

Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя “снижение смертности населения от болезней системы кровообращения”

Журавлева М. В.^{1,2}, Терещенко С. Н.^{3,4}, Жиров И. В.^{3,4}, Виллевалде С. В.⁵, Марин Т. В.², Гагарина Ю. В.²

Цель. Оценить влияние применения ингибитора натрийглюкозного транспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНФВ) на целевой показатель (ЦП) государственной программы (ГП) “Развитие здравоохранения” и федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — снижение смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК).

Материал и методы. В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые российские пациенты с диагнозом ХСНФВ (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и функциональным классом (ФК) II-IV (NYHA). Характеристики пациентов в исследовании соответствовали таковым в Российском госпитальном регистре ХСН (RUS-HFR). В исследовании сделано предположение о расширении практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на 10% популяции пациентов ежегодно в 2022-2024гг. Моделирование кривой смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний выполнялось на основании экстраполяции результатов исследования DAPA-HF. Рассчитывалось количество смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии. Далее рассчитывался вклад предотвращенных смертей при применении дапаглифлозина в достижение федерального и региональных ЦП “снижение смертности населения от БСК” на горизонте в 1, 2 и 3 года.

Результаты. Применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов с ХСНФВ с ФК NYHA II-IV при условии расширения практики применения дапаглифлозина на 10% популяции пациентов ежегодно позволит предотвратить дополнительно: 1729 случаев смерти от БСК в первый год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в РФ в 2022г на 11,8%, 3769 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в РФ в 2023г на 17,2%, 5465 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 18,7%.

Заключение. Применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов с ХСНФВ с ФК NYHA II-IV обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 18,7%.

Ключевые слова: дапаглифлозин, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, целевые показатели, смертность от болезней системы кровообращения, федеральный проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, государственная программа “Развитие здравоохранения”.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

¹ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ⁵ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлева М. В. * — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Жиров И. В. — д.м.н., профессор, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4066-2661, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Марин Т. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-8974-4457, Гагарина Ю. В. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doc@pharmset.ru

БСК — болезни системы кровообращения, ГП — государственная программа, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛО — лекарственное обеспечение, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЦП — целевой показатель, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 29.11.2021

Рецензия получена 06.12.2021

Принята к публикации 15.12.2021



Для цитирования: Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Виллевалде С. В., Марин Т. В., Гагарина Ю. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя “снижение смертности населения от болезней системы кровообращения”. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4800. doi:10.15829/1560-4071-2021-4800

Effect of dapagliflozin therapy on achieving cardiovascular mortality target indicators in patients with heart failure

Zhuravleva M. V.^{1,2}, Tereshchenko S. N.^{3,4}, Zhiron I. V.^{3,4}, Villevalde S. V.⁵, Marin T. V.², Gagarina Yu. V.²

Aim. To assess the effect of therapy with sodium glucose co-transporter type 2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HrEF) on the state cardiovascular mortality target indicators.

Material and methods. All adult Russian patients with NYHA class II-IV HFrEF (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$) were considered as the target population. The characteristics of patients in the study corresponded to those in the Russian Hospital HF Registry (RUS-HFR). The study suggests that the use of dapagliflozin

in addition to standard therapy will be expanded by 10% of the patient population annually in 2022-24. Cardiovascular mortality modeling was performed based on the extrapolation of DAPA-HF study result. The number of deaths that can be prevented was calculated when using dapagliflozin in addition to standard therapy. Further, the contribution of prevented deaths with dapagliflozin therapy to the achievement of federal and regional cardiovascular mortality target indicators (1, 2 and 3 years) was calculated.

Results. The use of dapagliflozin in addition to standard therapy for patients with NYHA class II-IV CHrEF with the expansion of dapagliflozin therapy by 10% of the patient population annually will additionally prevent 1729 cardiovascular death in the first year. This will ensure the implementation of cardiovascular mortality target indicators in Russia in 2022 by 11,8%. In the second year, 3769 cardiovascular deaths will be prevented, which will ensure the implementation of target indicators in 2023 by 17,2%. In the third year, 5465 cardiovascular deaths prevented, which will ensure the implementation of implementation of target indicators in 2024 by 18,7%.

Conclusion. The use of dapagliflozin in addition to standard therapy for patients with NYHA class II-IV CHrEF will ensure the implementation of implementation of target indicators in 2024 by 18,7%.

