Плавинский С. Л., Барина А. Н.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ВЫСОКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. АНАЛИЗ СТОИМОСТЬ–ПОЛЕЗНОСТЬ

Ключевые слова: инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, полиненасыщенные жирные кислоты, анализ стоимость–полезность, число сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество (QALY).

Ссылка для цитирования: Плавинский С. Л., Барина А. Н. Использование препарата высококонцентрированных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот в профилактике осложнений после перенесенного инфаркта миокарда. Анализ стоимость–полезность. Кардиология. 2018;58(2):77–82.

РЕЗЮМЕ

Использование высококонцентрированных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) после инфаркта миокарда (ИМ) и у лиц с сердечной недостаточностью (СН) ассоциировано с меньшей смертностью. Задачей данного исследования явились анализ (с помощью марковской модели) стоимость – полезность применения высококонцентрированных этиловых эфиров ПНЖК после ИМ, а также выяснение, приводит ли их применение к сокращению расходов бюджета в какой-либо группе пациентов. Было установлено, что применение высококонцентрированных этиловых эфиров ПНЖК после ИМ приводит в среднем к увеличению числа сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество (QALY) на 0,5 при том, что инкрементный показатель стоимость–полезность составил 105 тыс. руб. за один QALY, а показатель суммарной экономической пользы – 780,5 тыс. руб. В группе лиц, которым препарат назначается для профилактики аритмий после аортокоронарного шунтирования, расходы бюджета снижаются, в зависимости от выбранной базы, на 6–50%.

Plavinskii S. L., Barinova A. N.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

USE OF HIGHLY CONCENTRATED POLYUNSATURATED FATTY ACIDS FOR PREVENTION OF COMPLICATIONS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION. COST-UTILITY ANALYSIS

Keywords: myocardial infarction; cardiovascular mortality; polyunsaturated fatty acids; cost-utility analysis; quality-adjusted life years (QALY).

For citation: Plavinskii S. L., Barinova A. N. Use of Highly Concentrated Polyunsaturated Fatty Acids for Prevention of Complications After Myocardial Infarction. Cost-Utility Analysis. Kardiologiia. 2018;58(2):77–82.

SUMMARY

Use of highly concentrated ethyl esters of polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction (MI) and in patients with heart failure was associated with lower mortality. The goal of this analysis was to perform cost-utility analysis of the use of highly concentrated ethyl esters of polyunsaturated fatty acids after MI (with help of a Markov model) and to find whether its use in some group of patients led to decrease in budget costs. As a result, we have shown that use of highly concentrated ethyl esters of polyunsaturated fatty acids after MI leads to increase in quality-adjusted life expectancy on 0.5 QALY, with incremental cost-effectiveness ratio of 105 thousand rubles per QALY, and net monetary benefit of 780.5 thousand rubles. In the patient subpopulation that receives highly concentrated ethyl esters of polyunsaturated fatty acids for arrhythmia prevention after coronary artery bypass the estimated decrease of budget cost varies between 6 and 50% depending on denominator used.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей проблемой современного здравоохранения, несмотря на успехи медикаментозного и хирургического лечения. Поэтому эффективная терапия и профилактика этих заболеваний должна быть доступна

как можно большему числу пациентов, желательно путем предоставления государственных гарантий цены препаратов и возможности получения их в рамках программ закупок лекарственных препаратов стационарами. Это означает, в частности, включение данных препаратов в список

Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Как известно, в этом списке отсутствуют препараты высококонцентрированных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот (вк-ПНЖК), несмотря на публикацию в 1999 г. результатов крупного исследования GISSI Prevenzione [1]. Оно показало, что использование данных препаратов приводит к выраженному снижению смертности от ССЗ. Частично это может быть связано с тем, что при обсуждении вопроса об использовании ПНЖК для профилактики имеется в виду не конкретный препарат с четко фиксированной дозировкой и составом, а различные препараты с разными дозировками и лекарственными формами, которые рассматриваются авторами обзоров как взаимозаменяемые.

