Фролов М.Ю.^{1,2}, Саласюк А.С.¹, Рогов В.А.^{1,2}¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия² ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград, Россия

Анализ влияния на бюджет здравоохранения и потребителей использования препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией

Цель	Оценка экономических последствий применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией (ГТГ).
Материал и методы	Экономическая оценка применения лекарственного препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в системе лекарственного обеспечения населения Российской Федерации с использованием метода анализа влияния на бюджет проведена в фармакоэкономической модели, разработанной в программе Microsoft Office Excel 2016. Применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 оценивалось у 555 643 пациентов с резидуальной ГТГ (г. Москва). Горизонт исследования составил 1 год. В качестве источника данных по эффективности использовали данные мета-анализа А. А. Bernasconi и соавт. (2020). В ходе исследования учитывали прямые и непрямые медицинские затраты на лечение сердечно-сосудистых осложнений при резидуальной ГТГ: затраты на лекарственную терапию; затраты на терапию и реабилитацию нефатальных осложнений; затраты на смертельные исходы; расходы государства на выплаты пособий по инвалидности; недополученный валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте; выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности.
Результаты	Применение омега-3 кислот этиловых эфиров 90 у 555 643 пациентов с резидуальной ГТГ позволит предотвратить 1437 фатальных ишемических сердечно-сосудистых осложнений (в том числе 564 случая смерти от ишемической болезни сердца, 1128 случаев инфаркта миокарда – ИМ, в том числе 558 фатальных ИМ). При этом разница затрат в сравнении с только высокодозной статинотерапией составит 359 252 253 руб., или 0,32%.
Заключение	Результаты комплексного фармакоэкономического исследования позволяют сделать вывод, что применение омега-3 кислот этиловых эфиров 90 у пациентов с резидуальной ГТГ с экономической точки зрения является более предпочтительной стратегией по сравнению с применением только высокодозной статинотерапии, не оказывает значимого влияния на расходы бюджета в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (увеличение затрат на 0,32% в сравнении с текущей практикой), при этом позволяя на 10% сократить число фатальных ишемических сердечно-сосудистых осложнений.
Ключевые слова	Дислипидемия; резидуальная гипертриглицеридемия; омега-полиненасыщенные жирные кислоты; стоимость болезни; сердечно-сосудистые осложнения
Для цитирования	Frolov M.Yu., Salasyuk A.S., Rogov V.A. Analysis of the impact on the health care budget and consumers of the use of the preparation of omega-3 acid ethyl esters 90 in the treatment of patients with atherogenic dyslipidemia. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(10):36–45. [Russian: Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А. Анализ влияния на бюджет здравоохранения и потребителей использования препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией. <i>Кардиология</i> . 2021;61(10):36–45]
Автор для переписки	Саласюк Алла Сергеевна. E-mail: salasyukas@outlook.com

Введение

Доказательства, накопленные за многие десятилетия, указывают на непосредственную причастность триглицеридов (ТГ) к патогенезу атеросклеротических заболеваний [1]. Результаты популяционных исследований свидетельствуют, что уровни ТГ в крови непосредственно связаны с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Вторичный (post-hoc) анализ данных, получен-

ных в исследованиях по оценке эффективности статинов, демонстрирует, что уровни ТГ в крови во время лечения связаны с частотой развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессированием коронарного атеросклероза, независимо от достигнутых уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [3]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) зачастую сопровождается инсулинорезистентностью и связанными с ней факторами риска,

включая артериальную гипертензию, гипергликемию, гиперкоагуляцию и другие частые связанные с атерогенной дислипидемией заболевания, что может способствовать повышению риска развития ССЗ [4]. Липопротеиды, богатые ТГ, могут напрямую влиять на жесткость сосудистой стенки. Генетические исследования показали, что полиморфизм факторов, регулирующих уровни ТГ [5], включая изменение активности аполипопротеина С-III и ангиопоэтинподобного белка (ANGPLT) [6], связаны с более высокими уровнями ТГ и риском развития ССЗ. Доклинические исследования продемонстрировали, что липопротеиды, богатые ТГ, стимулируют воспалительные, окислительные и тромботические процессы, участвующие в патогенезе атеросклеротических изменений сосудистой стенки [7].