Keywords: dapagliflozin, heart failure with reduced ejection fraction, target indicators, mortality from circulatory system diseases, state program "Development of healthcare", federal project "Fight against cardiovascular diseases".

Relationships and Activities. This study was supported by AstraZeneca.

¹Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ⁵Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zhuravleva M. V.* ORCID: 0000-0002-9198-8661, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Zhiron I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Marin T. V. ORCID: 0000-0002-8974-4457, Gagarina Yu. V. ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Corresponding author: doc@pharmset.ru

Received: 29.11.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 15.12.2021

For citation: Zhuravleva M. V., Tereshchenko S. N., Zhiron I. V., Villevalde S. V., Marin T. V., Gagarina Yu. V. Effect of dapagliflozin therapy on achieving cardiovascular mortality target indicators in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4800. doi:10.15829/1560-4071-2021-4800

В Российской Федерации (РФ) болезни системы кровообращения (БСК) являются основной причиной смертности и в 2020г составили 43,9% [1] всех причин смерти, а показатель смертности от БСК — 640,8 случая на 100 тыс. населения [2]. Снижение смертности от БСК является одним из основных приоритетов системы здравоохранения РФ. В частности, одна из целей государственной программы (ГП) РФ "Развитие здравоохранения" и основная цель федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ССЗ), установленная в 2017г — снижение смертности от БСК от базового значения 587,6 случаев на 100 тыс. населения в 2017г до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г [3]. К сожалению, вследствие ряда причин, в т.ч. из-за эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), существенно ограничившей доступ населения к медицинской помощи, особенно на начальном этапе, на момент 2021г стало ясно, что цель по последовательному снижению смертности от БСК не выполняется. Более того, в 2020г смертность от БСК выросла на 11,8% по сравнению с 2019г — от 573,2 до 640,8 случаев на 100 тыс. населения [2], поэтому в 2021г целевые показатели по снижению были пересмотрены в сторону смягчения до 555 случаев на 100 тыс. населения в 2024г [3].

Важно отметить, что общая негативная ситуация со смертностью от БСК является в т.ч. следствием ограниченных до недавнего времени правовых и бюджетных возможностей финансирования лекарственного обеспечения (ЛО) пациентов с ССЗ на амбулаторном этапе лечения, за исключением ЛО пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в течение 6 мес. после события [4].

Несмотря на эпидемию, вызванную COVID-19, в регионах активно развиваются программы оказания помощи пациентам высокого сердечно-сосудистого риска, а именно — липидные центры, кабинеты

антикоагулянтной терапии, кабинеты резистентной артериальной гипертензии, кабинеты и отделения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако льготное ЛО пациентов с ХСН, которая вносит существенный вклад в структуру смертности от ССЗ, остается недостаточным.

Снижение смертности населения от БСК на 13,2% за 4 года (с 640,8 в 2020г до 555 случаев на 100 тыс. населения к 2024г) невозможно без обеспечения максимального количества пациентов современными эффективными лекарственными препаратами. С этой целью, начиная с 2020г, бюджетам субъектов РФ выделяются субсидии в размере 10,15 млрд рублей в год на обеспечение профилактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, а также лиц, которым были выполнены кардиологические интервенционные вмешательства [5]. Кроме того, с 2022г данные группы пациентов смогут получать льготные препараты в течение двух лет, а не одного, как было в начале действия программы [6]. Данная инициатива, направленная на решение проблемы недостаточного ЛО пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, несомненно, положительно сказывается на достижении целевого показателя (ЦП) "снижение смертности населения от БСК" ГП "Развитие здравоохранения".

Вклад острых форм ишемической болезни сердца и ИМ в стандартизованный показатель смертности от БСК у мужчин и женщин старше 50 лет в РФ за период с 1999 по 2013гг составил относительно небольшую долю 10,3% и 7%, соответственно. Большая часть случаев смертей от ССЗ является следствием развития хронических ССЗ, в первую очередь ХСН (38,9% в структуре смертности от ССЗ) [7]. Поэтому в целях снижения смертности от ССЗ необходимо разрабатывать и внедрять дополнительные меры по борьбе с хроническими ССЗ.