Например, авторы мета-анализа по применению ПНЖК для профилактики осложнений ССЗ [2] отметили отсутствие эффекта. Однако в данный мета-анализ суммарно вошли все исследования, включая исследования по диетологическим вмешательствам и использованию низких доз ПНЖК. При этом в таблицах в статье указано, что в случае вторичной профилактики ПНЖК приводят к статистически значимому снижению вероятности смерти от ССЗ (отношение шансов – ОШ 0,81 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,70 до 0,93). Другая работа с участием авторов этого мета-анализа [3] выявила 21 рандомизированное контролируемое исследование, однако большинство из них включали менее 1000 обследованных и не могли обнаружить эффект. Из исследований, включивших большее число обследованных, GISSI Prevenzione [1] и GISSI HF [4] – обнаружили снижение сердечно-сосудистой смертности; последнее исследование включало пациентов с СН. GISSI Prevenzione включило почти 11 тыс. человек, GISSI-HF – 7 тыс. человек. Другое крупное исследование, проведенное в Японии [5], включило почти 15 тыс. человек и установило наличие положительного эффекта в случае использования ПНЖК для профилактики у лиц с ССЗ. Два крупных исследования, которые не выявили положительного эффекта [6, 7], использовали более низкие дозировки ПНЖК, и количество исходов в этих исследованиях было мало. Последнее из перечисленных исследований использовало обогащенный ПНЖК маргарин, а не лекарственное средство для профилактики. Еще одно – немецкое исследование [8] – включило 3,8 тыс. человек, но срок наблюдения составил всего 1 год и, как отмечают сами авторы исследования, предполагаемая статистическая мощность в 80% не была достигнута. Статистическая мощность составила 44% для планируемого снижения риска внезапной смерти от ССЗ на 45% и 19% для снижения риска на 25%. Иными словами, если реальный эффект ПНЖК состоит в снижении риска внезапной смерти на 25%, вероятность установить это в цитируемом исследовании была меньше $\frac{1}{5}$. При этом следует

напомнить, что снижение риска в исследовании GISSI Prevenzione было меньшим. Еще 2 исследования, каждое из которых включило по 12,5 тыс. пациентов, не смогли продемонстрировать положительного эффекта, проводились в группе лиц с дисгликемией [9] и пациентов с множественными факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [10]. При этом авторы последнего исследования отмечают, что сердечно-сосудистая смертность в их исследовании была низкой, а положительный эффект этиловых эфиров ПНЖК может проявляться в подгруппе лиц, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) и более склонны к развитию нарушений ритма (в результате наличия рубцовых изменений или дисфункции левого желудочка), чем в общей популяции. При этом именно нарушения ритма могут являться тем механизмом, на который воздействуют ПНЖК, по крайней мере, на это указывает ряд исследований [11].

Следует отметить, что нельзя обсуждать эффекты ПНЖК в целом [12], без определения конкретного препарата с конкретным составом, о котором идет речь. Препарат, использовавшийся в исследовании GISSI Prevenzione, доступен в Российской Федерации под торговым наименованием «омакор» и содержит в одной капсуле 460 мг этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты и 380 мг этилового эфира докозагексаеновой кислоты. Именно для этого препарата показана эффективность в крупном рандомизированном контролируемом исследовании и подтверждена в другом исследовании на группе пациентов с СН. Отечественные авторы [13] показали, что через 36 мес наблюдения в группе лиц, перенесших ИМ, на фоне применения этого препарата наблюдалось уменьшение частоты повторных ИМ, декомпенсации хронической СН, прогрессирования стенокардии и нарушений ритма сердца.

Публикации, оценивавшие экономический эффект от применения вк-ПНЖК, после публикации данных GISSI Prevenzione демонстрировали высокую затратную эффективность в различных странах [14], включая Российскую Федерацию [15]. Поэтому целью данного исследования был анализ экономического эффекта от использования высококонцентрированных этиловых эфиров ПНЖК, аналогичных использованным в исследовании GISSI Prevenzione, в современных условиях.

Материал и методы

В исследовании использована марковская модель, базировавшаяся на результатах исследования GISSI Prevenzione [1] и предполагавшая существование нескольких состояний. Начальным было состояние после перенесенного ИМ. Затем учитывались возможности повторного ИМ и смерти от ССЗ (отдельно) и других причин. В соответствии с результатами GISSI Prevenzione были определены вероятности повторного ИМ и смерти

от ССЗ в группах, которые получали вк-ПНЖК, и у тех, кто данную терапию не получал. Вероятности были переведены в месячные показатели с учетом продолжительности исследования (42 мес). Чтобы учесть рост смертности с возрастом, по данным официального статистического наблюдения были определены коэффициенты повозрастной смертности населения Российской Федерации (www.gks.ru). После этого коэффициенты для возрастной группы 50–54 лет были приняты за базовые, и определен множитель, который показывал, насколько смертность увеличивается за каждое пятилетие. Этот множитель был затем применен к показателям смертности от ССЗ и других причин. Данные по смертности от причин, не связанных с ССЗ, были взяты из работы [16], после сравнения суммарной смертности от ССЗ и других причин с показателями общей смертности населения Российской Федерации с учетом повышения смертности лиц, перенесших ИМ, как описано в работе [17].