Все большее внимание уделяется необходимости воздействия на весь спектр атерогенных липопротеидов. Поскольку статины вызывают ограниченное снижение концентрации ТГ в крови, вполне логично, что многим пациентам требуются дополнительные препараты, нормализующие содержание липидов, для достижения целей терапии [8]. Резидуальная ГТГ (уровень ТГ выше 1,7 ммоль/л на фоне терапии целевыми дозами статинов) остается не только важным, но и широко распространенным фактором риска развития фатальных ССО независимо от достигнутых уровней ХС ЛНП [9].

Однако очевидно, что корректировать уровень ТГ необходимо. Так, недавний систематический обзор и мета-регрессионный анализ N.A. Marston и соавт., проведенный на основании данных 197270 пациентов – участников 24 рандомизированных клинических исследований (РКИ) со средним периодом наблюдения 43,8 года, показал, что снижение уровня ТГ на 0,45 ммоль/л приводило к независимому от другой липидснижающей терапии уменьшению числа ССО на 8% [10].

Таким образом, воздействие на уровень ТГ признается важным фактором оптимальной коррекции атерогенной дислипидемии. В аспекте первичной профилактики в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [11] при достижении целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимой дозы статинов ГТГ может корректироваться путем назначения препаратов двух групп: фибратов и препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [9]. Назначение омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2–4 г/сут рекомендуется при уровне ТГ 1,7–2,3 ммоль/л, а также в случае непереносимости фибратов при более высоких уровнях ТГ. В Российской Федерации единственным препаратом, который содержит достаточное количество эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (ЭПК/ДГК) для применения в качестве лекарственного средства для лечения ГТГ, является препарат омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (Омакор; ЭПК/ДГК 1,2/1840 мг). При оценке кли-

нической эффективности показано, что применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 приводит к дополнительному снижению уровня ТГ на 15% даже при использовании в сочетании с максимально переносимой дозой розувастатина [12].

Однако остается неясным влияние применения ЭПК в комбинации с ДГК на клинические исходы у пациентов для первичной профилактики.

Так, Кокрановский мета-анализ A. S. Abdelhamid и соавт. [13] показал, что при применении препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 для первичной профилактики у лиц с повышенным уровнем ТГ статистически значительно снижается риск развития ССО только при продолжительности терапии более 2 лет: относительный риск – ОР смерти от всех причин 0,91 (95% доверительный интервал – ДИ 0,86–0,96), ОР смерти от ССЗ – 0,94 (95% ДИ 0,88–0,99), от ишемической болезни сердца (ИБС) – 0,79 (95% ДИ 0,69–0,90), от нефатальных аритмий – 0,74 (95% ДИ 0,57–0,96). Данный мета-анализ включал применение диетологических рекомендаций и биологически активных добавок (БАД), а не ЭПК/ДГК. Однако трудно оценить дозировку и контролировать соблюдение режима приема БАД, как и соблюдение диетологических рекомендаций, что могло повлиять на результаты исследования.

A. A. Bernasconi и соавт. [14] провели мета-анализ, включавший РКИ с применением только лекарственных препаратов омега-3 кислот этиловых эфиров 90. Всего были включены 40 исследований, в которых приняли участие 135267 человек. Прием ЭПК/ДГК был связан со снижением риска развития инфаркта миокарда – ИМ (ОР 0,87; 95% ДИ 0,80–0,96), число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (NNT) = 272; ишемических осложнений (ОР 0,90; 95% ДИ 0,84–0,97), NNT = 192; фатального ИМ (ОР 0,65; 95% ДИ 0,46–0,91), NNT = 128; смерти от ИБС (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98), NNT = 431. Однако снижение сердечно-сосудистой смертности не достигло уровня статистической значимости (ОР 0,95; 95% ДИ 0,90–1,00) [14] (рис. 1).

