їх фактичним використанням у міліграмах; ймовірність повторної госпіталізації пацієнта протягом 3 років та виживання в довгостроковий період, пов'язане з часовим горизонтом моделі. Модель виявила стійкість до зміни ключових параметрів.

6. Загальні витрати з бюджету на когорті пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю в Україні при застосуванні сценарію 1 (100 % розподіл витрат на лікування добутаміном) упродовж 5 років становитимуть 268 188 351,94 грн, при застосуванні сценарію 2 (100 % розподіл на лікування левосименданом) – 485 393 073,09 грн, при застосуванні сценарію 3 (поступовий 5-відсотковий перехід з лікування пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю добутаміном на лікування левосименданом упродовж 5 років) – 289 916 431,92 грн.

Дослідження проведено за підтримки компанії «Оріон Корпорейшн».

Участь авторів: огляд літератури, пошукова стратегія РКД, проєкт дослідження – М.А.; фармако-економічний аналіз, вплив на бюджет, аналіз чутливості – О.М.

Література

- Денисюк В.І. Хронічна серцева недостатність: стандарти діагностики, лікування та профілактики за критеріями доказової медицини // Укр. терапевт. журн.– 2008.– № 2.
- Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН) Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология.– 2018.– № 58 (S6). doi: 10.18087/cardio.2475.
- Стецюк О.М., Лелека М.В., Арістов М.А. Інотропна підтримка пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та серцевою недостатністю важкого ступеня – застосування левосимендану порівняно з добутаміном. Результати НТА в Україні // Журнал НТА.– 2019. <https://hta.ua/dijalnist/zhurnal-hta/zhurnal.html>.
- Adamopoulos S., Parissis J.T., Iliodromitis E.K. et al. Effects of Levosimendan Versus Dobutamine on Inflammatory and Apoptotic Pathways in Acutely Decompensated Chronic Heart Failure // Am. J. Cardiol.– 2006.– Vol. 98.– P. 102–106. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.068.
- Bocchi E.A. et al. Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure // Arq. Bras. Cardiol.– 2005.– Vol. 85 (Suppl. 3).– P. 49–94.– 1–48.
- Cleland J.G.F., Takala A., Apajasalo M. et al. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial // Eur. J. Heart Fail.– 2003.– P. 101–108. doi: 10.1016/S1388-9842(02)00246-5.
- Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. on behalf of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions // Eur. J. Heart Fail.– 2016.– Vol. 18.– P. 613–625. doi: 10.1002/ehfj.566.
- De Luca L., Fonarow G.C., Adams J. K.F. et al. Acute Heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy // Heart Fail. Rev.– 2007.– Vol. 12 (2).– P. 97–104. doi: 10.1007/s10741-007-9011-8.
- Duygu H., Turk U., Ozdoganet O. et al. Levosimendan versus Dobutamine in Heart Failure Patients Treated Chronically with Carvedilol // Cardiovasc. Therapeutics.– 2008.– Vol. 26.– P. 182–188. doi: 10.1111/j.1755-5922.2008.00050.x.
- Follath F., Cleland J.G.F., Just H. et al., for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial // Lancet.– 2002.– Vol. 360 (9328).– P. 196–202. doi: 10.1016/s0140-6736(02)09455-2.
- Gheorghide M., Filippatos G., De Luca L., Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment // Am. J. Med.– 2006.– Vol. 119 (12A). doi: 10.1016/j.amjmed.2006.09.011.
- <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknih-cin-na-likarski-zasobi>
- Larg A., Moss J.R. Cost-of-Illness Studies. A Guide to Critical Evaluation // Pharmacoeconomics.– 2011.– Vol. 29 (8).– P. 653–671. doi: 10.2165/11588380-000000000-00000.
- Lepage S. Acute decompensated heart failure // Can. J. Cardiol.– 2008.– Vol. 24 (Suppl. B).– P. 6B–8B. doi: 10.1016/s0828-282x(08)71022-5.
- Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) // Eur. J. Heart Fail.– 2013.– Vol. 15.– P. 808–817. doi: 10.1093/eurjhf/hft050.
- Marseille E., Larson B., Kazi D.S. et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches // Bull. World Health Organization.– 2015.– Vol. 93.– P. 118–124. doi: 10.2471/BLT.14.138206.
- McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA). ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. 2012 // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- Mebazaa A., Nieminen M.S., Filippatos G.S. et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on b-blockers in SURVIVE // Eur. J. Heart Failure.– 2009.– Vol. 11.– P. 304–311. doi: 10.1093/eurjhf/hfn045.
- Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // Heart.– 2007.– Vol. 93 (9).– P. 1137–1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
- Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K. et al. on behalf of the EuroHeart Survey Investigators. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population // Eur. Heart J.– 2006.– Vol. 27.– P. 2725–2736. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193.
- Rawlins M.D. NICE and the public health // Brit. J. Clin. Pharmacology.– 2004.– Vol. 58.– P. 575–580. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02195.x.
- Severino P., Mather P.J., Pucci M. et al. Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist // Diagnostics.– 2019.– Vol. 9 (4).– P. 170. doi: 10.3390/diagnostics9040170.
- Störk S., Handrock R., Jacob J. et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study // Clin. Res. Cardiol.– 2017.– Vol. 106 (11).– P. 913–922. doi: 10.1007/s00392-017-1137-7.
- Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. Long term survival in severe heart failure patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I // Eur. Heart J.– 1999.– Vol. 20.– P. 136–139. doi: 10.1053/ehj.1998.1098.
- Tsuyuki R.T., Shibata M.C., Nilsson C. et al. Contemporary burden of illness of congestive heart failure in Canada // Can. J. Cardiol.– 2003.– Vol. 19 (4).– P. 436–438.
- Weinstein M.C., Stason W.B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practice // NEJM.– 1977.– Vol. 296.– P. 716–721. doi: 10.1056/NEJM197703312961304.
- www.health-ua.com
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA CHF Guideline for the Management of Heart Failure: A

Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation.– 2013.– Vol. 128.– P. e240–e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.

29. Yilmaz M.B., Yontar C., Karadas A.E.F. et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure // Heart Vessels.– 2009.– Vol. 24.– P. 16–21.

Применение левосимендана по сравнению с добутамином при необходимости инотропной поддержки у пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью тяжелой степени

М.А. Аристов, О.Н. Мельничук

ООО «Академия оценки технологий здравоохранения Украины», Киев

Цель работы – дать клиническую и фармакоэкономическую оценку применения левосимендана и добутамина, а также провести метаанализ данных 30- и 120-суточной смертности у пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ОДХСН) тяжелой степени, требующих инотропной поддержки.

Материалы и методы. Проведен поиск прямых рандомизированных клинических исследований применения левосимендана и добутамина у пациентов с ОДХСН в базах данных PubMed и Cochrane. Проанализирована клиническая эффективность применения обоих препаратов. Фармакоэкономический анализ выполнен по методу «затраты – эффективность» с оценкой инкрементального показателя эффективности затрат. Построена модель «дерево принятия решений» применения левосимендана и добутамина. Проанализированы эффективность и влияние на бюджет по показателям долгосрочной эффективности применения левосимендана и добутамина. Выполнено дисконтирование с коэффициентом 3 %. Анализ чувствительности проведен по показателям изменения цены на лекарственные средства, стоимости препаратов в миллиграммах, вероятности повторной госпитализации пациента в течение 3 лет и выживаемости в долгосрочный период.

Результаты и обсуждение. Анализ клинических данных и метаанализ рандомизированных клинических исследований выявил, что частота возникновения смерти при применении левосимендана и добутамина в течение 30 сут составила соответственно 9,6 и 13,8 % (относительный риск (ОР) – 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) – 0,53–0,95), в течение 120 сут – 13,5 и 25,2 % (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,32–0,92). Общая стоимость курса лечения заболевания с учетом цены лекарственного средства, медицинских изделий, услуг персонала, диагностических процедур и лечения побочных реакций при применении левосимендана составляла на одного пациента 34 003,02 грн, при применении добутамина – 18 787,28 грн. Средневзвешенный показатель продолжительности госпитализации при применении левосимендана составил 6,4 сут, а при применении добутамина – 7,5 сут. Экстраполяция данных клинических исследований на 3-летнюю выживаемость пациентов позволила определить дополнительный показатель эффективности – количество сохраненных лет жизни: при применении левосимендана – 2,64, при использовании добутамина – 2,37. Фармакоэкономический анализ, проведенный по методу «затраты – эффективность», обнаружил, что применение левосимендана – более эффективная, но более дорогая технология по сравнению с добутамином. Инкрементальный показатель эффективности затрат для дополнительного сохраненного года жизни пациента с ОДХСН тяжелой степени составил 43 473,55 грн, что в 6 раз меньше вероятного порога готовности платить в Украине.