Кроме того, на основании работы [18] сделана поправка на большую смертность лиц, перенесших ИМ. Данная работа показала, что стандартизованные коэффициенты смертности по отношению к общей популяции (в отдаленном периоде) составляют около 200 после первого перенесенного ИМ и 300 после второго. При принятии предположения о том, что повторный ИМ не приводит к повышению смертности не от ССЗ, это означает, что прирост сердечно-сосудистой смертности составляет 85%. Соответствующие коэффициенты были внесены в модель.

Поскольку, согласно мета-анализу [19], применение омега-3 ПНЖК не было связано с заболеваемостью злокачественными новообразованиями или не сердечно-сосудистой смертностью, в модели смертность от не ССЗ считалась постоянной и менялась только с возрастом.

При оценке стоимостных показателей предполагалось, что после перенесенного повторного ИМ пациент направляется на реабилитацию, соответственно, стоимость лечения при повторном ИМ складывается из стоимости лечения ИМ в стационаре и реабилитации. Данные о стоимости были взяты из Генерального тарифного соглашения по Санкт-Петербургу за 2017 г. как стоимости за заверченный случай по клинико-статистическим группам (КСГ) – «повторный или рецидивирующий ИМ» (код 291100) и реабилитация «острые и подострые формы ИБС» (код 511550); кроме того, в рамках анализа чувствительности использовались стоимости КСГ 511551 реабилитация «острые и подострые формы ИБС у пациентов с сопутствующей полиморбидной патологией». Для учета расходов, понесенных в случае смерти от ССЗ, брались данные по стоимости госпитализации при ИМ и для внезапной смерти учитывалась стоимость одного дня, для не внезапной – половины нормативного срока госпитализации. Далее эти стоимости сводились

воедино, исходя из частоты внезапной и не внезапной смерти в исследовании GISSI Prevenzione [1].

Кроме того, поскольку показано [20], что высококонцентрированные этиловые эфиры ПНЖК могут влиять на частоту развития фибрилляции предсердий (ФП) после аортокоронарного шунтирования (АКШ), был проведен анализ экономического влияния приема этих препаратов в данной группе. Клинические результаты терапии были взяты из данных рандомизированного контролируемого испытания [21], из этой же работы были взяты данные по дозировке препарата.

Стоимость терапии высококонцентрированными этиловыми эфирами ПНЖК была определена на основании анализа цен на препарат омакор в аптеках Санкт-Петербурга (поиск выполнен 15.08.2017). В базовом сценарии использовалась минимальная стоимость упаковки, тогда как в рамках анализа чувствительности использованы как сниженная на 17% цена, так и максимальная стоимость препарата в аптечной сети. Предполагалось, что срок приема препарата и частота отказов от терапии аналогичны таковому в исследовании GISSI Prevenzione, эффект от приема сохраняется и после его окончания.

Полезности марковских состояний для определения продолжительности качественной жизни были взяты из работы [22]. Предполагалось, что полезность состояния в период реабилитации совпадает с таковой в острой фазе ИМ.

Все расходы и полезности дисконтировались под 3% годовых.

Марковская модель была реализована с помощью пакета heemod [23] в системе R для Windows (версия 3.3). С его же помощью был проведен анализ чувствительности. Анализ экономических последствий употребления высококонцентрированных ПНЖК для профилактики ФП после АКШ на расходы системы здравоохранения был выполнен в программе Microsoft Excel.

Результаты

В исследовании GISSI Prevenzione за 42 мес наблюдения у 5666 пациентов, получавших вк-ПНЖК, было 133 нефатальных ИМ, 123 инсульта, 291 случай смерти от ССЗ, в контрольной группе (5668 человек) 3137, 123 и 348 соответственно. Эти данные в совокупности с данными по выживаемости после перенесенного ИМ других авторов позволили сконструировать матрицу помесечных переходов из одного состояния в другое (табл. 1) и установить изменения, которые возникали при применении ПНЖК.