При этом для ответа на вопрос, являются ли ЭПК, ДГК или их комбинация более эффективными в предотвращении исходов ССЗ, авторы создали логит-модель, определяющую, зависел ли эффект от того, применялась комбинация ЭПК/ДГК или только ЭПК. Параметр взаимодействия не отличался значительно от нуля для любого из исходов. Таким образом, авторы сделали заключение, что в настоящее время отсутствует информация о том, что применение только ЭПК является более эффективным средством для профилактики ССЗ, чем комбинация ЭПК/ДГК, исходя из имеющихся в настоящее время данных.

Наконец, важный вопрос, в каком случае применение ЭПК/ДГК более эффективно: для первичной или вторичной профилактики ССО? Однако из-за недостаточно-

Рисунок 1. Объединенные результаты мета-анализа данных об эффективности применения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Приведены объединенная оценка относительного риска и 95% доверительного интервала, а также число исследований и общее число участников. РКИ – рандомизированные клинические исследования.

го количества исследований по первичной профилактике ответ на него не получен.

В мета-анализе А.А. Bernasconi и соавт. [14] рассмотрели связанный с этим вопрос: изменяется ли эффективность применения ЭПК/ДГК в зависимости от исходного риска у пациента? Для каждого исхода использовался риск его развития в группе плацебо или отсутствия лечения в качестве показателя популяционного риска. Большинство существующих РКИ проведено в группах высокого риска (с установленными ССЗ, сахарным диабетом или наличием в анамнезе ССО). Выявлено, что ЭПК/ДГК повышают эффективность по сравнению с другими группами риска только у пациентов с повышенным риском развития ИМ и только после корректировки дозы. Тот факт, что эффект от приема ЭПК/ДГК не увеличивается при увеличении исходного риска развития ССО, дает некоторую уверенность в том, что выводы об эффективности могут быть экстраполированы и на пациентов с более низким риском. Однако требуются дальнейшие клинические исследования для окончательного подтверждения этого.

С учетом изложенных фактов представляется актуальной оценка экономических последствий применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 для первичной

Рисунок 2. Структура модели

Модель позволяет рассчитать стоимость событий в когорте пациентов с резидуальной ГТГ на основании показателей эффективности сравниваемых стратегий.

Таблица 1. Результаты мета-анализа применения ЭПК/ДГК у пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией

Число исследований	Дизайн исследования	Число исходов/пациентов		Эффект	
		ЭПК/ДГК	контроль	ОР (95% ДИ)	АР (95% ДИ)
Сердечно-сосудистые осложнения					
39	РКИ	7 963/67 746 (11,8%)	8 304/67 448 (12,3%)	0,95 (0,90–1,00)	На 6 исходов меньше на 1000 человек (12–0)
Нефатальный ИМ					
24	РКИ	1 877/66 612 (2,8%)	2 115/66 401 (3,2%)	0,87 (0,80–0,96)	На 4 исхода меньше на 1000 человек (6–1)
Ишемические осложнения					
28	РКИ	4 224/67 210 (6,3%)	4 553/66 906 (6,8%)	0,90 (0,84–0,97)	На 7 исходов меньше на 1000 человек (11–2)
Фатальный ИМ					
14	РКИ	272/43 261 (0,6%)	363/43 081 (0,8%)	0,65 (0,46–0,91)	На 3 исхода меньше на 1000 человек (5–1)
Смерть от ИБС					
22	РКИ	1 728/63 790 (2,7%)	1 870/63 588 (2,9%)	0,91 (0,85–0,98)	На 3 исхода меньше на 1000 человек (4–1)

ЭПК/ДГК – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; АР – абсолютный риск; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

профилактики тяжелых ССО у пациентов с резидуальной ГТГ, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Проведена сравнительная оценка терапии препаратом омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (Омакор) для первичной профилактики ССО у пациентов с резидуальной ГТГ на фоне высокодозной статинотерапии и только высокодозной статинотерапии в фармакоэкономической модели, разработанной в программе Microsoft Office Excel 2016.