Для достижения ЦП ГП “Развитие здравоохранения” по снижению смертности населения от БСК до 555 случаев на 100 тыс. населения к 2024г, по мнению ведущих профильных специалистов, необходимо смещение фокуса с экстренной помощи и дорогостоящих высокотехнологичных вмешательств на модель долгосрочного управления сердечно-сосудистыми рисками в группах наиболее распространенных заболеваний с наиболее высоким риском неблагоприятных событий [8]. В данных подгруппах можно добиться снижения смертности в короткие сроки (концепция достижения “быстрых побед”). Одной из таких целевых групп для вмешательств по снижению смертности от БСК является популяция пациентов с ХСН.

ХСН, будучи финальным этапом развития практически всех ССЗ, лидирует по распространенности, затратам и смертности [9]. Основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия — 95,5% и ишемическая болезнь сердца — 69,7% или их комбинация [9]. За последние 10 лет “конкурирующими” причинами формирования ХСН стали перенесенный ИМ (по различным источникам от 15,3% [10] до 19,7% [9]) и наличие сахарного диабета (от 15,9% [10] до 22,7% [9]). Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7-10%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [10]. Доля пациентов с ХСН со сниженной (<40%) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНнФВ) колеблется от 24 до 50% [9]. На этих пациентов приходится до 60% госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [11]. Более того, ХСН является одним из самых распространенных сопутствующих заболеваний при COVID-19, который значительно ухудшает ее течение. Установлено, что частота сердечной недостаточности (СН) у пациентов с COVID-19 достигает 23%, причем если у выживших она составляет 12%, у умерших увеличивается до 57% [12].

ХСН является причиной существенного социально-экономического бремени для государства, которое оценивается в размере >80 млрд руб. в год, согласно анализу отечественных исследователей, опубликованному в 2021г. При этом на пациентов с ХСНнФВ медицинские затраты на 56% выше, чем на пациентов с ХСН с сохраненной ФВ [13].

Для выполнения ЦП “снижение смертности населения от БСК” важен доступ пациентов к лекарственным препаратам, влияющим на прогноз течения заболевания и прогноз жизни. Согласно клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим Советом Минздрава России в 2020г, базисная терапия симптомной (II-IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА)) ХСНнФВ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

или антагонисты рецепторов ангиотензина II или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые рекомендуются для снижения госпитализации из-за СН и смертности. При их недостаточном эффекте (сохранении симптомов) рекомендуется добавить ингибитор натрийглюкозного транспортера 2 типа дапаглифлозин [14]. В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов препараты класса ингибиторов натрийглюкозного транспортера 2 типа дапаглифлозин и эмпаглифлозин стали обязательным компонентом терапии для всех пациентов с СН со сниженной ФВ. Цель их назначения — снижение риска смерти и госпитализаций по причине СН, класс рекомендаций I, уровень доказательности A [15].

Изменение подходов к терапии и включение препарата дапаглифлозин в рекомендации стало возможным благодаря результатам рандомизированного клинического исследования DAPA-HF [16]. Исследование доказало, что применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии ХСНнФВ снижает относительный риск первичной комбинированной конечной точки — ухудшение течения СН (госпитализация или экстренное обращение за помощью по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть — на 26% (отношение рисков (ОР) 0,74, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,85, $p < 0,0001$), а также значительно снижает риск каждого из ее компонентов: частоты госпитализаций или экстренных обращений за помощью по поводу СН — на 30% (ОР 0,70, 95% ДИ 0,59-0,83), сердечно-сосудистой смерти — на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,69-0,98) по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо и стандартную терапию ХСНнФВ [16]. Кроме того, терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением риска смерти от любой причины на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71-0,97).

Таким образом, учитывая высокую распространенность ХСН и смертность, представляется важным оценить влияние применения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ на ЦП “Снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения”.

Впервые оценка влияния дапаглифлозина на общероссийский и региональные ЦП “снижение смертности населения от БСК” была проведена нами в 2020г [17]. В частности, было показано, что применение дапаглифлозина обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в РФ в 2021г на 5,9%, что является очень значимым эффектом. В связи с пересмотром ЦП по снижению смертности населения от БСК, представляется важным заново оценить потенциальное влияние дапаглифлозина на ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения”.

