

Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний

Д. Ю. Белоусов¹, Е. В. Афанасьева¹, А. С. Бекетов¹, Ю. Б. Белоусов²

¹ — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

² — Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — это одна из самых острых медико-социальных проблем российского общества. ССЗ до сих пор остаются основной причиной смерти, несмотря на то, что за последние три года в России смертность от ССЗ в целом по регионам снизилась на 7,5%. Общественное бремя ССЗ будет расти за счёт увеличения доли пожилых людей в популяции и стоимости лечения.

В РФ, где ССЗ на почве атеросклероза приобрели характер эпидемии, рост числа фатальных осложнений атеросклероза остаётся одной из самых актуальных и нерешённых задач [23, 28—30, 42].

Известно, что уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) является одним из основных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), при этом его роль значима как у мужчин, так и у женщин без предшествующей патологии коронарных сосудов [9, 10, 17, 22], а снижение уровня холестерина в крови хорошо коррелирует с уменьшением риска сердечно-сосудистых событий [1, 7, 12].

Поскольку в многочисленных долгосрочных клинических и эпидемиологических исследованиях было показано, что терапия статинами сопровождается значительным (на 20—35%) снижением риска заболеваемости и смертности от ССЗ [3, 4, 11, 13—16], в клинических рекомендациях указана необходимость использовать статины. Цель терапии — достижение целевого уровня ЛНП < 2,5 ммоль/л (в соответствии с рекомендациями ВНОК от 2009 г.) у всех пациентов высокого риска, к которым относятся больные с любыми клиническими проявлениями ИБС, атеросклерозом периферических артерий и артерий головного мозга, сахарным диабетом, а также с комбинацией других факторов риска, при которых вероятность развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE составляет не менее 5% [25].

Сегодня в России при проведении фармакотерапии врачу приходится решать проблему выбора препарата, однако очень часто учитывается только фактор цены, поэтому необходимы фармакоэкономические исследования статинов, результаты которых позволят оптимизировать как эффективность проводимой терапии, так и её стоимость.

Заполнить этот пробел пытается проведённое нами исследование.

В настоящей статье мы обобщаем результаты модельного фармакоэкономического анализа, оценивающего влияние статинов на прямые медицинские затраты, ассоциированные с ССЗ у лиц высокого риска при вторичной профилактике. Показаны результаты анализа за 1 и 5-летний период, что может представлять для лиц, принимающих решение, больший финансовый или политический интерес, чем прогноз на период дожития.

Целевой аудиторией данного анализа являются кардиологи, терапевты, лица принимающие решения о лекарственном обеспечении, специалисты по фармакоэкономике, экономике здравоохранения, страховые компании.

Цель настоящей работы

Оценить влияние использования различных статинов на прямые медицинские затраты у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в России.

Задачи исследования

- разработка методологии фармакоэкономического исследования;
- разработка Марковской модели для оценки исходов лечения;
- определение критериев исследуемой популяции пациентов;
- выбор препаратов сравнения по классу, МНН, тор-

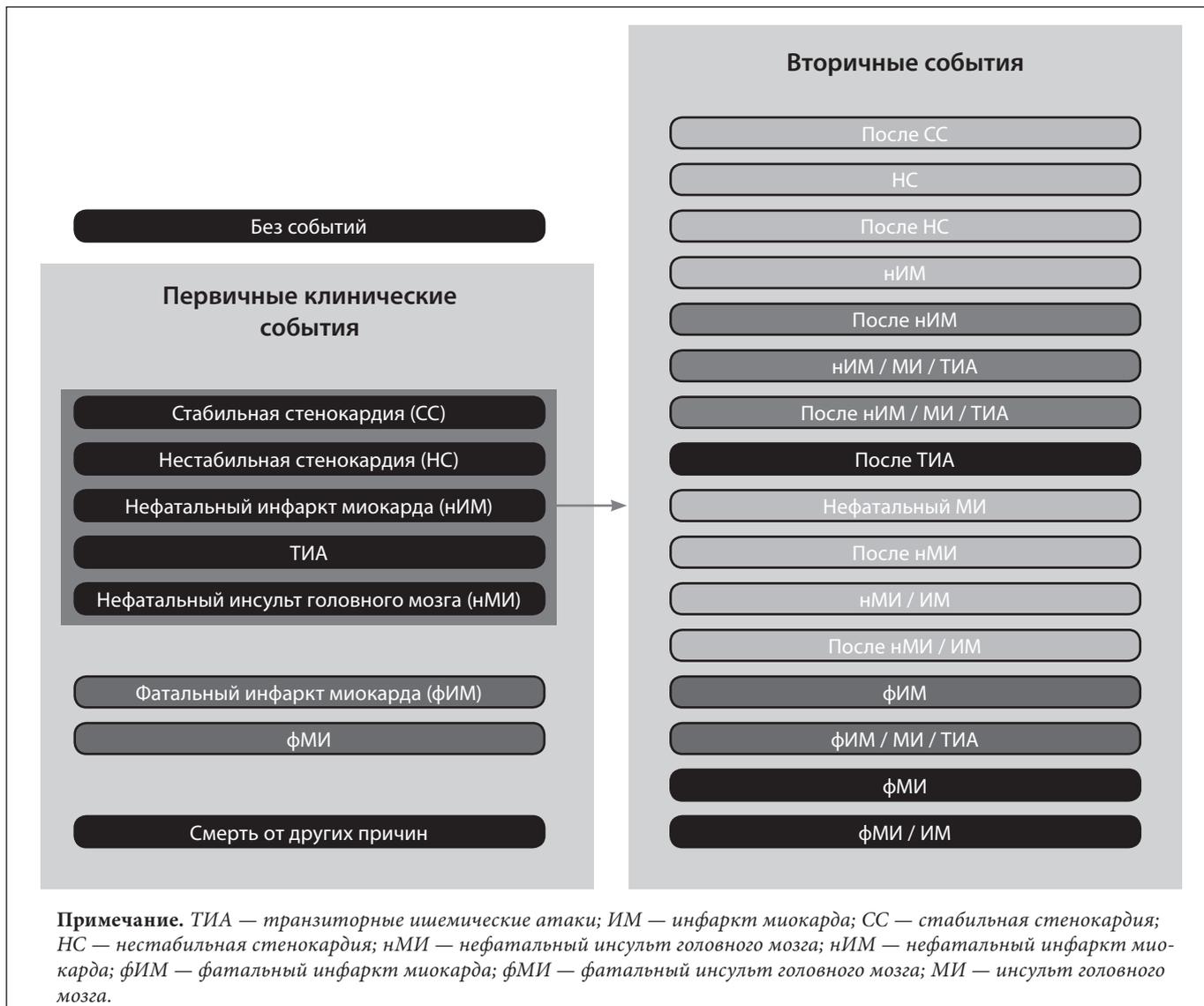


Рис. 1. Марковская модель ССЗ

говому названию, и определение их стоимостной характеристики;

- расчёт прямых медицинских затрат на скорую, амбулаторную и стационарную медицинскую помощь различных ССЗ;
- описание сравниваемых альтернативных стратегий лечения — Сценариев;
- сравнение краткосрочной (1 год) экономической эффективности альтернативных стратегий (Сценариев) со стоимостью проводимой терапии;
- сравнение долгосрочной (5 лет) экономической эффективности альтернативных стратегий (Сценариев) со стоимостью проводимой терапии.

Методология исследования

При проведении фармакоэкономического анализа был использован применяемый в РФ Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [31].

Были рассчитаны прямые медицинские затраты на использование медицинских ресурсов при оказании скорой, амбулаторной и стационарной помощи больным с ССЗ.

Для прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат за определённый период времени при использовании различных терапевтических стратегий была разработана Марковская модель, которая была выбрана из-за длительного течения ССЗ. Её структура позволяет следующее:

- изучить несколько альтернативных стратегий лечения (Сценариев);
- рассмотреть разные периоды времени;
- оценить риски развития сердечно-сосудистых событий;
- провести дисконтирование полученных результатов.

Разработанная модель (рис. 1) включала четыре состояния здоровья:

Таблица 1

Матрикс Марковской модели с переходом из одного состояния в другое

События	приводит к																			
	Без событий	СС	НС	нИМ	ТИА	нМИ	фИМ	фМИ	После СС	После НС	После нИМ	нИМ/МИ/ТИА	после нИМ/МИ/ТИА	после ТИА	после нМИ	нМИ/ИМ	после нМИ/ИМ	фИМ/МИ	фМИ/ИМ	Смерть от других причин
Без событий	■																			
СС		■																		
НС			■																	
нИМ				■																
ТИА					■															
нМИ						■														
фИМ							■													
фМИ								■												
После СС			■						■											■
После НС				■						■										■
После нИМ					■						■									■
нИМ/МИ/ТИА												■								■
после нИМ/МИ/ТИА													■							■
после ТИА						■								■						■
после нМИ							■								■					■
нМИ/ИМ																■				■
после нМИ/ИМ																	■			■
фИМ/МИ																		■		■
фМИ/ИМ																			■	■
Смерть от других причин																				■

Примечание. ТИА — транзиторные ишемические атаки; ИМ — инфаркт миокарда; СС — стабильная стенокардия; НС — нестабильная стенокардия; нМИ — нефатальный инсульт головного мозга; нИМ — нефатальный инфаркт миокарда; фИМ — фатальный инфаркт миокарда; фМИ — фатальный инсульт головного мозга; МИ — инсульт головного мозга.