Модель позволяет рассчитать стоимость событий в когорте пациентов с резидуальной ГТГ на основании показателей эффективности сравниваемых стратегий (рис. 2).

В качестве источника информации об эффективности использовали данные мета-анализа А.А. Bernasconi и соавт. [14] (табл. 1).

Учитывая, что медиана продолжительности РКИ, включенных в мета-анализ А.А. Bernasconi и соавт. [14], составила 48 мес, и результаты о клинической эффективности представлены за соответствующий период, для расчета годичной вероятности наступления исходов исполь-

зованы указанные следующие формулы с промежуточным расчетом частоты исходов [15]:

$$p = 1 - \exp^{-\lambda t},$$

$$\lambda = -\frac{1}{t} \ln(1-p),$$

где p – вероятность наступления исхода, t – время наступления исхода, λ – частота исходов.

Затем была проведена экономическая оценка применения лекарственного препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в системе лекарственного обеспечения Российской Федерации с использованием метода анализа влияния на бюджет (АВБ). В данном анализе расчет был сделан для Москвы на примере имеющихся эпидемиологических данных.

В Российской Федерации о распространенности резидуальной ГТГ можно судить только по результатам отдельных исследований, так как нет официальной регистрации заболеваемости. При расчете популяции пациентов ориентировались на результаты обсервационного перекрестного ретроспективного исследования распространенности ГТГ в России PROMETHEUS [16]. Однако в этом исследовании нет данных о частоте именно резидуальной ГТГ на фоне высокодозной статиноте-

Таблица 2. Число пациентов, нуждающихся в коррекции гипертриглицеридемии, в Москве

Показатель	Число пациентов		Источник
	абс.	%	
Популяция 18 лет и старше	10 470 000	100	Федеральная служба государственной статистики [17]
Распространенность дислипидемии	3 141 000	30,0	[16]
Распространенность атерогенной дислипидемии (ТГ 1,7–2,3 ммоль/л)	502 560	16	[16]
Распространенность атерогенной дислипидемии (ТГ >2,3 ммоль/л)	408 330	13,0	[16]
Непереносимость фенофибратов у пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л	53 083	4	[18]

ТГ – триглицериды.

рапии. При этом, как показал анализ регистра NHANES 2007–2014 гг. [9], статины оказывают весьма ограниченное влияние на уровень ТГ, что позволило нам в качестве допущения использовать данные исследования PROMETHEUS для расчета целевой популяции пациентов (табл. 2).

Итоговая популяция пациентов согласно клиническим рекомендациям [11] включала пациентов, получающих высокодозную терапию, с уровнем ТГ 1,7–2,3 ммоль/л или пациентов, получающих высокодозную терапию, с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л и непереносимостью фибратов. Согласно расчетам, в Москве популяция пациентов составит 555 643 человека.

АВБ проводили по общепринятой методике в соответствии с методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од [19].

Размер влияния на бюджет рассчитывали по формулам:

$$\text{АВБ (руб.)} = \text{C1} - \text{C0},$$

$$\text{АВБ (\%)} = \text{C1} / (\text{C0} - 1),$$

где АВБ (руб.) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), руб.; АВБ (%) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), %; C0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении; C1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, принимающих препарат омега-3 кислот этиловых эфиров 90.

Горизонт АВБ был принят равным 1 году.

Виды учтенных затрат

и источники информации о них

При проведении исследования учитывали прямые и непрямые медицинские затраты на ССО при резидуальной ГТГ: затраты на лекарственную терапию; затраты на терапию нефатальных (острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ) осложнений резидуальной ГТГ; затраты на реабилитацию пациента после нефатальных осложнений резидуальной ГТГ.