Результаты моделирования приведены в табл. 2, согласно которой применение этиловых эфиров ПНЖК приводит к увеличению продолжительности жизни примерно на год (11 мес) и сохранению 0,5 года жизни с поправкой на ее качество (QALY).

Таблица 1. Матрица вероятностей переходов из одного состояния в другое (контрольная группа)

Состояние	После ИМ	ИМ	Реабилитация после ИМ	После повторного ИМ	Смерть от ССЗ	Смерть от других причин
После ИМ	0,9969	0,0006	0,0000	0,0000	0,0015	0,0010
ИМ	0,0000	0,0000	0,9975	0,0000	0,0015	0,0010
Реабилитация после ИМ	0,0000	0,0000	0,0000	0,9975	0,0015	0,0010
После повторного ИМ	0,0000	0,0006	0,0000	0,9980	0,0022	0,0010

В ходе моделирования вероятность смерти от ССЗ и других причин менялась. Состояния «ИМ» и «реабилитация после ИМ» имеют продолжительность в один цикл. ИМ – инфаркт миокарда; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Результаты модельной оценки эффективности и затратной эффективности применения вк-ПНЖК

Показатель	вк-ПНЖК	Контроль	Разность
Год жизни	16,5	15,7	0,9
QALY	11,2	10,7	0,5
Расходы (дисконтированные), руб.	57 819	8224	49 595
ICER руб/QALY	105 039	–	–
Суммарная выгода, тыс. руб.	780,5	–	–

вк-ПНЖК – высококонцентрированные ПНЖК; QALY – число сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество; ICER – инкрементный показатель стоимости–эффективности (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

Вместе с тем расходы на препарат не компенсировались изменениями в расходах на госпитализации, поскольку основным эффектом, который отмечен в исследовании GISSI Prevenzione, было уменьшение числа случаев смерти от ССЗ, а расходы на погребение и потерянные в результате смерти доходы в данной модели не рассматривались. Вместе с тем полученные данные об увеличенной продолжительности жизни с поправкой на ее качество позволяли рассчитать показатель суммарной выгоды (net monetary benefit), который складывается из порога готовности заплатить в обществе за добавленный год качественной жизни и расходов на оцениваемую медицинскую технологию.

Обычно порог готовности заплатить за новую медицинскую технологию принимается равным утроенному годовому ВВП на душу населения [24, 25]. Для 2016 г. ВВП на душу населения составил 586 тыс. руб. (<http://www.gks.ru/>), соответственно, тройной порог готовности заплатить составил 1 758 тыс. руб. С учетом этого показатель суммарной выгоды от применения вк-ПНЖК после острого ИМ составляет 780,5 тыс. руб. на человека.

Другим способом оценки затратной эффективности является расчет инкрементного показателя стоимости–эффективности, который отражает стоимость за один добавленный год качественной жизни. Этот показатель составил чуть более 105 тыс. При сравнении с ВВП на душу населения предлагается делить все вмешательства на крайне эффективные (менее 1 ВВП за один QALY), эффективные (менее 3 ВВП на душу населения за один QALY) и неэффективные (более 3 ВВП на душу населения за один QALY). В базовой модели было очевидно, что при-

менение вк-ПНЖК относится к крайне эффективным вмешательствам. Для оценки устойчивости данного вывода был проведен однофакторный анализ чувствительности, в рамках которого изучаемые параметры варьировали в пределах своих 95% ДИ (т. е. интервалов, в которых с заданной вероятностью находится популяционное значение), а показатели стоимости препарата варьировали от 1200 руб. до максимальных значений в аптечной сети. Результаты этого анализа приведены на рис. 1, где факторы отсортированы в порядке значимости влияния на показатель, с наиболее значимыми, находящимися слева.

Рис. 1. Результаты детерминистского анализа чувствительности.

ОР – относительный риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; QALY – число сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество; ICER – инкрементный показатель стоимости–эффективности.