1. без событий;
2. первичные клинические события;
3. последующие состояния (вторичные события);
4. смерть от других причин.

В табл. 1 показан матрикс Марковской модели с переходом из одного состояния в другое, который был использован при расчёте.

Смертность. Модель учитывает показатели смертности от всех причин (включая от ССЗ), рассчитанную по данным Росстата РФ (табл. 2) [24], а также смертность от причин, несвязанных с болезнями системы кровообращения (БСК) (табл. 3) [21].

Оценка первичного сердечно-сосудистого риска. В построенной модели была использована оценка отно-

сительного риска развития ССЗ без лечения (естественное течение) с использованием Фрамингеймского исследования, но с поправкой на эпидемиологическое исследование ВОЗ MONICA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases), которое проводилось в Европе и России (относительный риск = 0,51) [5, 19].

Фрамингеймское уравнение не только рассчитывает риск сердечно-сосудистых первичных событий, но и оценивает типы будущих событий (например, инфаркт миокарда или инсульт), к которым каждый пациент будет иметь предрасположение. Поскольку расчёт рисков по Фрамингеймскому исследованию не включает в себя стабильную стенокардию или ТИА, то риски для стенокардии считались равными наблюдаемым при всех ССЗ,

Таблица 2

Половозрастные показатели смертности в РФ от всех причин [24]

Возраст (года)	Показатель на 1000 населения		% женщин
	Женщины	Мужчины	
45—49	4,5	14,8	52,84
50—54	6,5	20,9	54,60
55—59	10,0	28,8	56,52
60—64	13,5	38,8	58,84
65—69	21,4	54,0	63,34
70—74	33,4	71,0	66,04
75—79	60,7	102,6	70,14
80—84	102,6	138,0	75,80
≥85	199,2	192,6	81,34

Таблица 3

Процент смертей, не связанные с БСК в РФ [21]

Возраст (года)	Женщины, %	Мужчины, %
45—54	97,50	93,02
55—64	95,59	91,78
65—74	85,13	85,27
75—84	56,77	85,00
≥85	56,77	85,00

а риски для ТИА считались равными относительно риску развития инсульта [2].

Было сделано допущение об экспоненциальном распределении событий и рассчитан 10-летний риск ССЗ с учётом российской половозрастной популяции в пяти группах: 45—55, 55—65, 65—75, 75—85 и ≥85 лет (табл. 2, 3) по следующей формуле:

$$\text{Ежегодная вероятность событий} = 1 - (1 - 10\text{-летний риск})^{1/10}$$

Далее, средний относительный риск развития события для каждой возрастной группы был преобразован в ежегодные вероятности перехода в различные состояния здоровья с инкорпорированием в Марковскую модель.

Для фармакоэкономического анализа популяция больных была взята из исследования STELLAR [8] (табл. 4), в котором участвовали пациенты с первичной гиперхолестеринемией (больные с высоким риском развития фатального ССЗ) [25].

Риск развития вторичных событий. Риск, рассчитанный по Фрамингемскому эпидемиологическому исследованию [5], может показать только вероятность развития первичного ССЗ, поэтому риск предсказывающий развитие вторичных событий, таких как нестабильная стенокардия, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт был взят из публикации ScHARR модели

Таблица 4

Популяция больных, включённых в Марковскую модель [8]

Характеристики	Показатель
<i>Лабораторные</i>	
Общий уровень холестерина, ммоль/л	7,12
ЛВП, ммоль/л	1,3
ЛНП, ммоль/л	4,89
САД, мм рт. ст.	140
Сахарный диабет, %	7,6
<i>Демография</i>	
Средний возраст, лет	58
Женщин, %	50,7
Курящих, %	13,9
Менопауза, %	100
<i>Анамнез</i>	
Стабильная стенокардия, %	0,74
Нестабильная стенокардия, %	0,27
Инфаркт миокарда, %	0,64
Транзиторная ишемическая атака, %	0,13
Инсульт головного мозга, %	0,47
Без событий	97,75

Ward et al., 2007 г. [20]. В модели ScHARR логистические и многомерные регрессионные анализы были использованы для оценки вторичных событий, как в первый год, так и в последующие года после первичного события [20]. Мы сделали допущение, что риск развития вторичных событий не будет отличаться от российской популяции больных (табл. 5).

Важно отметить, что Марковская модель предназначена для экономической оценки, а не для точного предсказания сердечно-сосудистых событий. Пациенты могут переходить в более тяжёлые состояния здоровья, но необязательно наоборот, на менее тяжёлые. Кроме того, методы лечения, которые продлевают жизнь, приводят к тому, что в более позднем возрасте больше пациентов останутся живы, следовательно, появится больше пациентов с риском для дальнейших событий.

Эффективность (действенность) статинов. Эффективность применения статинов при первичной профилактике ССЗ была взята из 6-недельного открытого сравнительного исследования STELLAR [8] (табл. 6), в котором в оценивали безопасность и эффективность розувастатина в сравнении с аторвастатином, правастатином и симвастатином у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (n=2431). Стартовая доза розувастатина (10 мг) оказалась более эффективной в снижении ЛНП, чем стартовые, промежуточные и максимальные дозы других статинов (10–20 мг аторвастатина, 10–80 мг симвастатина и 10–40 мг

Таблица 5

Вероятность перехода в различные состояния здоровья (ScHARR модель) [20]

Состояние здоровья	НС	нИМ	нМИ	фИМ	фМИ
45 лет					
СС	0,0013	0,0032	—	0,0009	—
НС (1-й год)	—	0,0495	—	0,0362	0,0016
НС (последующий год)	—	0,0186	—	0,0081	0,0004
ИМ (1-й год)	—	0,1270	0,0015	0,0167	0,0007
ИМ (последующий год)	—	0,0162	0,0004	0,0052	0,0002
ТИА	—	0,0016	0,0035	0,0024	0,0013
МИ (1-й год)	—	0,0016	0,0431	0,0046	0,0046
МИ (последующий год)	—	0,0016	0,0144	0,0021	0,0021
55 лет					
СС	0,0029	0,0062	—	0,0035	—
НС (1-й год)	—	0,0497	—	0,0617	0,0027
НС (последующий год)	—	0,0348	—	0,0100	0,0004
ИМ (1-й год)	—	0,1152	0,0032	0,0319	0,0014
ИМ (последующий год)	—	0,0179	0,0010	0,0091	0,0004
ТИА	—	0,0031	0,0181	0,0092	0,0070
МИ (1-й год)	—	0,0031	0,0459	0,0111	0,0111
МИ (последующий год)	—	0,0031	0,0186	0,0049	0,0049
65 лет					
СС	0,0060	0,0110	—	0,0070	—
НС (1-й год)	—	0,0488	—	0,1031	0,0046
НС (последующий год)	—	0,0632	—	0,0119	0,0005
ИМ (1-й год)	—	0,1019	0,0068	0,0599	0,0027
ИМ (последующий год)	—	0,0185	0,0022	0,0152	0,0007
ТИА	—	0,0055	0,0423	0,0185	0,0163
МИ (1-й год)	—	0,0055	0,0481	0,0260	0,0260
МИ (последующий год)	—	0,0055	0,0223	0,0104	0,0104
75 лет					
СС	0,0091	0,0158	—	0,0070	—
НС (1-й год)	—	0,0466	—	0,1671	0,0074
НС (последующий год)	—	0,1122	—	0,0139	0,0006
ИМ (1-й год)	—	0,0874	0,0141	0,1088	0,0048
ИМ (последующий год)	—	0,0178	0,0047	0,0235	0,0010
ТИА	—	0,0080	0,0828	0,0185	0,0319
МИ (1-й год)	—	0,0080	0,0446	0,0586	0,0586
МИ (последующий год)	—	0,0080	0,0246	0,0206	0,0206
85 лет и старше					
СС	0,0122	0,0207	—	0,0070	—
НС (1-й год)	—	0,0425	—	0,2587	0,0115
НС (последующий год)	—	0,1955	—	0,0160	0,0007
ИМ (1-й год)	—	0,0711	0,0278	0,1875	0,0083
ИМ (последующий год)	—	0,0160	0,0091	0,0340	0,0015
ТИА	—	0,0104	0,0961	0,0185	0,0370
МИ (1-й год)	—	0,0104	0,0446	0,1215	0,1215
МИ (последующий год)	—	0,0104	0,0252	0,0375	0,0375

Примечание. СС — стабильная стенокардия; НС — нестабильная стенокардия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИМ — инфаркт миокарда; МИ — инсульт головного мозга; нИМ — нефатальный инфаркт миокарда; нМИ — нефатальный инсульт головного мозга.