Затраты на смертельные исходы

Для расчета затрат на лекарственную терапию использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов. Поскольку в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов входит только один препарат

для высокодозной статинотерапии – аторвастатин, рассчитывали стоимость годового лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут как медиану стоимости всех зарегистрированных торговых наименований данного МНН. Стоимость аторвастатина определяли по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (ГРЛС, расчет проводили 10 октября 2020 г.). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывали НДС (10%) и предполагаемую торговую оптовую надбавку – ТН (11,84%), по данным ФАС о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные по состоянию на 10.10.2020 г.) [20]. Таким образом, стоимость терапии аторвастатином 80 мг/сут составила 10840,5 руб. в год. Стоимость 1 упаковки препарата Омакор (1000 мг, 28 капсул) предоставлена заказчиком по данным IQVIA на 06.2020 и составила 1642 рубля. Поскольку средняя дозировка ЭПК/ДГК в мета-анализе А.А. Bernasconi и соавт. [14] составила 1221 мг/сут, при этом дозозависимого эффекта не было обнаружено для ОР нефатального и фатального ИМ, а также смертности от ИБС, режим дозирования составлял 1000 мг/сут, что соответствует дозе для первичной профилактики согласно инструкции по применению препарата [21]. В исследовании использовали только данные о стоимости полнотозовой терапии с учетом допущения положения о равной частоте отказов от терапии.

Расчет прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи

При плановой и экстренной госпитализации были использованы коэффициенты затратно-емкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) [22], и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) – 34713,70 руб., или в дневной стационар (ДС) – 20454,40 руб. в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2019 г. № 1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 г. и на плановый период 2021 и 2022 гг.» [23].

Для расчета итоговой стоимости госпитализации была использована формула:

$$\text{COI}_{\text{ст}} = \text{CostC}_{\text{Д2}} \cdot \text{КЗ},$$

где COI_{ст} – затраты на оказание стационарной помощи; CostC_{Д2} – средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию; КЗ – коэффициент затратно-емкости в зависимости от КСГ.

В случае экстренной госпитализации к затратам прибавляли стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи (расходы 2314,00 руб./вызов) [23].

Abbott

- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{*, 6}

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % ([2–26] $p = 0,0226$) у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % ([5–32] $p = 0,0082$). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % ($p = 0,041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % ($p = 0,009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % ($p = 0,013$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Беременность и период грудного вскармливания.** Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы

до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдается увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880–883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3–Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675–90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897–1903. 4. GISSI-HF investigators. 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. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447–455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лабора́ториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

Учитывали также стоимость последующей кардиореабилитации у пациентов после перенесенного ИМ с шунтированием (КСГ № st25.012). В качестве допущения было принято, что данную услугу пациенты получали однократно в течение года после события.

Поскольку средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах ОМС и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП) [24], в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од [25] использовали поправочные коэффициенты (ПК) – 0,65 для базовой ставки ДС и 0,6 для базовой ставки КС.

Таким образом, расчет средней стоимости законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС, осуществляли по следующей формуле [25]:

$$СКС = NКС \times ПК \times КЗ,$$

где СКС – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; NКС – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; ПК – поправочный коэффициент, отра-

жающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат; КЗКС – коэффициент затратоемкости КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

Управленческий коэффициент и коэффициент дифференциации были признаны равными 1 в связи с их региональной спецификой, что может быть рассмотрено как ограничение исследования.

Анализ прямых немедицинских затрат

Расходы государства на выплаты пособий по инвалидности проводили на основании числа больных, ставших инвалидами вследствие развития ССО, резидуальной ГТГ, и размера пенсии по инвалидности, которая в 2019 г. составляла для инвалидов I группы – 167850,00 руб./год, II группы – 93245,76 руб./год, III группы – 77721,00 руб./год [26]. Процент пациентов, которым устанавливалась первично группа инвалидности после развития ССО, был получен из источников литературы: в работе принято допущение, что первичная инвалидность развивалась у 22% пациентов после перенесенного ИМ с подъемом ST, при этом инвалидность I группы – у 0 пациентов, II группы – у 31,1%, III группы – у 11,5% [27, 28].