Как видно из этого рисунка, наиболее важным фактором, который влиял на стоимость одного добавленного года качественной жизни, был относительный риск смерти от ССЗ при применении препарата вк-ПНЖК. Чем он был ближе к единице, тем больше становилось значение ICER. На втором месте шла смертность от ССЗ в контроле, затем – стоимость препарата, однако заметно, что она влияла на стоимость за один год качественной жизни значительно в меньшей степени. Влияние остальных переменных было минимальным. Вместе с тем видно, что только при самых низких оценках эффективности ПНЖК (относительный риск 0,97 вместо 0,91, наблюдавшегося в исследовании GISSI Prevenzione), стоимость за один год добавленной качественной жизни выходит за границу крайне высокой эффективности и то на 30 тыс. руб. или 5,1%. Показатель даже не приближался к порогу готовности заплатить, поэтому использование высококонцентрированных этиловых эфиров омега-3 ПНЖК (препарат омакор) после перенесенного ИМ для профилактики дальнейших осложнений с экономической точки зрения можно считать, как минимум, эффективным.

Если же для профилактики отбирается меньшая группа, с высоким риском смерти, например, на основе критериев GRACE [26], то стоимость одного добавленного года качественной жизни снижается в еще большей степени. Например, для пациента в возрасте 65 лет с низким систолическим артериальным давлением, признаками СН, отклонением сегмента ST, наличием биомаркеров некроза стоимость дополнительно года качественной жизни составит всего 73,4 тыс. руб. Расчет риска развития повторного ИМ и смерти от ССЗ был произведен с помощью калькулятора риска (<http://www.gracescore.org/website/webversion.aspx>).

Одним из объяснений эффекта высококонцентрированных этиловых эфиров ПНЖК после ИМ, как указывалось выше, является возможный антиаритмический эффект. Следует отметить, что использование ПНЖК влияло также на осложнения после АКШ. Данные мета-анализа [20] показали, что предоперационное использование омега-3 ПНЖК статистически значимо снижает вероятность развития в послеоперационном периоде ФП, особенно этот эффект был выражен в случае, если выполнялось изолированное АКШ (ОШ 0,66 при 95% ДИ от 0,5 до 0,87). ФП после операции АКШ

не только является плохим прогностическим признаком, но и приводит к дополнительным затратам системы здравоохранения. Согласно данным [27], пациенты, у которых развивалась ФП, проводили в стационаре на 4 дня больше, причем продолжительность их нахождения в отделении интенсивной терапии была на 13 ч больше [28]. Мы оценили влияние применения высококонцентрированных этиловых эфиров ПНЖК на расходы системы здравоохранения, если эти препараты назначаются в качестве предоперационной профилактики на основе данных исследования [21], в котором использовался тот же препарат, что и в исследовании GISSI Prevenzione. Было установлено, что 5-дневная профилактика данным препаратом перед выполнением операции приводит к значительной экономии средств системы здравоохранения. Поскольку в исследовании [21] применение препарата приводило к уменьшению периода пребывания в стационаре примерно на 1 день, а стоимость профилактики составила 514,3 руб. на человека, то, учитывая стоимость одного койко-дня, это означало экономию в 653,6 руб. на человека. Учитывая, что стоимость одного койко-дня составляет 1298 руб., это означает сокращение расходов на 50,3%, или на 6,1%, если рассматривать полную продолжительность периода пребывания в стационаре.

Выводы

Использование высококонцентрированных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот (препарат омакор) после перенесенного инфаркта миокарда для профилактики дальнейших осложнений с экономической точки зрения является эффективным. Применение этого препарата для профилактики аритмий после аортокоронарного шунтирования приводит к снижению расходов на лечение – в зависимости от выбранной базы – на 6–50%.

Полученные данные позволяют рекомендовать более широкое назначение препарата омакор в условиях стационара пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, а также в подготовительном и послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. Подтверждена целесообразность терапии омакором на амбулаторном этапе с целью профилактики дальнейших осложнений и предотвращения внезапной сердечной смерти, а также обеспечения оптимального качества жизни пациентов после перенесенного инфаркта миокарда.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Плавинский С. Л. – д. м. н., зав. кафедрой педагогики, философии и права.
Барина А. Н. – д. м. н., доцент, доцент кафедры семейной медицины.
E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

Information about authors:

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

Department of Teaching, Philosophy and Law

Sviatoslav L. Plavinskii – MD., DSc.