Таблица 6

Сравнительная эффективность статинов [8]

Дозировка	Изменения по сравнению с исходным значением, %		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
ЛВП (Среднее)			
10 мг	+7,70 %	+5,70 %	+5,30 %
20 мг	+9,50 %	+4,80 %	+6,00 %
40 мг	+9,60 %	+4,40 %	+5,20 %
80 мг	—	+2,10 %	+6,80 %
Общий холестерин (Среднее)			
10 мг	-32,90 %	-27,10 %	-20,30 %
20 мг	-37,60 %	-31,80 %	-25,70 %
40 мг	-40,20 %	-35,80 %	-27,90 %
80 мг	—	-38,90 %	-32,90 %
ЛНП (Среднее)			
10 мг	-45,87 %	-36,73 %	-28,30 %
20 мг	-52,34 %	-42,57 %	-34,98 %
40 мг	-54,96 %	-47,79 %	-38,81 %
80 мг	—	-51,05 %	-45,78 %

Таблица 7

Достижение целевого уровня ЛНП

Доза, мг	% достигших целевого уровня в исследовании STELLAR
Розувастатин	
10	46,2
20	64,9
40	72,0
Аторвастатин	
10	16,5
20	37,5
40	52,0
80	61,1
Симвастатин	
10	8,4
20	12,8
40	27,5
80	45,5

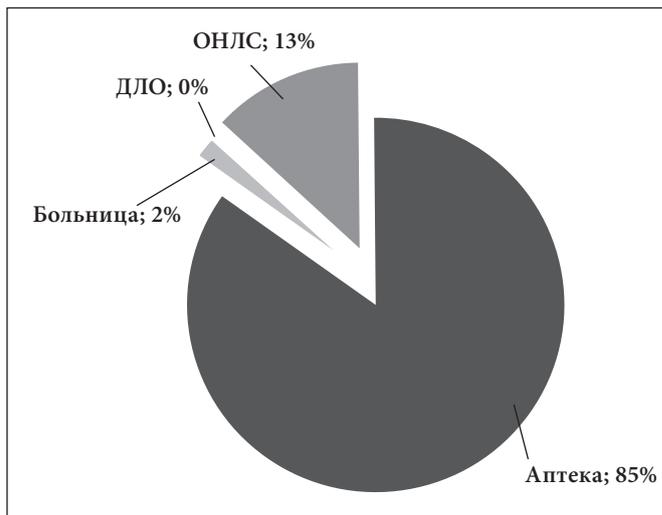


Рис. 2. Розувастатин: структура продаж по каналам сбыта, РФ (2010 г.) [6]

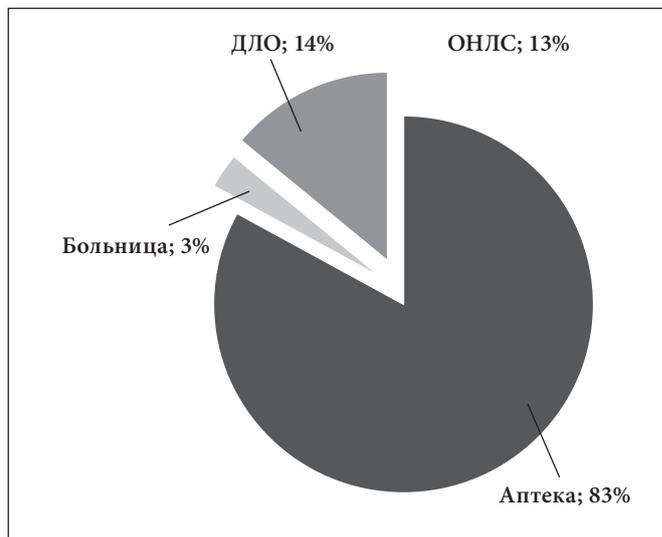


Рис. 3. Аторвастатин: структура продаж по каналам сбыта, РФ (2010 г.) [6]

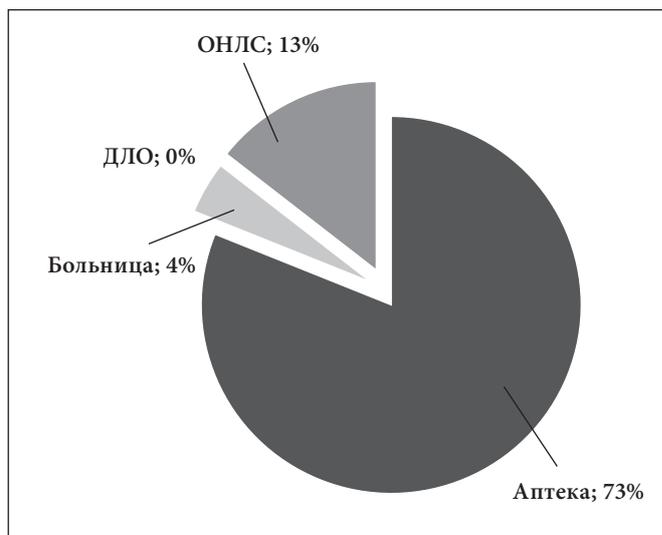


Рис. 4. Аторвастатин: структура продаж по каналам сбыта, РФ (2010 г.) [6]

правастатина). Также розувастатин превосходил другие статины в способности повышать уровень ЛВП, при этом профиль безопасности препаратов не отличался.

Целевой уровень терапии. За основу критерия эффективности был взят целевой уровень достижения ЛНП равный 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) [25], вероятность его достижения была взята из исследования STELLAR [8]. Исходя из среднего исходного уровня ЛНП в исследовании STELLAR — 189,14 мг/дл мы высчитали процент снижения уровня ЛНП, необходимый для достижения целевого уровня, который составил 47,1%. Используя эффективность статинов в снижении ЛНП (табл. 6) и применив Гауссово распределение мы получили следующие значения (табл. 7).

Побочные эффекты. В модельном исследовании влияние неблагоприятных лекарственных реакций не учитывалось.

Анализ стоимости препаратов сравнения. Для дальнейших расчётов мы проанализировали данные по рынку статинов в 2010 г. в РФ [6].

Розувастатин. Согласно данным аналитической компании IMS Russia в 2010 г. было продано 690 971 упаковка оригинального розувастатина (Крестора) на общую сумму 778 209 989 руб., что позволило пролечить около 50 059 человек. На розничные аптечные продажи приходится 85 % (рис. 2).

Основная дозировка — 10 мг (79,6 % продаж, около 39 846 пролеченных чел.), средняя цена в аптеке за 10 мг/сут в розничном сегменте 37,33 руб.

Аторвастатин. Согласно данным аналитической компании IMS Russia в 2010 г. было продано 2 866 789 упаковок аторвастатина на общую сумму 1 222 256 651 руб., что позволило пролечить около 252 тыс. человек [6]. На розничные аптечные продажи приходится 83 % (рис. 3).

На дозировку 10 мг приходится 53,7 % продаж в упаковках, около 137 286 пролеченных больных), средняя цена в аптеке за 10 мг/сут в розничном сегменте 9,58 руб.

Симвастатин. Согласно данным аналитической компании IMS Russia в 2010 г. было продано 5 083 559 упаковок симвастатина на общую сумму 1 326 301 358 руб., что позволило пролечить около 392 тыс. человек [6]. На розничные аптечные продажи приходится 73 % (рис. 4).

На дозировку 10 мг приходится 45,2 % продаж (около 177 797 пролеченных больных), средняя цена в аптеке за 10 мг/сут в розничном сегменте 7,61 руб.

Соответственно, для дальнейших фармакоэкономических расчётов статинов были отобраны усреднённые розничные цены 10 мг/сут розувастатина, симвастатина и аторвастатина (табл. 8) [6].

Таблица 8

Среднесуточная стоимость 10 мг статинов за 2010 г. [6]

МНН	Цена, руб./сут
Симвастатин	7,61
Аторвастатин	9,58
Розувастатин	37,33

Стоимость болезней. Были рассчитаны стоимости болезней (CoI — cost of illness) ряда ССЗ, осложнений и других состояний, которые равны сумме прямых медицинских затрат на лабораторную и инструментальную диагностику, консультацию специалистов, лекарственные препараты и лечение:

$$CoI = \sum_{DC}, \text{ где}$$

DC — прямые медицинские затраты/Direct Costs.

Для расчёта CoI мы воспользовались государственными Стандартами оказания медицинской помощи больным [33—41], на которые экстраполировали цены московских государственных клиник [32] и цены на лекарства из списка ЖНВЛП по региону Москва [26]. Вначале была рассчитана минимальная стоимость 1 мг препарата по МНН из списка ЖНВЛП, затем частота их назначения умножена на эквивалентную курсовую дозу по Стандартам. При расчёте стоимости Стандартов амбулаторного лечения использовались минимальные предельные розничные цены; при госпитальном лечении и скорой медицинской помощи — минимальные предельные оптовые [26]. Препараты, не включённые в список ЖНВЛП на дату анализа (15 января 2011 г.), но присутствующие в Стандартах, пропускались.

Обобщённые результаты расчётов CoI приведены в табл. 9.

Показатель полезности затрат (CUR — cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$$CUR = DC \div Ut, \text{ где}$$

DC — прямые медицинские затраты на лечение;

Ut — полезность затрат, выраженная в LYG и QALY.

Примечание. LYG (life years gained — добавленные годы жизни);

QALY (quality adjusted life years — добавленные годы качественной жизни).

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2011 года (условный кросс-курс руб./\$США =³⁰/₁). Окончательные расчёты выражены в показателях CUR, таких как LYG (life years gained — добавленные годы жизни) и QALY (quality adjusted life years — добавленные годы качественной жизни).

Дисконтирование. Стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболеваний и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3,5 % в год.

Статистическая погрешность. Статистический анализ включал в себя расчёт неопределённости входных параметров (стандартные ошибки) и диапазоны значений. Значения включали в себя 95% доверительные интервалы (ДИ) для показателей эффективности статинов, затрат на лечение, возраст, коэффициентов и множителей, используемых для описания разных состояний здоровья.

Фармакоэкономическая целесообразность. Для сравнения экономической эффективности сравниваемых

Затраты на лечение заболеваний: обобщённые данные

Заболевание/состояние	Стоимость, руб.	Учитываемые затраты	[источник]
Контроль безопасности и эффективности ГЛТ (1 год)	5 080	Кардиолог 4 раза + лаб. исследования 4 раза ОХС, ЛНП, АЛТ, АСТ, КФК	[32]
Контроль безопасности и эффективности ГЛТ (последующий год)	2 540	Кардиолог 2 раза + лаб. исследования 2 раза ОХС, ЛНП, АЛТ, АСТ, КФК	[32]
Стабильная стенокардия (1 год)	8 340	Учитывались амбулаторные затраты + препараты	[26, 32, 41]
Стабильная стенокардия (последующий год)	8 340	Учитывались амбулаторные затраты + препараты	[26, 32, 41]
Нестабильная стенокардия (1 год)	11 844	Учитывались СМП и амбулаторные на стабильную стенокардию + препараты	[26, 32, 40, 41]
Нестабильная стенокардия (последующий год)	8 340	Учитывались амбулаторные затраты на стабильную стенокардию + препараты	[26, 32, 41]
Инфаркт миокарда (1 год)	223 803	Учитывались СМП, стационарные, амбулаторные, реабилитационные + препараты	[26, 34, 37, 38]
Инфаркт миокарда (последующий год)	9 424	Учитывались амбулаторные + препараты	[26, 34]
Фатальный инфаркт миокарда	24 978	Учитывались СМП + паталого-анатомическое отделение	[32, 37]
Транзиторная ишемическая атака (1 год)	29 476	Учитывались стационарные + препараты	[36, 54]
Транзиторная ишемическая атака (последующий год)	24 104	Учитывались препараты	[26, 33]
Инсульт головного мозга (1 год)	300 802	Учитывались СМП, стационарные, амбулаторные, реабилитационные + препараты	[26, 33, 35, 36]
Инсульт головного мозга (последующий год)	7 658	Учитывались амбулаторные + препараты	[26, 33]
Фатальный инсульт головного мозга	19 260	СМП + паталого-анатомическое отделение	[32, 36]

Примечание. ГЛТ — гиполипидемическая терапия; СМП — скорая медицинская помощь; ОХС — общий холестерин; ЛНП — липопротеины низкой плотности; АЛТ — аланинтрансаминаза; АСТ — аспартаттрансаминаза; КФК — креатинфосфокиназа.

стратегий (Сценариев) был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold], рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2010 г. составлял 1 062 510 руб. (35 417\$ США) [18, 43, 44]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения статинов при вторичной профилактики у пациентов с высоким уровнем риска развития ССЗ.

Интерпретируется порог следующим образом — наименьший показатель CUR, выраженный в рублях, и не превосходящий wtR, имеет лучший фармакоэкономический результат — экономически эффективен; если не превышает 2-х порогов wtR, то приемлемый; если от 2-х

до 3-х wtR, то погранично приемлемый; больше 3-х wtR — неприемлемый [27].

Полученные результаты отражают изменение фармакоэкономической целесообразности сравниваемых лечебных стратегий при различных wtR, который заключался в расчёте «чистой денежной выгоды» (NMB — net monetary benefit) для каждой из сравниваемых схем. Для расчётов использовали следующую формулу:

$$NMB = Ut \times wtR - DC, \text{ где}$$

NMB — «чистая денежная выгода»;
 Ut — полезность затрат, выраженная в QALY;
 wtR — уровень «порога готовности платить»;
 DC — прямые медицинские затраты (равно CoI — стоимости болезни).

На следующем этапе полученные численные значения NMB для каждого альтернативного Сценария при определённом пороге wtR сравнивали между собой с целью выявления наибольшего абсолютного значения.

В результате анализа готовности платить, можно сделать вывод о том, является ли та или иная альтернативная стратегия лечения фармакоэкономически целесообразной при используемом нами пороге wtR.

Показатель эффективности затрат. Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности (процент достижения цели терапии — снижения ЛНП < 2,5 ммоль/л) и затрат был проведён анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Наиболее фармакоэкономически приемлемым считался наименьший показатель CER, который рассчитывался по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef, \text{ где}$$

DC — прямые медицинские затраты (равно CoI — стоимости болезни);

Ef — эффективность (действенность), выраженная в % достижения цели терапии — снижения ЛНП < 2,5 ммоль/л.

Анализ чувствительности. Был выполнен анализ чувствительности полученных результатов, который рассчитывался как изменение цены на статины в сторону уменьшения минимальной средней розничной цены за 10 мг препаратов симвастатина и аторвастатина и увеличения на розувастатин (табл. 10).

Таблица 10

Вариации стоимости 10 мг статинов за 2010 г. в розничном сегменте [6]

МНН	Минимальная цена, руб./сут	Максимальная цена, руб./сут
Симвастатин	4,11	—
Аторвастатин	6,49	—
Розувастатин	37,33	43,04

Альтернативные сценарии. В данном анализе были рассмотрены 2 сценария вторичной профилактики статинами с временным горизонтом анализа 1 год (краткосрочный) и 5 лет (долгосрочный). Сценарии 1 и 2 предусматривают модель пациента с высоким риском ССЗ, соответствующую популяции больных в исследовании STELLAR [8], принимающих статины в течение 1 или 5 лет; без титрации дозы, переключения или отмены препарата.

Программное обеспечение. Все расчёты были произведены в MS Excel.

Результаты фармакоэкономических анализов

Сценарий 1

В данном экономическом анализе была рассмотрена терапия симвастатином, аторвастатином и розувастатином у пациентов группы высокого риска, соответствующей популяции пациентов в исследовании STELLAR [8]. Половозрастная структура смертности от ССЗ и не связанных с ССЗ была взята из российских статистических данных.

В рамках Сценария 1 были рассмотрены следующие варианты лечения: основная дозировка розувастатина, аторвастатина и симвастатина по 10 мг/сут; без титрации дозы, переключения (нет 2-й линии терапии) или отмены во вторичной профилактике риска развития ССЗ; временной горизонт — 1 год. Было сделано допущение, что популяция больных, по крайней мере, примет одну дозу анализируемого препарата, а затем может продолжить либо прекратить приём, или будет слабо привержено к лечению.

В табл. 11 перечислены основные показатели и условия, используемые при получении результатов для этого анализа.

Результаты анализа Сценария 1. Общее число прогнозируемых событий на 1000 пациентов было самым низким среди пациентов, получающих розувастатин, и высоким у симвастатина (табл. 12). Напоминаем, что используемая модель (рис. 1, табл. 1 и 5) предназначена для экономической оценки, а не для точного предсказания сердечно-сосудистых событий. Пациенты могут переходить в более тяжёлые состояния здоровья, но необязательно, наоборот, на менее тяжёлые. Кроме того, методы лечения, которые продлевают жизнь, приводят к тому, что в более позднем возрасте больше пациентов останутся живыми, следовательно, появится больше пациентов с риском для дальнейших событий.

Результаты на одного пациента, выраженные в LYG и QALY были большими у оригинального розувастатина (табл. 13).

Стоимость гипотетически назначаемых статинов в Сценарии 1 на одного пациента была самой высокой у розувастатина и самой низкой у симвастатина, затраты на лечение ССЗ наоборот — меньше у розувастатина (рис. 5).

Прямые медицинские затраты на одного пациента были больше у розувастатина, меньшими у симвастатина (табл. 14).

В табл. 15 показаны дисконтированные показатели CUR на 1 человека, выраженные в LYG и QALY.

При расчёте «чистой денежной выгоды» при применении статинов мы получили следующие результаты (табл. 16).

Все три статина не превышают «порог готовности платить» (рис. 6).

Используя расчётное количество больных, которые достигнут цели терапии — 2,5 ммоль/л (табл. 7), были рас-

Таблица 11

Сценарий 1: Условия и показатели анализа

Показатели	Условия [источник]
Популяция пациентов	Вторичная профилактика
Средний возраст	58 лет
Временной горизонт, года	1
Дисконтирование	3,5 %
Анамнез до начала анализа	Ward et al., 2007 [20]
Стабильная стенокардия	0,74 %
Нестабильная стенокардия	0,27 %
Инфаркт миокарда	0,64 %
ТИА	0,13 %
Инсульт головного мозга	0,47 %
Терапия	Розувастатин — нет смены терапии
	Аторвастатин — нет смены терапии
	Симвастатин — нет смены терапии
Эффективность (действенность) статинов	Данные исследования STELLAR [8]
Стартовая дозировка	Розувастатин 10 мг/сут
	Аторвастатин 10 мг/сут
	Симвастатин 10 мг/сут
Первичные события	Из эпид. исследования Framingham [5]
Поправочный коэффициент к исследованию Framingham	Исследование MONICA [19]
Вторичные события	Ward et al., 2007 [20]
Характеристика популяции	Популяция больных в исследовании STELLAR [8]
Цель терапии (уровень ЛНП)	2,5 ммоль/л
Титрация, переключение или отмена терапии	Нет
Статистическая погрешность	95 % ДИ
Экономическая целесообразность	«Порог готовности платить» = 1 062 510 руб. [27]
Анализ чувствительности	Минимальные цены на аторвастатин и симвастатин, максимальные на розувастатин [6]

Таблица 12

Сценарий 1: Количество событий в течение 1 года на 1000 пациентов

События	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Стабильная стенокардия*	0,00	0,00	0,00
Нестабильная стенокардия	0,58	0,70	0,72
Нефатальный ИМ	6,09	7,74	7,97
Фатальный ИМ	2,38	3,15	3,47
ТИА*	0,00	0,00	0,00
Нефатальный МИ	4,86	4,89	4,89
Фатальный МИ	1,00	1,16	1,18
Всего	14,91	17,64	18,23

Примечание. СС — сердечно-сосудистые; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ТИА — транзиторная ишемическая атака; МИ — мозговой инсульт.

* — Поскольку расчёт рисков по эпидемиологическим исследованиям не включает в себя стабильную стенокардию или ТИА, то данные риски для стабильной стенокардии считались равными наблюдаемым при всех ССЗ, а риски для ТИА считались равными относительному риску развития инсульта [48].

Таблица 13

Сценарий 1: Результаты исходов в расчёте на 1 пациента при 1 годе терапии

Исходы на пациента	Терапия		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
LYG (без дисконтирования)	0,966	0,957	0,954
LYG (дисконтированные)	0,932	0,923	0,920
QALY (дисконтированные)	0,79	0,76	0,75

Примечание. LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные годы качественной жизни.

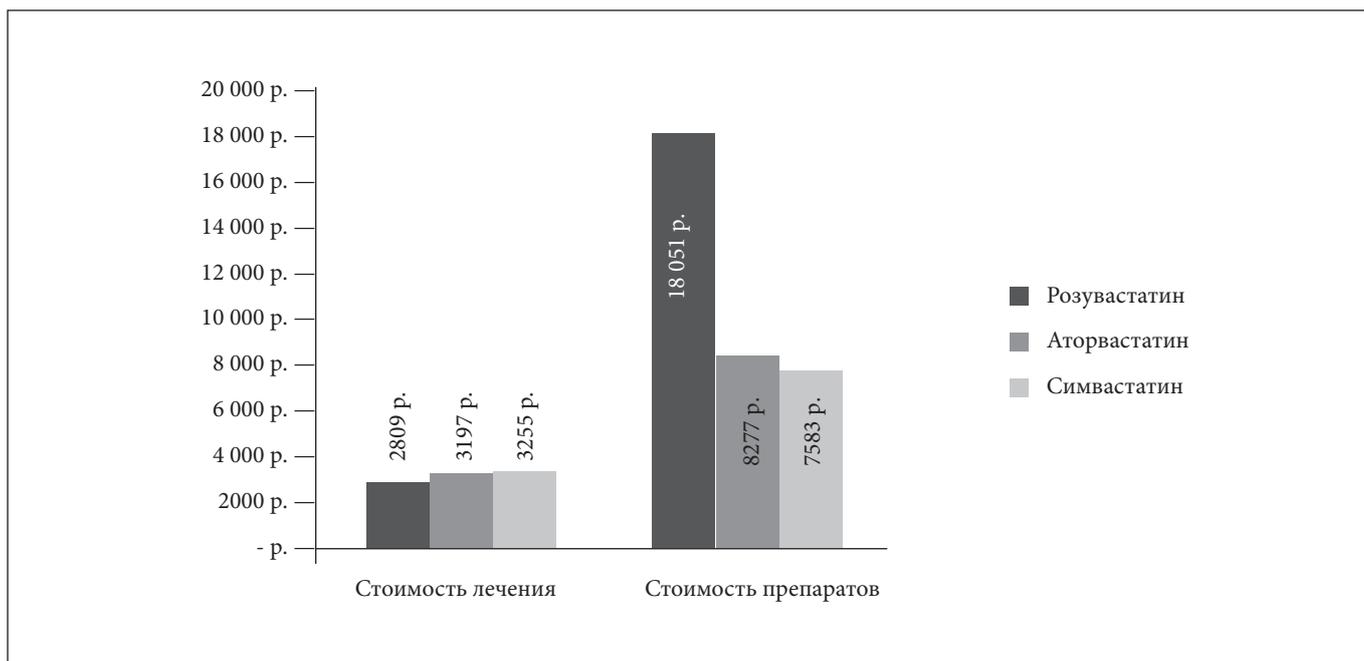


Рис. 5. Прямые затраты на пациента

Таблица 14

Сценарий 1: Прямые затраты на пациента в течение 1 года терапии

Затраты на пациента	Терапия		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Затраты на статины (дисконт), руб.	18 051	8 277	7 583
Затраты на лечение ССЗ (дисконт), руб.	2 809	3 197	3 255
Итого прямые затраты, руб.	20 859	11 473	10 837

Примечание. Все затраты округлены.

Таблица 15

Сценарий 1: Показатели CUR на 1 чел., руб.

Показатели	CUR, руб.		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
LYG дисконт	22 372	12 425	11 778
QALY дисконт	26 292	15 086	14 404

Примечание. Все затраты округлены.

Таблица 16

Сценарий 1: Расчёт «чистой денежной выгоды» в течение 1 года на пациента

Показатели	Препараты		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
QALY	0,79	0,76	0,75
«Порог готовности платить», руб.	1 062 510		
Все затраты, руб.	20 859	11 473	10 837
«Чистая денежная прибыль», руб.	822 099	796 586	788 583

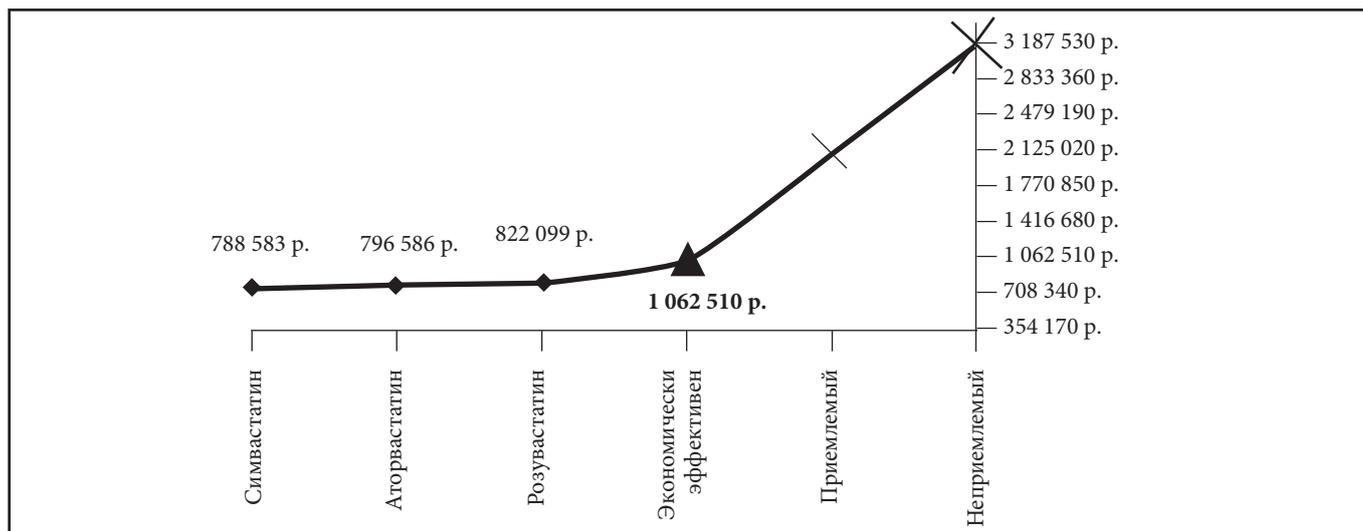


Рис. 6. Сценарий 1: Порог готовности платить

Таблица 17

Сценарий 1: Показатели эффективности затрат, руб.