Расчет непрямых затрат

Были выделены следующие непрямые затраты, обусловленные осложнениями резидуальной ГТГ:

- расчет недополученного ВВП на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте;

Таблица 3. Результаты применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (омакор) в когорте пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией в Москве

Показатель	Ишемические осложнения		ИМ	
	всего	из них смерть от ИБС	всего	из них фатальный ИМ
Число исходов за 1 год (аторвастатин), %	3,46	1,46	1,61	0,40
Число исходов за 1 год (омакор + аторвастатин), %	3,20	1,36	1,41	0,30
Число исходов за 1 год, аторвастатин	19224	8116	8963	2227
Число исходов за 1 год, омакор + аторвастатин	17787	7553	7834	1669
Разница, случаи	-1437*	-564*	-1128*	-558*
Прямые затраты (аторвастатин), руб.	917440778	80349356867	1410068503	22047642670
Прямые затраты (омакор + аторвастатин), руб.	848864936	74769823374	1232548301	16527422563
Разница, прямые затраты, руб.	-68575842	-5579533493	-177520202	-5520220108
Непрямые затраты (аторвастатин), руб.	1177306658		607928012	
Непрямые затраты (омакор + аторвастатин), руб.	1087672927		541910296	
Разница, непрямые затраты, руб.	-89633730		-66017716	
Стоимость ЛП (аторвастатин), руб.		6023446857		
Стоимость ЛП (омакор + аторвастатин), руб.		17884200201		
Разница, стоимость ЛП, руб.		11860753343		

ЛП – лекарственный препарат. * – количество предотвращенных случаев развития сердечно-сосудистых исходов.

- выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности.

Недополученный ВВП вследствие потерь заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте, которые несут государство и общество в целом, как упущенную выгоду в производстве ВВП, рассчитывали исходя из числа дней нетрудоспособности работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный 2041,28 руб./сут (объем ВВП на душу населения в 2019 г. составлял 745 067,30 руб.) [29].

При расчете выплаты заработной платы по нетрудоспособности величину средней начисленной заработной платы по стране за 2019 г. умножали на число дней временной нетрудоспособности в связи с развитием ССО в соответствии со стандартами медицинской помощи при данном заболевании [30, 31]. Средняя заработная плата в 2019 г. в РФ составляла 46324 руб./мес, или 1235,3 руб./сут [32].

Стоимость смертельного исхода была взята как минимальное значение «стоимости» жизни с точки зрения «полезности» человека для страны и своей семьи по данным Финансового университета при Правительстве РФ за 2018 г. [33].

Результаты

Применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 оценивалось у 555643 пациентов с резидуальной ГТГ (г. Москва), которым назначался препарат согласно клиническим рекомендациям [11]. Экстраполируя имеющиеся данные об эффективности препарата на расчетную когорту пациентов высокого риска в Москве, достигших целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов, однако сохраняющих резидуальную ГТГ, можно получить число предотвращенных случаев развития ССО (смерть от ИБС, острый ИМ или острый коронарный синдром) при использовании препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в течение 1 года согласно клиническим рекомендациям (табл. 3).

При анализе результатов комплексного фармакоэкономического исследования применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 у пациентов с резидуальной ГТГ с экономической точки зрения показано отсутствие статистически значимого влияния на расходы бюджета в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, при этом применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 позволяет значительно сократить число ССО (на 10%), что коррелирует с имеющимися данными о вкладе коррекции ГТГ в сокращение риска развития ССО [10] (табл. 4).

Таблица 4. Анализ экономической составляющей применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (омакор) в когорте пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией в Москве

Показатель, руб.	Омакор + аторвастатин 80 мг	Аторвастатин 80 мг	Разница	
			абс., руб.	%
Затраты системы здравоохранения при развитии сердечно-сосудистых исходов при гипертриглицеридемии, руб.	95008242397	106509743488	-11501501090	-11
Прямые затраты, руб.	93378659174	104724508818	-11345849644	-11
Непрямые затраты, руб.	1629583223	1785234669	-155651446	-9
Стоимость терапии, руб.	17884200201	6023446857	11860753343	197
Всего, руб.	112892442598	112533190345	359252253	0,32
Число ССО	34844	38530	-3686	-10

ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

Рисунок 3. Анализ чувствительности, руб.