Материал и методы

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов

В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые российские пациенты с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ (ФВ $\leq 40\%$) II-IV ФК NYHA, которым терапия лекарственным препара-

том дапаглифлозин в комбинации со стандартной терапией может принести дополнительную пользу. На основании данных о численности населения на 1 января 2021г [1] и распространенности ХСН, составляющей согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН 7% [10], была рассчитана популяция пациентов с ХСН в РФ 10,23 млн. Доля пациентов с ХСНнФВ, согласно клиническим рекомендациям [9], составляет от 24 до 50%. В исследовании использовалась консервативная оценка — 24%, что соответствует 2,46 млн пациентов с ХСНнФВ. Распределение пациентов по ФК согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН [10] представлено в таблице 1.

Таким образом, популяция российских пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК составляет 1,90 млн человек. Из целевой популяции согласно исследованию [18] были исключены 2% пациентов с сахарным диабетом

Таблица 1

Частотное распределение по ФК ХСН [9]

ФК ХСН	Распространённость
I ФК	22,70%
II ФК	47,40%
III ФК	25,10%
IV ФК	4,70%

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Расчет целевой популяции пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ с II-IV ФК NYHA

Показатель	Значение	Источник
Население Российской Федерации, млн чел.	146,2	[1]
Доля пациентов с ХСН	7,0%	[10]
Количество пациентов с ХСН, млн чел.	10,2	
Доля пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$	24,0%	[9]
Количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$, млн чел.	2,5	
Доля пациентов с ХСН ФК II-IV NYHA	77,2%	[10]
Количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA, млн чел.	1,9	
Доля пациентов с СД 1 типа (исключены из расчета)	2,0%	[18]
Доля пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (исключены из расчета)	12,0%	[18]
Численность целевой популяции пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA, млн чел.	1,6	

Сокращения: СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Таблица 3

Расчет популяции пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ с II-IV ФК NYHA, получающих терапию дапаглифлозином

	Доля популяции пациентов, получающей дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии	Количество пациентов, получающих дапаглифлозин, тыс. чел.
Первый год	10%	163,0
Второй год	20%	326,1
Третий год	30%	489,1

Таблица 4

Результаты моделирования вероятностей исходов терапии 1 тыс. пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA согласно результатам исследования DAPA-HF [16]*

Исход	Дапаглифлозин + стандартная терапия			Стандартная терапия		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
Временной горизонт						
Сердечно-сосудистая смерть, случаев	51,567	119,729	188,721	62,173	142,845	222,238
Смерть от любой причины, случаев	64,217	151,360	240,559	76,679	178,977	280,911
Госпитализация по причине сердечной недостаточности, случаев	70,534	150,982	233,490	96,447	203,572	309,407

Примечание: * — расчетные значения, оцененные в % к 360, 720 и 1080 дню по методу Каплана-Мейера, соответственно.

Таблица 5

Оценка влияния применения препарата дапаглифлозин у пациентов с ХСНнФВ ≤40% с II-IV ФК NYHA на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022-2024гг в РФ

	2021	2022	2023	2024
Целевой показатель “снижение смертности населения от БСК” (на 100 тыс. населения)	600	590	575	555
Целевой показатель “снижение смертности населения от БСК” (абсолютное значение)	877 026	862 409	840 483	811 249
Количество смертей, которое необходимо предотвратить для достижения ЦП		14617	21926	29234
Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии		1729	3769	5465
% достижения целевого показателя при применении дапаглифлозина		11,8%	17,2%	18,7%

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЦП — целевой показатель.

первого типа и 12% пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м². Таким образом, популяция пациентов, которым показана терапия дапаглифлозином составляет 1,63 млн человек. Расчет целевой популяции представлен в таблице 2.

Аналогичным образом, на основании данных о численности населения отдельных субъектов РФ на 1 января 2021г [1], проводился расчет региональных популяций пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК, которым показана терапия дапаглифлозином. В рамках данного исследования рассматривается применение лекарственного препарата дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (доза 10 мг 1 раз/сут.) [19]. В исследовании сделано предположение о расширении практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на 10% популяции пациентов ежегодно. Расчет количества пациентов, получающих терапию дапаглифлозином в дополнение к стандартной терапии, представлен в таблице 3.

Методика расчета достижения ЦП “снижение смертности населения от БСК” при применении различных видов терапии

Основываясь на данных о численности постоянного населения в регионах РФ на 1 января 2021г [1] и соответствующих региональных ЦП “снижение смертности населения от БСК” на 2021-2024гг, рассчитывались абсолютные значения региональных ЦП по снижению смертности от БСК в течение 2022-2024гг. Допускалось, что реализация мероприятий, заложенных в программу, приводит к достижению ежегодных установленных ЦП.