Расчет коэффициентов эффективности затрат	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Общие затраты, руб.	20 859	11 473	10 837
Эффективность (доля достигших цели терапии) на 1 пациента	0,462	0,165	0,084
Показатель эффективности затрат, руб.	45 150	69 534	129 014

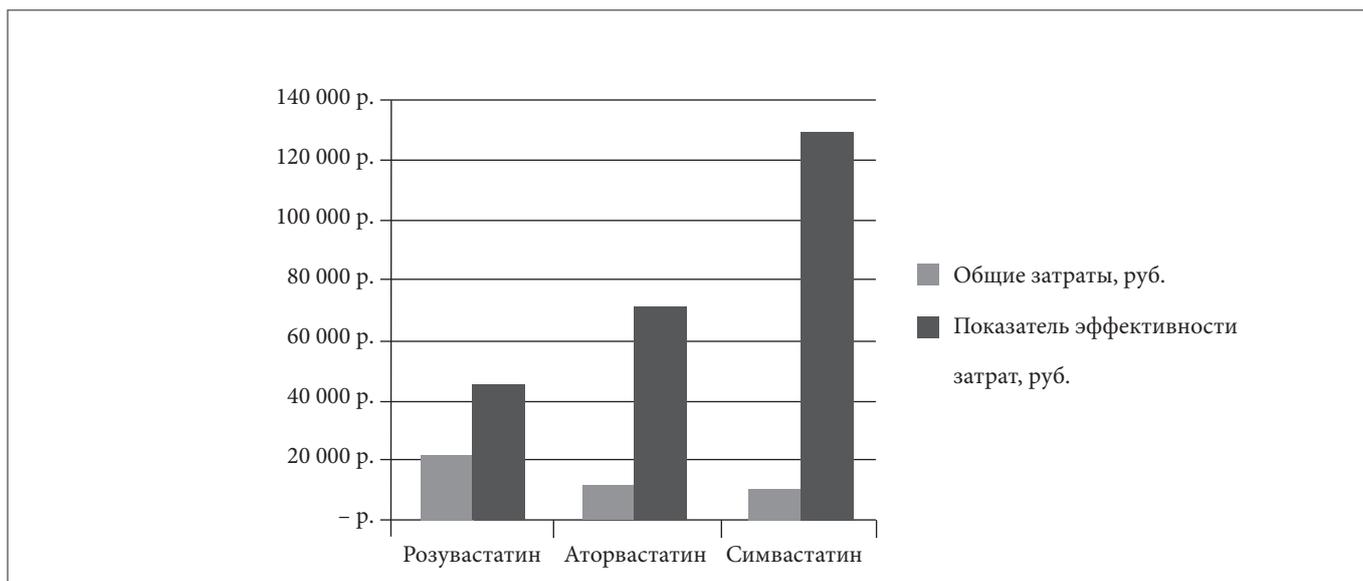


Рис. 7. Сценарий 1: Показатели эффективности затрат и общие затраты

Таблица 18

Сценарий 1: Анализ чувствительности

Показатели	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
«Чистая денежная прибыль», руб.	820 087	797 675	789 816
Коэффициент CER, руб.	49 503	62 937	114 338

Таблица 19

Сценарий 2: Условия и показатели анализа

Показатели	Условия [источник]
Популяция пациентов	Вторичная профилактика
Средний возраст	58 лет
Временной горизонт, лет	5
Дисконтирование	3,5 % в год
Анамнез до начала анализа	Ward et al., 2007 [20]
Стабильная стенокардия	0,74 %
Нестабильная стенокардия	0,27 %
Инфаркт миокарда	0,64 %
ТИА	0,13 %
Инсульт головного мозга	0,47 %
Терапия	Розувастатин — нет смены терапии
	Аторвастатин — нет смены терапии
	Симвастатин — нет смены терапии
Действенность статинов	Данные исследования STELLAR [8]
Стартовая дозировка	Розувастатин 10 мг/сут
	Аторвастатин 10 мг/сут
	Симвастатин 10 мг/сут
Первичные события	Из эпид. исследования Framingham [5]
Поправочный коэффициент к исследованию Framingham	Исследование MONICA [19]
Вторичные события	Ward et al., 2007 [20]
Характеристика популяции	Популяция больных в исследовании STELLAR [8]
Цель терапии (уровень ЛНП)	2,5 ммоль/л
Титрация, переключение или отмена терапии	Нет
Статистическая погрешность	95 % ДИ
Экономическая целесообразность	«Порог готовности платить» = 1 062 510 руб. [27]
Анализ чувствительности	Минимальные цены на аторвастатина и симвастатин, максимальные на розувастатин [6]

считаны показатели эффективности затрат (CER). В расчёт мы принимали дозу препаратов 10 мг. Розувастатин (Крестор) является наиболее выгодным методом лечения с точки зрения «затраты-эффективность» (табл. 17, рис. 7).

При анализе чувствительности полученных результатов к изменению средних розничных цен на статины (табл. 10) мы получили следующие результаты:

- все статины не выходят за рамки «порога готовности платить»;
- розувастатин является наиболее затратно-эффективным методом лечения (табл. 18).

Основные выводы из Сценария 1. Краткосрочное (1 год) назначение статинов без подбора доз, в начальной дозе 10 мг/сут при вторичной профилактике у больных с высоким риском развития ССЗ приводит к:

- увеличению продолжительности жизни — наибольшее увеличение у розувастатина на 0,93 лет, за счёт большей эффективности;
- снижению использования медицинских ресурсов на лечение — наибольшее у розувастатина, за счёт большей эффективности.

Все три статина не превышают «порог готовности

Таблица 20

Сценарий 2: Количество событий в течение 5 лет на 1000 пациентов

Событий на 1000 пациентов	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Стабильная стенокардия*	0	0	0
Нестабильная стенокардия	2,83	3,15	3,25
Нефатальный ИМ	31,38	36,11	37,67
Фатальные СС события	12,19	14,32	15,04
ТИА*	0	0	0
Нефатальный МИ	23,57	23,6	23,6
Фатальная ССЗ	4,90	5,3	5,43
Всего	74,87	82,48	84,99

Примечание. СС — сердечно-сосудистые; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ТИА — транзиторная ишемическая атака; МИ — мозговой инсульт.

* — Поскольку расчёт рисков по Фрамингемскому исследованию не включает в себя стенокардию или ТИА, то риски для стенокардии считались равными наблюдаемым при всех ССЗ, а риски для ТИА считались равными относительному риску развития инсульта [48].

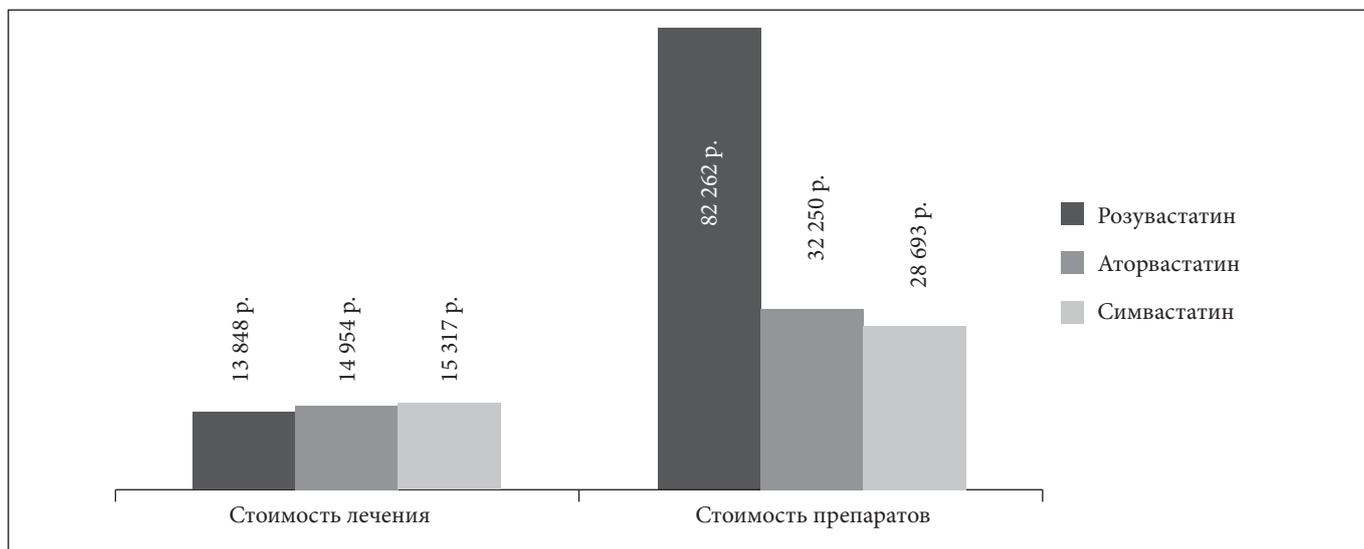


Рис. 8. Прямые затраты на пациента

Таблица 21

Сценарий 2: Результаты исходов в расчёте на 1 пациента (5 лет терапии)

Исходы на пациента	Терапия		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
LYG (без дисконтирования)	4,15	4,02	3,98
LYG (дисконтированные)	3,47	3,36	3,33
QALY за 5 лет	3,47	3,36	3,33

Примечание. LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные годы качественной жизни.