E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GISSI. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354 (9177):447–455.
2. Rizos E. C., Ntzani E. E., Bika E. et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308 (10):1024–1033.
3. Rizos E. C., Elisaf M. S. Does Supplementation with Omega-3 PUFAs Add to the Prevention of Cardiovascular Disease? *Curr Cardiol Rep* 2017;19 (6):47–55.
4. Tavazzi L., Maggioni A. P., Marchioli R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372 (9645):1223–1230.
5. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369 (9567):1090–1098.
6. Galan P., Kesse-Guyot E., Czernichow S. et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341: c6273.
7. Kromhout D., Giltay E. J., Geleijnse J. M. et al. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363 (21):2015–2026.
8. Rauch B., Schiele R., Schneider S. et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122 (21):2152–2159.
9. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J., Gerstein H. C. et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *New Engl J Med* 2012;367 (4):309–318.
10. Roncaglioni M. C., Tombesi M., Avanzini F. et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368 (19):1800–1808.
11. Christou G. A., Christou K. A., Korantzopoulos P. et al. The Current Role of Omega-3 Fatty Acids in the Management of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci* 2015;16 (9):22870–22887.
12. Ramsden C. E., Hibbeln J. R., Majchrzak S. F., Davis J. M. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2010;104 (11):1586–1600.
13. Sin'kova M. N., Pepelyaeva T. V., Isakov L. K., Tarasov N. I., Teplyakov A. T. Long-term effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the course of ischemic heart disease in patients after ST-elevation myocardial infarction at the background of multiple-vessel lesion coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13 (6): 32–37. Russian (Синькова М. Н., Исаков Л. К., Тарасов Н. И., Тепляков А. Т. Отдаленные эффекты влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на течение ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13 (6):32–37.
14. Lamotte M., Annemans L., Kawalec P., Zoellner Y. A multi-country health economic evaluation of highly concentrated N-3 polyunsaturated fatty acids in secondary prevention after myocardial infarction. *Pharmacoeconomics* 2006;24 (8):783–795.
15. Rudakova A. V. Cost-effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of cardiovascular diseases. *Clinical pharmacology and therapy* 2011;20 (3):75–79. Russian (Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты применения ω-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Клиническая фармакология и терапия 2011;20 (3):75–79).
16. Weinblatt E., Goldberg J. D., Ruberman W. et al. Mortality after first myocardial infarction. Search for a secular trend. *JAMA* 1982;247 (11):1576–1581.
17. Johansson S., Rosengren A., Young K., Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17 (1):53.
18. Smolina K., Wright F. L., Rayner M., Goldacre M. J. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5 (4):532–540.
19. Zhang Y. F., Gao H. F., Hou A. J., Zhou Y. H. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on cancer incidence, non-vascular death, and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health* 2014;14:204.
20. Costanzo S., di Niro V., Di Castelnuovo A. et al. Prevention of post-operative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146 (4):906–911.
21. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45 (10):1723–1728.
22. Permpanich A., Kulsomboon V., Udol K. Cost-effectiveness analysis of highly concentrated n-3 polyunsaturated fatty acids in secondary prevention after myocardial infarction. *Asian Biomed* 2015;9 (1):21–30.
23. Filipovic-Pierucci A., Zarca K., Durand-Zaleski I. Markov models for health economic evaluation: The r package heemod. *ArXiv e-prints* 2017 R package version 0.9.1. 1702.03252.
24. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Nguen T. Place of threshold willingness-to-pay of Russia among those of other European countries and CIS countries. *Pharmacoeconomics* 2011; 4 (1):7–12. Russian (Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в европейских странах и в странах СНГ. Фармакоэкономика 2011; 4 (1):7–12).
25. Kolbin A. S., Maximkina E. A., Kurylev A. A. Cost of additional effectiveness of antineoplastic drugs (according to restrictive lists). *Remedium* 2016; 11:56–60. Russian (Колбин А. С., Максимкина Е. А., Курылев А. А. Стоимость дополнительной эффективности противоопухолевых препаратов (по данным ограничительных списков). Ремедиум 2016;11:56–60).
26. Fox K. A., Fitzgerald G., Puymirat E. et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4 (2):e004425.
27. Villareal R. P., Hariharan R., Liu B. C. et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (5):742–748.
28. Mathew J. P., Parks R., Savino J. S. et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1996;276 (4):300–306.

Поступила 27.10.17 (Received 27.10.17)