Далее рассчитывалось количество смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии. Для этого использовались данные клинического исследования DAPA-HF, свидетельствующие о том, что дапаглифлозин значительно снижает частоту таких событий, как ухудшение течения СН и смерть от ССЗ, в сравнении с плацебо у пациентов с ХСНнФВ, независимо от базовой терапии [16]. Для целей настоящего исследования было выполнено моделирование кривой смертности по причине ССЗ на основании экстраполяции результатов исследования DAPA-HF на популяцию

пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК с использованием метода Каплана-Мейера. При этом была проведена локализация модели на основании характеристик пациентов согласно Российскому госпитальному регистру ХСН (RUS-HFR) [20]. Результаты моделирования вероятностей исходов терапии на когорту в 1 тыс. пациентов приведены в таблице 4.

Количество смертей, которые возможно дополнительно предотвратить в каждом отдельном регионе при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии, рассчитывалось по следующей формуле:

$D = \sum_{j=1}^N P_{reg} * In * (HSt_j - HDapa_j) / 1000$,
 где D — количество дополнительно предотвращенных смертей, N — рассматриваемый временной горизонт в годах (1-3 года), P_{reg} — все взрослые пациенты в регионе, с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ с II-IV ФК NYHA, In=10% — ежегодный процент увеличения практики применения лекарственного препарата, HSt_j — вероятность наступления смерти от ССЗ при стандартной терапии в J-й год согласно данным из таблицы 4, HDapa_j — вероятность наступления смерти от ССЗ при терапии дапаглифлозином в дополнение к стандартной терапии в J-й год согласно данным из таблицы 4.

Влияние применения дапаглифлозина на достижение регионального ЦП “снижение смертности населения от БСК” рассчитывалось как доля смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии, по отношению к общему количеству смертей от БСК в регионе, которые необходимо предотвратить для выполнения регионального ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения”.

Результаты

Результаты оценки влияния применения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК в дополнение к стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией на выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в 2022-2024гг на всей территории РФ и отдельно в регионах приведены в таблицах 5-6.

В рамках данного исследования, для ряда регионов было продемонстрировано достижение ЦП

“снижение смертности населения от БСК”, превышающее 100%. Это означает, что применение терапии дапаглифлозином в течение года позволит пред-

отвратить больше смертей по причине ХСН, чем требуется, согласно ГП “Развитие здравоохранения” на 2022-2024гг для полного достижения ЦП “сниже-

Таблица 6

Оценка влияния применения препарата дапаглифлозин у пациентов с ХСНФВ ≤40% с ФК II-IV NYHA на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022-2024гг в регионах РФ

Регион	2022		2023		2024	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина
РФ в целом	1729	11,8%	3769	17,2%	5465	18,7%
Алтайский край	27	5,9%	59	12,8%	86	26,2%
Амурская область	10	64,0%	20	85,3%	29	74,2%
Архангельская область	14	4,2%	29	11,0%	42	14,3%
Астраханская область	12	4,8%	25	8,4%	37	9,0%
Белгородская область	18	4,2%	40	3,3%	58	20,9%
Брянская область	14	6,0%	31	13,4%	45	19,4%
Владимирская область	16	4,9%	34	10,3%	50	15,1%
Волгоградская область	29	6,4%	64	14,0%	93	27,0%
Вологодская область	13	4,7%	30	11,0%	43	21,0%
Воронежская область	27	5,9%	60	13,0%	86	2,7%
Еврейская АО	2	1,7%	4	3,3%	6	5,0%
Забайкальский край	13	11,3%	27	22,3%	40	24,5%
Ивановская область	12	7,2%	26	14,6%	37	37,5%
Иркутская область	28	4,7%	61	10,3%	89	7,5%
Кабардино-Балкарская Республика	11	50,6%	22	105,5%	33	151,9%
Калининградская область	12	5,9%	26	7,3%	38	24,1%
Калужская область	12	5,1%	26	11,1%	38	21,6%
Камчатский край	4	7,7%	8	15,4%	12	30,8%
Карачаево-Черкесская Республика	6	128,9%	12	257,9%	18	386,8%
Кемеровская область	31	6,4%	68	14,5%	98	21,8%
Кировская область	15	6,2%	33	13,5%	46	18,9%
Костромская область	7	4,8%	17	11,7%	23	20,9%
Краснодарский край	68	8,9%	146	19,0%	212	27,6%
Красноярский край	34	29,8%	74	51,8%	106	0,8%
Курганская область	9	5,5%	21	12,8%	30	130,9%
Курская область	13	2,4%	28	10,2%	41	15,0%
Ленинградская область	23	7,8%	49	8,1%	71	11,7%
Липецкая область	14	6,1%	29	12,7%	42	24,3%
Магаданская область	2	20,8%	4	28,8%	5	0,8%
Москва*	150	5,9%	326	12,9%	473	25,1%
Московская область	91	8,9%	199	19,6%	288	28,3%
Мурманская область	8	6,6%	19	15,7%	27	22,3%
Ненецкий АО	1	23,0%	2	46,0%	2	46,4%
Нижегородская область	38	7,5%	82	16,1%	119	23,6%
Новгородская область	7	3,6%	15	8,0%	22	12,3%
Новосибирская область	33	6,7%	71	14,4%	104	21,1%
Омская область	23	4,0%	49	17,2%	71	24,9%
Оренбургская область	23	5,9%	50	12,9%	73	18,8%
Орловская область	9	3,1%	19	8,7%	27	7,5%
Пензенская область	15	6,8%	33	14,9%	48	28,8%
Пермский край	30	6,3%	66	13,8%	97	20,2%