платить» и являются фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактики ССЗ у пациентов с высоким риском в краткосрочной перспективе (1 год).

Наиболее затратно-эффективным методом лечения в достижении цели терапии является розувастатин (Крестор).

Сценарий 2

Данный экономический анализ схож со Сценарием 1, при котором была рассмотрена терапия симвастатином, аторвастатином и розувастатином у пациентов группы высокого риска, соответствующей популяции пациентов в исследовании STELLAR [8]. Половозрастная структу-

Таблица 21

Сценарий 2: Прямые затраты на пациента в течение 5 лет терапии

Затраты на пациента	Терапия		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Затраты на статины (дисконт), руб.	82 262	32 250	28 693
Затраты на лечение ССЗ, руб.	13 848	14 954	15 317
Итого прямые затраты	96 110	47 204	44 010

Таблица 22

Сценарий 2: Показатели CUR на 1 чел. (5 лет терапии), руб.

Показатели	CUR, руб.		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
LYG (дисконт.)	27 699	14 033	13 223
QALY (дисконт.)	110 223	80 095	88 093

Примечание. LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные годы качественной жизни. Все затраты округлены.

Таблица 23

Сценарий 2: Расчёт «чистой денежной выгоды» на пациента (пять лет терапии)

Показатели	Препараты		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
QALY, в среднем за 1 год терапии	0,87	0,59	0,50
«Порог готовности платить» за 5 лет терапии, руб.	1 062 510		
Все затраты, руб.	96 110	47 204	44 010
«Чистая денежная прибыль», руб.	830 353	578 992	486 802

Примечание. QALY — добавленные годы качественной жизни.

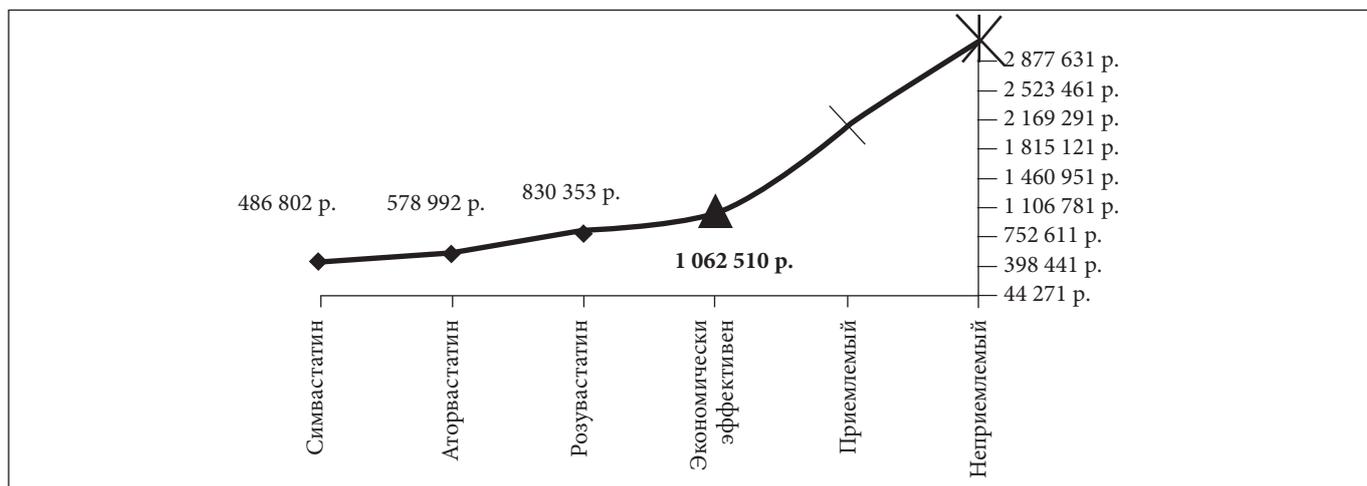


Рис. 9. Сценарий 2: «Порог готовности платить», из расчёта на пять лет

ра смертности от ССЗ и не связанных с ССЗ была взята из российских статистических данных.

В рамках Сценария 2 были рассмотрены следующие варианты лечения: основная дозировка розувастатина, аторвастатина и симвастатина по 10 мг/сут; без титрации дозы, переключения (нет 2-й линии терапии) или отмены во вторичной профилактике риска развития ССЗ; времен-

ной горизонт — 5 лет. Было сделано допущение, что популяция больных, по крайней мере, примет одну дозу анализируемого препарата, а затем может продолжить либо прекратить приём, или будет слабо привержено к лечению.

В табл. 19 перечислены основные показатели и условия, используемые при получении результатов для этого анализа.

Таблица 24

Сценарий 2: Показатели эффективности затрат, руб.

Расчет коэффициентов эффективности затрат	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Общие затраты за 5 лет, руб.	96 110	47 204	44 010
Эффективность (доля достигших цели) на 1 пациента	0,462	0,165	0,084
Показатель эффективности затрат, руб.	208 030	286 086	523 925

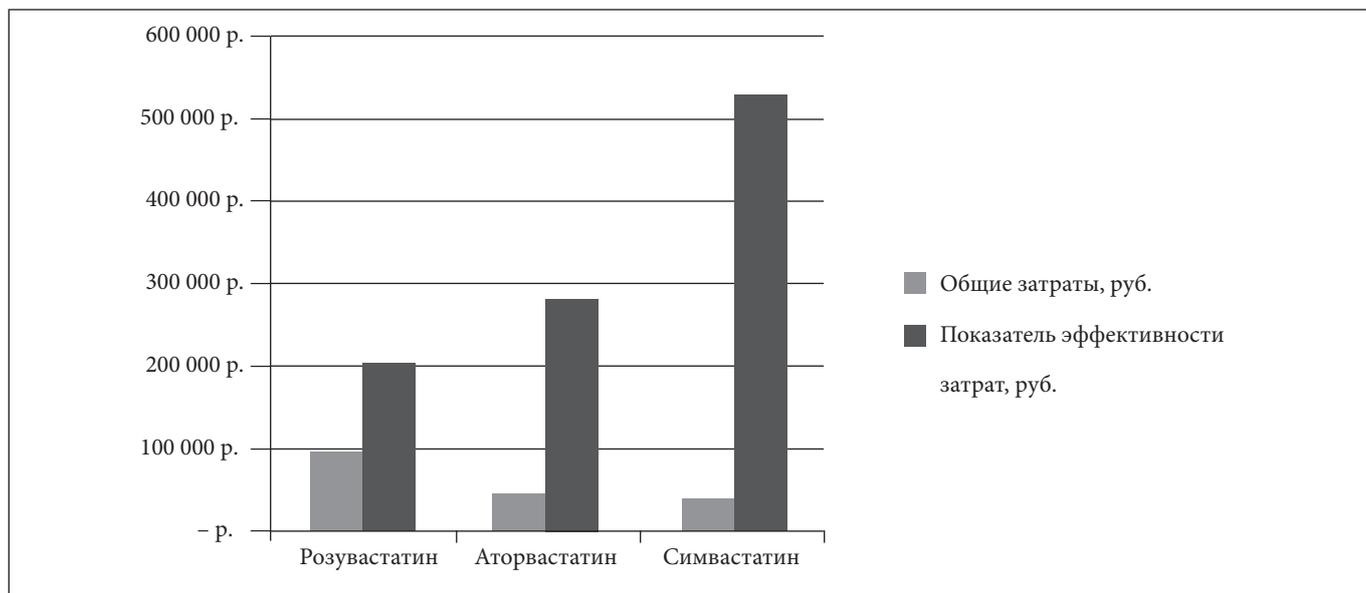


Рис. 10. Сценарий 2: Показатели эффективности затрат и общие затраты (5 лет терапии)

Таблица 25

Сценарий 2: Анализ чувствительности

Показатели	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
«Чистая денежная прибыль», руб.	820 074	584 543	493 085
Коэффициент CER, руб.	230 278	252 445	449 128

Результаты анализа Сценария 2. Общее число прогнозируемых событий на 1000 пациентов было самым низким среди пациентов, получающих розувастатин (табл. 20). Напоминаем, что используемая модель (рис. 1, табл. 1 и 5) предназначена для экономической оценки, а не для точного предсказания сердечно-сосудистых событий. Пациенты могут переходить в более тяжёлые состояния здоровья, но необязательно, наоборот, на менее тяжёлые. Кроме того, методы лечения, которые продлевают жизнь, приводят к тому, что в более позднем возрасте больше пациентов останутся живы, следовательно, появится больше пациентов с риском для дальнейших событий.

Результаты на одного пациента, выраженные в LYG и QALY были лучшими у оригинального розувастатина (табл. 21). Применение розувастатина в течение 5 лет увеличивает продолжительность жизни на 3,47 лет.

Стоимость назначаемых статинов в Сценарии 2 на одного пациента была самой высокой у розувастатина и самой низкой у симвастатина, затраты на лечение ССЗ наоборот — меньше у розувастатина (рис. 8).

Прямые медицинские затраты на лечение на одного пациента были наименьшими у розувастатина, высокими у симвастатина. Общие прямые медицинские затраты были меньше у симвастатина (табл. 21).

В табл. 22 показаны дисконтированные показатели CUR на 1 человека, выраженные в LYG и QALY.

При расчёте «чистой денежной выгоды» при применении статинов мы получили следующие результаты (табл. 23).

Все три статина не превышают «порог готовности платить» (рис. 9).

Используя расчётное количество больных, которые достигнут цели терапии — 2,5 ммоль/л (табл. 7), были рассчитаны показатели эффективности затрат (CER) для Сценария 2. В расчёт мы принимали дозу препаратов 10 мг. Розувастатин (Крестор) является наиболее выгодным методом лечения с точки зрения «затраты-эффективность» (табл. 24, рис. 10).

При анализе чувствительности полученных результатов к изменению средних розничных цен

на статины (табл. 10) мы получили следующие результаты:

- все статины не выходят за рамки «порога готовности платить»;
- розувастатин является наиболее затратно-эффективным методом лечения (табл. 25).

Основные выводы из Сценария 2. Долгосрочное (5 лет терапии) назначение статинов без подбора доз, в начальной дозе 10 мг/сут при вторичной профилактике у больных с высоким риском развития ССЗ приводит к:

- увеличению продолжительности жизни — наибольшее у розувастатина — 3,47 лет, за счёт большей эффективности;
- снижению потребления медицинских ресурсов на лечение — наибольшее у розувастатина, за счёт большей эффективности.

Все три статина не превышают «порог готовности платить» и являются фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактики ССЗ у пациентов с высоким риском в долгосрочной перспективе (5 лет).

Наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является розувастатин (Крестор).

Основные выводы

1. Краткосрочное (1 год) назначение розувастатина (Крестор):

- 1.1. увеличивает продолжительность жизни на 0,93 лет;
- 1.2. снижает потребление медицинских ресурсов на лечение (т.е. госпитализации, амбулаторных визитов и т.п.);

2. Долгосрочное применение розувастатина (Крестор) в течение 5 лет:

2.1. увеличивает продолжительность жизни на 3,47 лет;

2.2. уменьшает прямые медицинские затраты на лечение (т.е. госпитализации, амбулаторных визитов и т.п.);

3. Розувастатин (Крестор) экономически эффективен для системы медицинского страхования.

4. Все три изученных статина не превышают «порог готовности платить» и являются фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактики ССЗ у пациентов с высоким риском в краткосрочной и долгосрочной перспективе (1 и 5 лет).

5. Наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является препарат Крестор.

6. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Ограничения исследования

Данные фармакоэкономические анализы имеют ряд ограничений:

1. не отображают популяцию больных в «реальном мире»;
2. нет титрации препаратов, переключения и отмены терапии.

Конфликт интересов

Фармакоэкономическое исследование профинансировано фармацевтической фирмой AstraZeneca, однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Литература

1. *Burke G. L., Sprafka J. M., Folsom A. R., Hahn L. P., Luepker R. V., Blackburn H.* Trends in serum cholesterol levels from 1980 to 1987. The Minnesota Heart Survey. *N Engl J Med.* 1991;324:941—946.
2. *D'Agostino R. B., Russell M. W., Huse D.M., et al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham Study. *Am Heart J* 2000; 139 (2): 272—81.
3. *Downs J. R., Clearfield M., Weis S., et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615—1622.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7—22.
5. *Hense H. W., Schulte H., Löwel H., Assmann G., Keil U.* Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany — results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24 (10):937—45.
6. IMS Health Russia, 2010
7. *Iribarren C., Reed D. M., Burchfiel C. M., Dwyer J. H.* Serum total cholesterol and mortality: confounding factors and risk modification in Japanese-American men. *JAMA.* 1995;273:1926—1932.
8. *Jones P., Davidson M., Stein E., et al.* Comparison of the efficacy and safety of JOEM. Volume 48, Number 10, October 2006 10—21 rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003; 92:152—160.
9. Lipid Research Clinic Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I: reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251:351—364.
10. Lipid Research Clinic Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 1984;251:365—374.
11. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349—1357.
12. *Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P., et al.* Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation.* 1992;85:37—42.
13. *Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A., et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335: 1001—1009.
14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Lancet.* 1994; 344:1383—1389.
15. *Serruys P. W. J. C., de Feyter P., Macaya C., et al.* Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2002;287:3215—3222.
16. *Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I., et al.* West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. 1995. *Atheroscler Suppl.* 2004;5:91—97.
17. *Stamler J., Wentworth D., Neaton J. D., for the MRFIT Research Group.* Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986;256:2823—2828.
18. *Suhrcke M., McKee M., Rocco L.* Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
19. *Tunstall-Pedoe H., ed,* for the WHO MONICA Project. MONICA monograph and multimedia sourcebook. Geneva: World Health Organization, 2003. www.ktl.fi/monica/public/monograph.html (accessed 19 Feb 2006).
20. *Ward S., Lloyd Jones M., Pandor A., et al.* A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007; 11 (14):1—160, iii-iv.
21. WHO Mortality Database <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/BO3>, Россия, 2006 г.
22. *Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Levy B., Belanger A. M., Silbershatz H., Kannel W. B.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837—1847.
23. *Аксенов В. А., Тиньков А. Н.* Новые практические рекомендации по коррекции гиперхолестеринемии АТР III — научно обоснованный алгоритм снижения коронарного риска//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2002.-№ 2.-С.87—95
24. Демографический ежегодник России. 2009: Стат. сб./Росстат. — М., 2009. — 557 с.
25. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр, Всероссийское общество кардиологов, Москва, 2009 г., 80 стр.
26. Информация о предельных отпускных ценах производителей и предельных розничных ценах на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации (по состоянию на 15 января 2011 г.; регион Москва) <http://www.minzdravsoc.ru/medicine/>
27. *Куликов А. Ю.* Практические аспекты оценки качества жизни. Доклад на V конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 1—2 марта 2011 года, г. Самара
28. *Кухарчук В. В.* Нарушение липидного обмена: подходы к профилактике и терапии//Вестник РАМН.-2003.-№ 1.-С.61—64
29. *Оганов Р. Г.* Первичная профилактика ишемической болезни сердца. М.: Мед.-1990.-160 с.
30. *Оганов Р. Г.* Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы//Тер. архив.-2004.-№ 6.-С.22—24
31. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001—2002
32. Прейскурант клиник ММА им. И. М. Сеченова от 1.04.2010 г. <http://www.mma.ru>
33. Стандарт медицинской помощи больным инсультом (амбулаторно-поликлиническая помощь) от 22 ноября 2004 г. № 236

34. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда (амбулаторно-поликлиническая помощь) от 22 ноября 2004 г. № 230
35. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи) (стационарная помощь) от 1 августа 2007 г. № 513
36. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом, не уточненным как кровоизлияние или инфаркт (скорая медицинская помощь) от 5 сентября 2006 г. № 643
37. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (скорая медицинская помощь) от 2 августа 2006 г. № 582
38. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (стационарная помощь) от 6 сентября 2005 г. № 548
39. Стандарт медицинской помощи больным со стабильной стенокардией (стационарная помощь) от 6 сентября 2005 г. № 551
40. Стандарт медицинской помощи больным со стенокардией (грудной жабой) (скорая медицинская помощь) от 25 сентября 2006 г. № 671
41. Стандарт медицинской помощи больным стенокардией (амбулаторно-поликлиническая помощь) от 22 ноября 2004 г. № 229
42. Чазов Е. И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции//Тер.архив.-1998.-№ 9.-С.9—16
43. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
44. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ»./Фармакоэкономика, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7—12