Incr max – значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра;

Incr min – значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра (по расчетам авторов).

Результаты анализа чувствительности выявили, что результаты анализа наиболее устойчивы к колебаниям стоимости и эффективности анализируемого препарата (рис. 3).

Заключение

Результаты комплексного фармакоэкономического исследования позволяют сделать вывод, что применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (омакор) у пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией с экономической точки зрения является более предпочтительной стратегией по сравнению с применением только высокодозной терапии статинами, не оказывает статистически значимого влияния на расходы бюджета

в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (увеличение затрат на 0,32% в сравнении с текущей практикой), при этом позволяя на 10% сократить число тяжелых ишемических сердечно-сосудистых осложнений.

Финансирование

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *The Lancet*. 2010;375(9726):1634–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4
2. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and Nonfasting Lipid Levels: Influence of Normal Food Intake on Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146
3. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;36(11):2220–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307601
4. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82(2):495–506. DOI: 10.1161/01.CIR.82.2.495
5. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature Genetics*. 2013;45(11):1345–52. DOI: 10.1038/ng.2795
6. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(16):2054–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.030
7. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet*. 2014;384(9943):626–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6
8. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(2):366–71. DOI: 10.1111/dom.13537
9. Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Voevoda M.I., Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I. et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):44–51. [Russian: Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):44–51]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
10. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998
11. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемия. 2020;1(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
12. Kim CH, Han KA, Yu J, Lee SH, Jeon HK, Kim SH et al. Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMACOR in residual hyperTriglyceridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(1):83–94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.007
13. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;7(7):CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub3
14. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(2):304–13. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034
15. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and Probabilities in Economic Modelling: Transformation, Translation and Appropriate Application. *PharmacoEconomics*. 2007;25(1):3–6. DOI: 10.2165/00019053-200725010-00002
16. Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14(1):115–28. DOI: 10.1186/s12933-015-0268-2
17. Federal State Statistics Service. The number of permanent population of the Russian Federation (01.01.2021). 2021. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Численность постоянного населения РФ (на 01.01.2021). Доступно на: <https://showdata.gks.ru/report/278928/>] [Internet] 2021. Available at: <https://showdata.gks.ru/report/278928/>
18. Franssen R, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(2):89–94. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x
19. Federal State Budgetary Institution 'CEKKMP' of the Ministry of Health of Russian Federation. Methodological recommenda-