Таблица 6. Продолжение

Регион	2022		2023		2024	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина
Приморский край*	22	2,9%	49	5,9%	70	33,6%
Псковская область	8	25,8%	16	258,0%	23	370,8%
Республика Адыгея	6	2,9%	12	5,9%	17	8,3%
Республика Алтай	3	11,0%	6	22,1%	8	39,4%
Республика Башкортостан	48	8,4%	103	18,1%	150	26,3%
Республика Бурятия	12	2,7%	26	5,6%	37	8,1%
Республика Дагестан	37	20,7%	81	45,4%	117	65,5%
Республика Ингушетия	6	29,8%	14	71,5%	19	97,0%
Республика Калмыкия	3	9,7%	7	22,7%	10	43,1%
Республика Карелия	7	5,8%	16	13,3%	22	18,3%
Республика Коми	10	8,2%	21	16,7%	30	13,7%
Республика Крым	22	3,6%	49	8,0%	71	11,2%
Республика Марий Эл	8	5,8%	17	12,3%	25	18,2%
Республика Мордовия	10	64,2%	20	285,3%	30	427,9%
Республика Тыва	4	23,3%	8	48,4%	12	72,6%
Республика Саха/Якутия	12	8,4%	25	23,1%	37	34,3%
Республика Северная Осетия — Алания	9	6,5%	18	13,0%	26	41,7%
Республика Татарстан	47	8,1%	100	17,1%	146	25,3%
Республика Хакасия	6	29,7%	13	90,5%	20	117,5%
Ростовская область	49	6,3%	108	13,5%	156	16,1%
Рязанская область	13	5,6%	28	12,0%	41	23,6%
Самарская область	37	8,0%	81	17,6%	118	25,6%
Санкт-Петербург	64	2,7%	138	8,4%	201	9,7%
Саратовская область	29	6,3%	62	13,7%	89	20,3%
Сахалинская область	6	56,2%	13	121,7%	18	218,0%
Свердловская область*	51	5,5%	111	12,0%	160	22,9%
Севастополь	6	2,9%	13	10,2%	19	0,8%
Смоленская область*	11	6,6%	23	13,8%	35	31,4%
Ставропольский край	33	4,2%	72	9,1%	105	17,9%
Тамбовская область	11	6,7%	26	15,8%	37	22,4%
Тверская область	15	6,0%	32	6,4%	46	7,4%
Томская область	13	10,1%	28	16,7%	40	12,4%
Тульская область	17	6,1%	37	13,4%	54	19,5%
Тюменская область	44	4,5%	97	9,5%	141	26,1%
Удмуртская Республика	18	8,4%	38	17,8%	56	26,2%
Ульяновская область	14	4,5%	32	10,8%	45	71,0%
Хабаровский край	16	4,2%	34	8,9%	49	17,2%
Ханты-Мансийский АО — Югра АО	20	18,0%	43	38,6%	63	56,6%
Челябинская область	40	6,0%	89	13,4%	129	19,3%
Чеченская Республика**	17	-	38	-	56	-
Чувашская Республика	14	9,3%	31	28,2%	45	31,6%
Чукотский АО	1	224,3%	1	1009,6%	2	4038,2%
Ямало-Ненецкий АО	6	36,6%	14	128,0%	20	121,9%
Ярославская область	15	6,0%	32	17,2%	46	18,5%

Примечание: * — региональный ЦП “снижение смертности населения от БСК” не был обновлен в официальных региональных нормативно-правовых актах после изменения одноименных общероссийских ЦП; ** — в Чеченской республике ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022-2024гг остается без динамики, оценку влияния провести не представляется возможным.

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЦП — целевой показатель.

ние смертности населения от БСК” в конкретном регионе.

В работе был также проведен анализ одномоментного расширения практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии у всей популяции пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК. Результаты моделирования демонстрируют возможность предотвращения дополнительно 17292 случаев смерти от БСК в первый год, 37688 случаев смерти во второй год, 54645 случаев смерти от БСК в третий год терапии, что обеспечит полное выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в РФ в 2022–2024гг (выполнение ЦП в каждый год превысит 100%).

Обсуждение

Проведенная в настоящей работе оценка влияния дапаглифлозина на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” продемонстрировала, что применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК при условии расширения практики применения дапаглифлозина на 10% популяции пациентов ежегодно позволит:

- предотвратить дополнительно 1729 случаев смерти от БСК в первый год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2022г на 11,8%;
- предотвратить дополнительно 3769 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2023г на 17,2%;
- предотвратить дополнительно 5465 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 18,7%.

Настоящий анализ продемонстрировал существенные различия в эффекте применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в разных регионах, что объясняется различиями в эпидемиологической ситуации, базовых и плановых значениях показателей, определенных для каждого региона.

Одномоментное расширение практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии у всей популяции пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК позволит:

- предотвратить дополнительно 17292 случая смерти от БСК в первый год, что обеспечит полное выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2022г на 118,3%;
- предотвратить дополнительно 37688 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2023г на 171,9%;
- предотвратить дополнительно 54645 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполне-

ние ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 186,9%.

Предложенный в настоящей работе подход базируется на сравнительной оценке влияния клинической эффективности лекарственных альтернатив на показатель смертности от БСК и представляется рациональным для выбора схемы терапии, которая может внести наиболее значимый вклад в достижение одной из основных целей ГП “Развитие здравоохранения” — снижение смертности населения от БСК.

Следует отметить, что предложенная методика обладает некоторыми ограничениями. В данной работе использован метод моделирования, что не позволяет учесть все влияющие факторы, которые могут изменить эффект, однако при этом полученные результаты представляются значимыми. Во-вторых, в основе модели клинических исходов использованы результаты рандомизированного клинического исследования, которые могут отличаться от результатов применения в реальной клинической практике, несмотря на то, что для параметризации модели были использованы обобщенные данные о российской популяции пациентов с ХСН. Модель может быть улучшена в случае накопления достаточного количества наблюдений применения данного медицинского вмешательства в российской клинической практике. Также допускалось, что реализация мероприятий, заложенных в программу, приводит к достижению ежегодных установленных ЦП.

Полученные в настоящей работе результаты оценки влияния дапаглифлозина на ЦП “снижение смертности населения от БСК” ожидаемо являются более значимыми, чем таковые в аналогичной работе по оценке влияния дапаглифлозина на ЦП “снижение смертности населения от БСК” в течение 2021–2023гг, из-за изменения ЦП, произошедшего в 2021г, а именно уменьшения разницы между установленными показателями для каждого года реализации ГП “Развитие здравоохранения” [3].

Настоящее исследование на примере ХСН демонстрирует тот факт, что в силу многочисленности пациентов с хроническими ССЗ возможно получить быстрое и значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и, как следствие, быстрее достичь ЦП ГП “Развитие здравоохранения” за счет обеспечения таких пациентов лекарственными препаратами, модифицирующими прогноз течения заболевания и снижающими риск сердечно-сосудистой смерти.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали значительный потенциал применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии ХСН с целью снижения риска смерти или ухудшения течения заболевания у пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК для выполнения ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения”. Таким образом, применение дапаглифлозина у па-

циентов с ХСНФВ будет не только способствовать достижению одной из целей ГП “Развитие здравоохранения”, но и имеет четкие обоснованные доказательства эффективных расходов на здравоохранение, обеспечить которые потребовал Президент РФ В. В. Путин в Перечне поручений по итогам обращения к гражданам РФ 23 июня 2020г [21].

Таким образом, дапагилфозин может быть рекомендован для широкого применения, в т.ч. в рамках региональных программ льготного ЛО пациентов с ХСН, для скорейшего и полного достижения целей ГП “Развитие

здравоохранения”. Стратегия льготного ЛО препаратами с доказанной эффективностью у пациентов, характеризующихся высоким риском неблагоприятных событий, представляется стратегически эффективной и экономически оправданной при условии ее подкрепления программами увеличения приверженности пациентов, преодоления врачебной инертности и обеспечения преемственности кардиологической помощи [22].

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

Литература/References

1. Federal state statistics service. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.
2. Mortality from diseases of the circulatory system (per 100 thousand population). Unified interdepartmental information and statistical system. (In Russ.) Смертность от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения). Единая межведомственная информационно-статистическая система. <https://fedstat.ru/indicator/55382>.
3. Resolution of the Government of the Russian Federation of 26.12.2017 N 1640 (ed. of 24.07.2021) “On approval of the state program of the Russian Federation “Development of healthcare”. (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 (ред. от 24.07.2021) “Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие здравоохранения”.
4. Decree of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 N 890 “On state support for the development of the medical industry and improving the provision of medicines and medical devices to the population and healthcare institutions” (with amendments and additions). (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 “О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения” (с изменениями и дополнениями). <http://base.garant.ru/101268/#ixzz6MEF1Tj6V>.
5. Resolution of the Government of the Russian Federation of 11.12.2020 No. 2081 “On Amendments to the State Program of the Russian Federation “Development of healthcare” and the Recognition of Certain Acts of the Government of the Russian Federation as Invalid”. (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 “О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения” и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации”. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012150049?rangeSize=1>.
6. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1254 of July 24, 2021 “On Amendments to Appendix No. 10 to the State Program of the Russian Federation “Development of Healthcare”. (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 24 июля 2021 года №1254 “О внесении изменений в приложение № 10 к государственной программе Российской Федерации “Развитие здравоохранения”. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202108020037>.
7. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
8. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
9. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
10. Fomin IV. Chronic heart failure in russian federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
11. Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):19-30. (In Russ.) Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(4S):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
12. Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4487. (In Russ.) Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4487. doi:10.15829/1560-4071-2021-4487.
13. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelevskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
14. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
16. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa191303.
17. Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Effect of dapagliflozin in patients with heart failure on reducing cardiovascular mortality. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4142. (In Russ.) Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жилов И.В. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапагилфозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — снижение смертности от болезней системы кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4142. doi:10.15829/1560-4071-2020-4142.
18. Bassi NS, Ziaeian B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of Optimal Implementation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy With Outcome for Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):948-51. doi:10.1001/jamacardio.2020.0898.
19. Instructions for the medical use of the drug dapagliflozin. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дапагилфозин. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fb3abda5-69f1-4b85-8c92-7ca08263b61c&#t=.
20. Sitnikova MY, Yurchenko AV, Lyasnikova EA, et al. Experience of creation and the first results of the russian hospital register of chronic heart failure (RUS-HFR) in three subjects of the Russian Federation. *Translational Medicine*. 2014;(1):73-81. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А. и др. Опыт создания и первые результаты работы российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трёх субъектах российской федерации. *Трансляционная медицина*. 2014;(1):73-81. doi:10.18705/2311-4495-2014-0-1-73-81.
21. List of instructions based on the results of the appeal to citizens of the Russian Federation on June 23, 2020. (PR-1081 item 1 I) from 08.07.2020. (In Russ.) Перечень поручений по итогам обращения к гражданам Российской Федерации 23 июня 2020 года. (Пр-1081 п.1 л) от 08.07.2020 г. <http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/63625>.
22. Solov'eva AE, Yakovlev AN, Villevalde SV, et al. Prescription drug coverage in high cardiovascular risk patients as an important part of the national goals achievement. *Vestnik Roszdraznadzora*. 2019;4:20-7. (In Russ.) Соловьева А.Е., Яковлев А.Н., Виллевалде С.В. и др. Льготное лекарственное обеспечение пациентов высокого сердечно-сосудистого риска как важный компонент достижения национальных целей. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;4:20-7. doi:10.35576/article_5d651dbc20114018252870.