Выводы. Многофакторный анализ чувствительности определил устойчивость построенной модели к изменению наиболее влиятельных параметров модели – цены ЛС; стоимости препаратов, связанной с их фактическим использованием в миллиграммах, возможностью повторной госпитализации пациента в течение 3 лет и выживаемости в долгосрочный период, связанной с временным горизонтом модели. Общие расходы из бюджета на когорту пациентов с ОДХСН в Украине при применении сценария 1 (100 % распределение расходов на лечение добутамином) в течение 5 лет составят 268 188 351,94 грн, при применении сценария 2 (100 % распределение на лечение левосименданом) – 485 393 073,09 грн, а при применении сценария 3 (постепенный 5-процентный переход в течение 5 лет с лечения добутамином на лечение левосименданом) – 289 916 431,92 грн.

Ключевые слова: левосимендан, инотропная поддержка, острая декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, добутамин.

Use of levosimendan versus dobutamine when inotropic support is needed in patients with severe acute decompensated chronic heart failure**M.A. Aristov, O.M. Melnychuk**

Academy of Health Technology Assessment of Ukraine Ltd, Kyiv, Ukraine

The aim – to conduct clinical effectiveness, meta-analysis of 30 and 120-days mortality data, pharmacoeconomic evaluation of levosimendan treatment compared with dobutamine in patients with severe acute decompensated chronic heart failure (ADCHF) who require inotropic support.

Materials and methods. The PubMed and Cochrane databases were searched for direct randomized clinical trials of levosimendan treatment compared with dobutamine in patients with ADCHF. The clinical efficacy of levosimendan and dobutamine was analyzed. Pharmacoeconomic analysis was carried out using the cost-effectiveness method with an assessment of the incremental cost-effectiveness ratio. A decision tree model of levosimendan or dobutamine treatments was constructed. The efficacy endpoints and impact on the budget were analyzed in terms of long-term effectiveness of levosimendan and dobutamine use. Discounted was conducted with rate of 3 %. Sensitivity analysis was carried out in terms of price changing of drugs, the cost of drugs in mg, the likelihood of re-hospitalization of the patient in a 3-year horizon and survival in the long term.

Results and discussion. Analysis of clinical data and meta-analysis of randomized clinical trials found that mortality rates with levosimendan and dobutamine in the 30-day period were 9.6 % and 13.8 %, RR 0.71 (95 % CI 0.53–0.95) and in the 120-day period – 13.5 % and 25.2 %, RR 0.54 (95 % CI 0.32–0.92), respectively. The total cost of the course of treatment, taking into account the price of the drug, medical devices, staff services, diagnostic procedures and treatment of adverse reactions when using levosimendan, was 34 003.02 UAH per patient and 18 787.28 UAH when treated with dobutamine. The weighted average hospital stay was 6.4 days in case of levosimendan treatment and 7.5 days of dobutamine treatment. Extrapolation of the data from clinical trials to the 3-year survival rate of patients allowed us to determine an additional indicator of efficacy – the number of life years saved with levosimendan – 2.64 and 2.37 with dobutamine treatment. A cost-effectiveness analysis found that levosimendan is more efficient but more expensive technology compare to dobutamine. The incremental cost-effectiveness ratio for the additional life year saved of a patient with severe CHF is 43,473.55 UAH, which is 6 times less than the likely threshold of willingness to pay in Ukraine.

Conclusions. The multivariate sensitivity analysis detected the model sustainability to the most crucial parameters of the model – drug price; the cost of drugs associated with their actual use in mg, the possibility of re-hospitalization of the patient in a 3-year horizon, and long-term survival, which is associated with the time horizon of the model. The total cost of a cohort of patients with ADCHF in Ukraine when using scenario 1 (100 % distribution of costs for dobutamine treatment) over 5 years is 268 188 351.94 UAH, when using scenario 2 (100 % distribution for treatment with levosimendan) total budget costs will be in amount of 485 393 073.09 UAH, if scenario 3 is applied (gradual 5 % transition in the treatment of patients with ADCHF with dobutamine for treatment with levosimendan within 5 years), the total budget costs will amount to 289 916 431.92 UAH.

Key words: levosimendan, inotrope support, acute decompensated chronic heart failure, dobutamine.