- tions for assessing the impact on the budget within the framework of the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens. Approved by order of the Federal State Budgetary Institution 'CEKKMP' of the Ministry of Health of Russian Federation dated December 29, 2018 No. 242-od. Av. at: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf. 2018. [Russian: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России». Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «29» декабря 2018 г. № 242-од. Доступно на: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf]
20. Federal Antimonopoly Service of the Russian Federation. Maximum amount of wholesale markups and the maximum amount of retail markups to prices for vital and essential medicines established in the constituent entities of the Russian Federation (data as of February 10, 2020). Av. at: <https://fas.gov.ru/documents/686367>. [Russian: ФАС России. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные по состоянию на 10.02.2020 г.). Доступно на: <https://fas.gov.ru/documents/686367>] [Internet] Available at: <https://fas.gov.ru/documents/686367>
21. Register of Medicines of Russia. Instructions for the medical use of the medicinal product for medical use Omakor (Omacor®). Av. at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28590.htm. [Russian: Регистр лекарственных средств России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Омакор (Омакор®). Доступно на: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28590.htm] [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28590.htm
22. Ministry of Health of the Russian Federation, Federal Compulsory Medical Insurance Fund. Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of compulsory medical insurance funds for 2020, (Joint letter dated 12.12.2019 of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 11-7/И/2-11779 and the Federal Compulsory Medical Insurance Fund No. 17033/26-2/и). Av. at: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>. 2019. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2020 г., (Совместное письмо от 12.12.2019 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования №17033/26-2/и) Доступно на: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>]
23. Russian Federation Government. On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2020 and for the Planning Period of 2021 and 2022. Resolution 1610 of 7.12.2019. Av. at: <http://static.government.ru/media/files/KeKsCYhldsEbwaStnPQEqpuBAZMbobzg.pdf>. 2019. [Russian: Правительство Российской Федерации. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов. Постановление Правительства Российской Федерации №1610 от 7.12.2019. Доступно на: <http://static.government.ru/media/files/KeKsCYhldsEbwaStnPQEqpuBAZMbobzg.pdf>]
24. About the budget of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022. Federal Law of 02.12.2019 N 382-FZ. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912020022>. [Russian: О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов. Федеральный закон от 02.12.2019 № 382-ФЗ. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912020022>]
25. Federal State Budgetary Institution 'CEKKMP' of the Ministry of Health of Russian Federation. Methodological recommendations for comparative clinical and economic assessment of the medicinal product. Approved by order of the Federal State Budgetary dated December 29, 2018 No. 242-od. Av. at: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf. 2018. [Russian: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России». Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од. Доступно на: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf]
26. Pension fund of the Russian Federation. What you need to know about the pension system. [Russian: Пенсионный фонд Российской Федерации. Что нужно знать о пенсионной системе. Доступно на: <https://pfr.gov.ru/grazhdanam/zakon/>] [Internet] Available at: <https://pfr.gov.ru/grazhdanam/zakon/>
27. Morbidity, disability and mortality from cardiovascular pathology in the Russian Federation. Electronic resource. Av. at: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderhanie/Tom%208/VI/Boycov.pdf>. [Russian: Заболеваемость, инвалидность и смертность от сердечно-сосудистой патологии в Российской Федерации. Доступно на: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderhanie/Tom%208/VI/Boycov.pdf>]
28. Kulnizayova A.A. Long-term prognosis and prospects of patients who underwent Q-forming and Q-non-forming myocardial infarction. Av. at: <http://medical-diss.com/medicina/otdalenyy-prognoz-i-perspektivy-bolnyh-perenesshih-q-obrazuyuschiy-i-q-neobrazuyuschiy-infarkt-miokarda>. 2008. [Russian: Кульниязова А.А. Отдаленный прогноз и перспективы больных, перенесших Q-образующий и Q-необразующий инфаркт миокарда. 2008. Доступно на: <http://medical-diss.com/medicina/otdalenyy-prognoz-i-perspektivy-bolnyh-perenesshih-q-obrazuyuschiy-i-q-neobrazuyuschiy-infarkt-miokarda>]
29. Federal State Statistics Service. National accounts. Av. at: <https://rosstat.gov.ru/accounts>. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/accounts>] [Internet] Available at: <https://rosstat.gov.ru/accounts>
30. Ministry of Health of the Russian Federation. About the approval of the standard of emergency medical care for acute coronary syndrome without ST segment elevation. Order of Ministry of Health of the Russian Federation of July 5, 2016 N 456n. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201607190022>. 2016. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 456н. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201607190022>]
31. Ministry of Health of Russian Federation. On approval of the standard of specialized medical care for acute myocardial infarction (with an increase in the ST segment of the electrocardiogram)» (with amendments and additions). Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 1, 2015 N 404an. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201507230014>. 2015. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы). Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. № 404ан. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201507230014>]
32. Federal State Statistics Service. Average monthly nominal accrued wages of employees in the whole economy of the Russian Federation in 1991-2019 Av. at: https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries?print=1. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике Российской Федерации в 1991-2019 гг. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries?print=1]
33. Financial University under the Government of the Russian Federation. The "cost" of human life in Russia, taking into account moral damage at the beginning of 2018, rose to 46.9 million rubles. Av. at: http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf. [Russian: Финансовый университет при Правительстве РФ. «Стоимость» человеческой жизни в России с учетом морального ущерба в начале 2018 года поднялась до 46,9 млн. рублей. Доступно на: http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf]