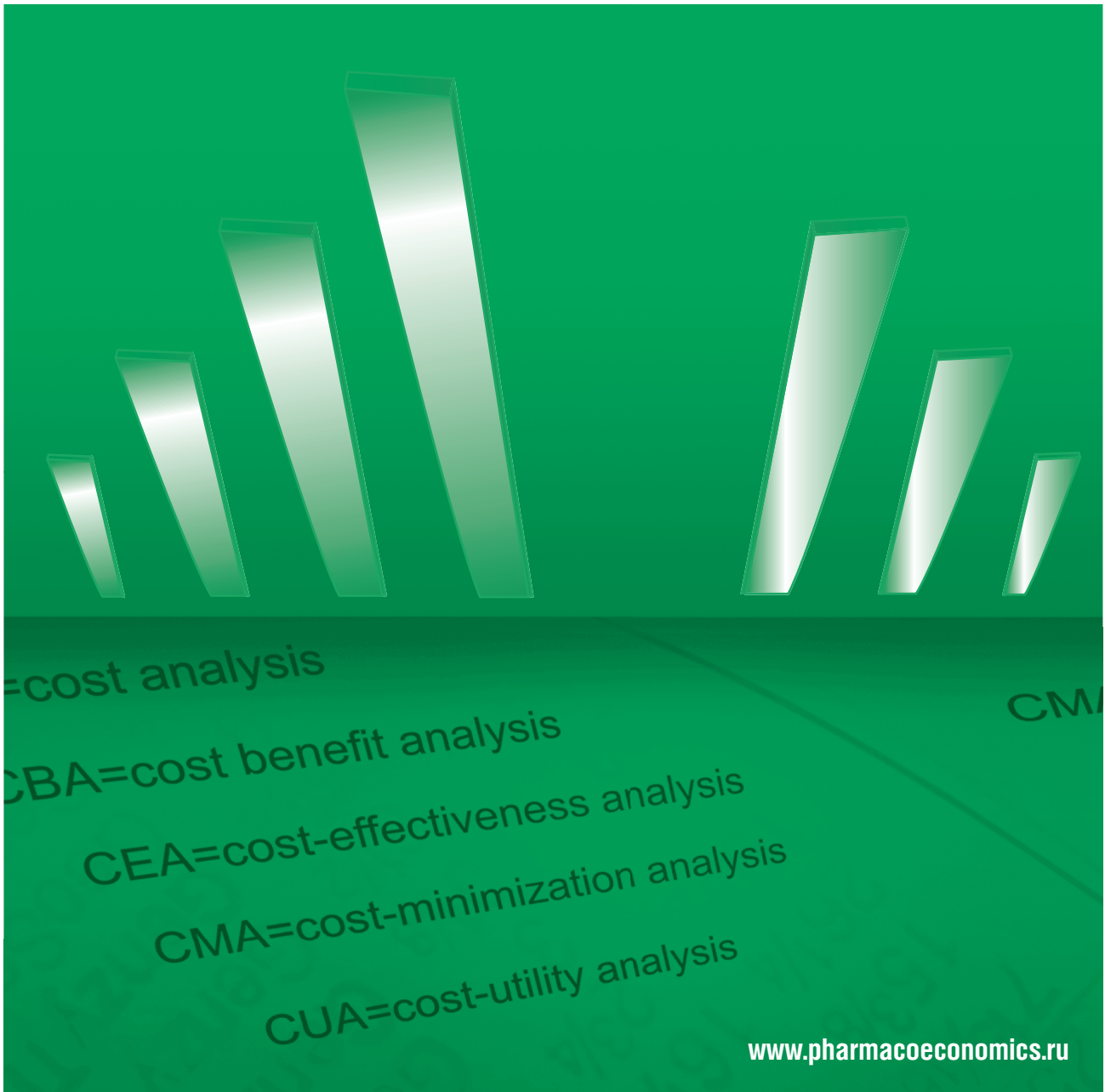


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKO EKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 1

№1

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.173>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Оценка клинико-экономической целесообразности применения лекарственных препаратов эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб и инклизирин в рамках программы льготного лекарственного обеспечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

Бессонова Т.О.^{1,2}, Мухортова П.А.¹, Терян Р.А.¹,
Багдасаров А.Д.^{1,3}, Мусина Н.З.^{3,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хохловский пер., д. 10/5, Москва 109028, Россия)

² Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Стасова, д. 8А, Пенза 440060, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург 197022, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Добролюбова, д. 11, Москва 127254, Россия)

Для контактов: Мухортова Полина Алексеевна, e-mail: Muhortova@rosmedex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить клинико-экономическую целесообразность расширения программы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) взрослых пациентов очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска, включая не достигших липидных целей на терапии статинами, за счет увеличения частоты использования лекарственных препаратов (ЛП) эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб и инклизирин, применяемых в комбинации со статинами, по сравнению с текущей практикой ЛЛО (использование аторвастатина, симвастатина и минимальное применение других препаратов).

Материал и методы. Построена модель Маркова, характеризующая развитие атеросклеротической болезни сердца у пациентов очень высокого СС-риска и предполагающая последовательную смену гиполипидемической терапии при ее неэффективности. Модель учитывала приверженность пациентов лекарственной терапии во времени и фактор назначения какого-либо лечения. Горизонт моделирования составил 30 лет, цикл модели – 1 год. В качестве исходов были использованы годы жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life year, QALY), добавленные годы жизни (англ. life years gained, LYG) без учета ее качества, а также вероятности наступления различных отдельных и комбинированных СС-событий. Базовый сценарий моделирования предполагал увеличение частоты назначения ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), инклизирин и эзетимиба; дополнительно моделировались альтернативные сценарии расширения ЛЛО, включающие назначение высокоэффективной липидснижающей терапии всем пациентам, не достигшим целевых значений по холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на фоне приема статинов, и сценарий, подразумевающий 100% приверженность пациентов приему ЛП.

Результаты. По сравнению с текущей практикой лечения пациентов очень высокого СС-риска клинико-экономическое моделирование продемонстрировало снижение частоты комбинированных исходов (комбинированное СС-событие – на 8%, расширенное комбинированное СС-событие – на 9%) и отдельных СС-событий (инфаркт – на 4%, инсульт – на 3%, нестабильная стенокардия – на 2%, реваскуляризация – на 3%) в базовом сценарии. При реализации сценариев назначения ингибиторов PCSK9 и инклизирин всем пациентам, не достигшим целевых значений ХС-ЛПНП на фоне приема статинов, снижение частоты отдельных СС-событий варьировало от 4% до 8%, а в сценарии, подразумевающем также 100% приверженность пациентов приему ЛП, снижение составило от 8% до 17% по сравнению с текущей практикой ведения пациентов, характеризующейся меньшей частотой назначения гиполипидемических ЛП, в т.ч. ЛП группы ингибиторов PCSK9 и инклизирин. Инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (англ.

incremental cost-effectiveness ratio, ICER) за QALY в базовом сценарии составил 3 598 156 руб., ICER за LYG – 1 949 393 руб. При сопоставлении ICER с расчетным порогом готовности платить (ПГП) в Российской Федерации (рассчитанным как трехкратный размер валового внутреннего продукта на душу населения и в 2022 г. составившим 2,8 млн руб. за единицу эффекта) ICER за LYG не превышал ПГП во всех сценариях, в то время как ICER за QALY превышал ПГП на 29–44% в зависимости от реализуемого сценария.

Заключение. Расширение программы ЛЛО пациентов высокого СС-риска окажет позитивное влияние на качество и продолжительность их жизни, а также значительно снизит вероятность острых СС-событий. Сопоставление показателей ICER с расчетным ПГП позволяет заключить, что расширение программы ЛЛО является экономически эффективной организационной технологией по критерию LYG, но не является таковой по критерию QALY.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Клинико-экономическое исследование, льготное лекарственное обеспечение, высокий сердечно-сосудистый риск, эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб, инклисиран.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 27.02.2023. **В доработанном виде:** 22.03.2023. **Принята к печати:** 27.03.2023. **Опубликована:** 30.03.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бессонова Т.О., Мухортова П.А., Терян Р.А., Багдасаров А.Д., Мусина Н.З. Оценка клинико-экономической целесообразности применения лекарственных препаратов эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб и инклисиран в рамках программы льготного лекарственного обеспечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (1): 17–34. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.173>.

Cost-effectiveness analysis of using atorvastatin, simvastatin, ezetimibe, alirocumab, evolocumab, inclisiran in adults with very high cardiovascular risk under the preferential drug provision program

Bessonova T.O.^{1,2}, Mukhortova P.A.¹, Teryan R.A.¹, Bagdasarov A.D.^{1,3}, Musina N.Z.^{3,4}

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control (10/5 Khokhlovskiy Passage, Moscow 109028, Russia)

² Penza Institute of Advanced Medical Training – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (8A Stasov Str., Penza 440060, Russia)

³ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (14 lit. A Professor Popov Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

⁴ Central Research Institute of Health Care Organization and Informatization (11 Dobrolyubov Str., Moscow 127254, Russia)

Corresponding author: Polina A. Mukhortova, e-mail: Muhortova@rosmedex.ru

SUMMARY

Objective: to evaluate the clinical and economic feasibility of expanding the preferential drug provision (PDP) program for adult patients at very high cardiovascular (CV) risk, including those who have not reached lipid targets on statin therapy, by increasing the frequency of use of ezetimibe, alirocumab, evolocumab and inclisiran used in combination with statins, compared with current PDP practice (use of atorvastatin, simvastatin and minimal use of other drugs).

Material and methods. A Markov model was constructed to characterize the development of atherosclerotic heart disease in patients with very high CV risk and to suggest a consistent change in hypolipidemic therapy if it is ineffective. The model considered patients' compliance to drug therapy over time and the factor of non-prescription of any treatment. The modeling horizon was 30 years, and the model cycle was 1 year. The outcomes used were quality-adjusted life years (QALY), life years gained (LYG), and probabilities of various individual and combined CV events. The baseline modeling scenario was to increase the frequency of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors' prescriptions. In addition, alternative scenarios were modeled that included prescription of highly effective lipid-lowering therapy for all patients who had not reached target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on statin therapy, and the scenario with 100% compliance to statin therapy.

Results. In comparison with current practice of treatment of patients with very high CV risk, clinical and economic modeling showed a decrease in the incidence of combined outcomes (combined CV events – by 8%, extended combined CV events – by 9%) and individual CV events (heart attack – by 4%, stroke – by 3%, unstable angina – by 2%, revascularization – by 3%) in the baseline scenario. In scenarios of prescribing PCSK9 inhibitors and inclisiran to all patients who have not reached target values of LDL-C on statin therapy, the frequency of individual events ranged from 4% to 8%. In the scenario, which also implies 100% drug compliance, the reduction was from 8% to 17% compared with current patient management practices, characterized by lower frequency of hypolipidemic drugs, including PCSK9 inhibitors and inclisiran. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for QALY in the baseline scenario was 3,598,156 rubles, the ICER for LYG was 1,949,393 rubles. When comparing the ICER with willingness-to-pay (WTP) threshold in the Russian Federation (calculated as three times the gross domestic product per capita and in 2022 amounting to 2.8 million rubles per effect unit) the ICER for LYG did not exceed the WTP in all scenarios, while the ICER for QALY exceeded the WTP by 29–44%, depending on the realized scenario.

Conclusion. Expanding the PDP program for high CV risk patients will have a positive impact on their quality of life and life expectancy, as well as significantly reduce the likelihood of acute CV events. Comparison of ICER with estimated WTP suggests that expansion of the PBP program is a cost-effective organizational technology according to LYG criterion, but not according to the QALY criterion.

KEYWORDS

Clinical and economic study, pharmaceutical benefit, high cardiovascular risk, ezetimibe, alirocumab, evolocumab, inclisiran.

ARTICLE INFORMATION

Received: 27.02.2023. **Revision received:** 22.03.2023. **Accepted:** 27.03.2023. **Published:** 30.03.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Bessonova T.O., Mukhortova P.A., Teryan R.A., Bagdasarov A.D., Musina N.Z. Cost-effectiveness analysis of using atorvastatin, simvastatin, ezetimibe, alirocumab, evolocumab, inclisiran in adults with very high cardiovascular risk under the preferential drug provision program. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2023; 16 (1): 17-34 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.173>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Исследования клинической эффективности гиполипидемических лекарственных препаратов (ЛП) (статинов, эзетимиба, эволокумаба, алирокумаба и инклизирана), в т.ч. и на российской популяции пациентов, подтверждают их эффективность в снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и сердечно-сосудистых (СС) исходов
- ▶ Зарубежные клинико-экономические исследования дают различные оценки затратно-эффективности монотерапии гиполипидемическими ЛП и их комбинациями

Что нового дает статья?

- ▶ Разработана модель Маркова для оценки клинико-экономической эффективности увеличения частоты назначения эзетимиба, эволокумаба, алирокумаба и инклизирана пациентам с очень высоким СС-риском, не достигшим целевых липидных показателей
- ▶ Показано, что расширение программы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) является затратно-эффективным по критерию добавленных лет жизни, но не затратно-эффективным по критерию лет жизни с поправкой на качество при текущем расчетном уровне порога готовности платить в России
- ▶ Полное назначение всей доступной гиполипидемической терапии всем пациентам высокого СС-риска является более затратно-эффективной стратегией, чем назначение ЛП эволокумаба, алирокумаба и инклизирана пациентам, не достигшим липидных целей на монотерапии статинами

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Расширение программы ЛЛО будет способствовать улучшению клинических показателей за счет как повышения назначения более эффективных вариантов терапии, так и уменьшения доли пациентов, не получающих лечения или прекращающих его
- ▶ По сравнению с текущей практикой назначения гиполипидемических ЛП расширение программы ЛЛО приведет к устойчивому снижению риска развития СС-событий
- ▶ Перевод пациентов высокого СС-риска, не достигших липидных целей, с монотерапии статинами на терапию статинами совместно с эзетимибом, эволокумабом, алирокумабом и инклизираном позволит уменьшить общую и СС-смертность

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Studies of the clinical effectiveness of hypolipidemic drugs (statins, ezetimibe, evolocumab, alirocumab and inclisiran), including those on Russian patient population, confirm their effectiveness in reducing both low density lipoprotein cholesterol level and cardiovascular (CV) outcomes
- ▶ Foreign clinical and economic studies provide conflicting evidence on the cost-effectiveness of therapy with hypolipidemic drugs and their combinations

What are the new findings?

- ▶ A Markov model was developed to assess the cost-effectiveness of more frequent indication of ezetimibe, evolocumab, alirocumab and inclisiran in patients with very high CV risk not reaching lipid targets on statin therapy
- ▶ It was shown that the expansion of preferential drug provision program was cost-effective by the criterion of life years gained, but not cost-effective by the criterion of quality-adjusted life years with the estimated willingness-to-pay threshold in Russia
- ▶ Full administration of all available hypolipidemic therapy to all patients at high CV risk is a more cost-effective strategy than administration of evolocumab, alirocumab and inclisiran to all patients not reaching lipid targets on statin monotherapy

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Expansion of preferential drug provision program will improve clinical outcomes both by increasing the prescription of more effective treatment options and reducing the number of patients not receiving treatment or discontinuing it
- ▶ Compared to the current practice of prescribing hypolipidemic drugs, expansion of preferential drug provision program will lead to a steady drop in risk of developing CV events
- ▶ Switching high CV risk patients who have not reached their lipid targets from statin monotherapy to statin combined with ezetimibe, evolocumab, alirocumab and inclisiran will reduce risk of CV and all-cause mortality

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Сердечно-сосудистые (СС) заболевания являются на сегодняшний день одной из основных причин инвалидизации и смертности в мире. Согласно данным Росстата, смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации (РФ) в 2020 г. составила 938,5 тыс. человек, из них от ишемической болезни сердца – 508,7 тыс., в т.ч. от инфаркта миокарда – 58,1 тыс., от цереброваскулярных болезней (включая ишемический инсульт) – 278,6 тыс. [1], что демонстрирует необходимость проведения профилактических мероприятий, направленных на минимизацию частоты возникновения осложнений у пациентов с СС-заболеваниями. Одним из ключевых факторов риска развития СС-событий является атеросклероз [2].

Согласно клиническим рекомендациям для выбора тактики лечения пациента рекомендуется определение совокупного уровня СС-риска. Наиболее подвержены СС-событиям больные с высоким СС-риском: пациенты с атеросклерозом, перенесшие СС-события/вмешательства либо имеющие поражение периферических артерий или значимую атеросклеротическую бляшку, больные сахарным диабетом с поражением органов-мишеней или длительностью заболевания более 20 лет, пациенты с выраженной хронической болезнью почек, больные, имеющие риск по шкале оценки СС-риска (англ. Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE) 10% и более, пациенты, имеющие семейную гиперхолестеринемию в сочетании с атеросклерозом или другими факторами риска [3].

Метод лечения атеросклеротической болезни, направленный на снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), зависит от уровня СС-риска и диапазона значений ХС-ЛПНП. Клинические рекомендации предписывают применение медикаментозной терапии для коррекции дислипидемии средними или высокими дозами статинов. При недостижении целевых значений ХС-ЛПНП показана терапия второй линии, в которой к высокодозным статинам добавляется эзетимиб, а при дальнейшем недостижении липидных целей – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кexинового типа 9 (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9): алирокумаб, эволокумаб или инклисиран [3].

Несмотря на то что медикаментозные методы гиполипидемической терапии доказали свою эффективность и широко применяются в мире как для первичной, так и для вторичной профилактики СС-событий, в РФ охват пациентов (даже с СС-заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, в анамнезе) данными лекарственными препаратами (ЛП) все еще остается невысоким [4–6]. К тому же больные, которые получают гиполипидемические ЛП, часто не достигают целевых значений ХС-ЛПНП вследствие недостаточной интенсивности назначенной терапии или низкой приверженности [4].

Цель – оценка клинико-экономической целесообразности расширения программы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) взрослых пациентов очень высокого СС-риска, включая не достигших липидных целей на терапии статинами, за счет увеличения частоты использования ЛП эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб и инклисиран, применяемых в комбинации со статинами, по сравнению с текущей практикой ЛЛО (использование аторвастатина, симвастатина и минимальное применение других препаратов).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

С целью разработки клинико-экономической модели был проведен собственный систематический обзор для поиска исследований

об эффективности рассматриваемых ЛП в моделируемой группе пациентов.

Варианты терапии / Therapy options

Модель предполагает сравнение комбинаций ЛП внутри рассматриваемой когорты пациентов до расширения программы ЛЛО и при увеличении финансирования всех рассматриваемых ЛП в рамках программы ЛЛО [7]. Возможно назначение следующих вариантов терапии:

- отсутствие терапии (нелекарственная терапия);
- статины в средней дозировке;
- статины в высокой дозировке;
- статины в высокой дозировке в комбинации с эзетимибом;
- статины в высокой дозировке в комбинации с алирокумабом;
- статины в высокой дозировке в комбинации с эволокумабом;
- статины в высокой дозировке в комбинации с инклисираном;
- статины в высокой дозировке в комбинации с эзетимибом и алирокумабом;
- статины в высокой дозировке в комбинации с эзетимибом и эволокумабом;
- статины в высокой дозировке в комбинации с эзетимибом и инклисираном.

Сценарии льготного лекарственного обеспечения / Preferential drug provision scenarios

От наполнения и уровня назначения ЛП в рамках ЛЛО зависит приверженность пациентов назначенной терапии, в то время как последняя напрямую влияет на вероятность достижения липидных целей и, соответственно, на переход пациентов на следующую линию терапии. Таким образом, возможность назначений высокоэффективной терапии влияет на СС-исходы как напрямую (ввиду более высокой эффективности данного вида терапии), так и опосредованно (путем повышения приверженности пациентов).

В рамках настоящего исследования был использован анализ «затраты–эффективность» и «затраты–полезность», который выполнялся с позиции системы здравоохранения РФ. В ходе анализа проведено сравнение различных сценариев назначения липидснижающей терапии в рамках программы ЛЛО с учетом приверженности пациентов назначенной терапии.

Текущий сценарий (сценарий А)

ЛЛО предполагает назначение статинов (в средних и высоких дозировках) или статинов в высокой дозировке в комбинации с эзетимибом. Ингибиторы PCSK9 доступны пациентам на текущем уровне назначения, рассчитанном как 3% от всех пациентов, не достигших липидных целей на терапии статинами или статинами в комбинации с эзетимибом. Данный сценарий является референтным для сравнения с другими моделируемыми сценариями.

Базовое расширение ЛЛО (сценарий Б)

Расширенное ЛЛО позволяет снизить долю пациентов, не достигших липидных целей на терапии статинами, которым не назначили ЛП группы ингибиторов PCSK9, инклисиран и эзетимиб, в 2, 2 и 1,5 раза соответственно. При этом предполагалось, что при внедрении расширенного ЛЛО приверженность пациентов терапии возрастает.

Максимальное назначение ЛП группы ингибиторов PCSK9 (сценарий В)

Расширенное ЛЛО предполагает назначение ингибиторов PCSK9 или инклисирана всем пациентам, которые не достигли целевых

липидных показателей на статинах. Аналогично предыдущему сценарию предполагалось, что при внедрении расширенного ЛЛО приверженность пациентов терапии возрастает.

Максимальный прием всей терапии (сценарий Г)

Расширенное ЛЛО предполагает назначение всем пациентам всех видов липидснижающей терапии, требуемых в соответствии с клиническими рекомендациями (отсутствие нелекарственной терапии), при этом интенсивность назначаемой липидснижающей терапии определяется достигнутыми уровнями ХС-ЛПНП. Пациенты демонстрируют 100% приверженность к любой назначенной терапии [3].

Следует отметить, что применение ингибиторов PCSK9 и инклисирана в сценариях В и Г моделирования рассматривалось как терапия второй линии согласно клиническим рекомендациям [3] и инструкциям по медицинскому применению ингибиторов PCSK9 [8].

Описание математической модели / Mathematical model description

В рамках клинко-экономического исследования была разработана модель Маркова для оценки затратной эффективности расширения программы ЛЛО в соответствии с моделируемыми сценариями у взрослых пациентов очень высокого СС-риска (рис. 1). Разработанная модель структурно схожа с опубликованными зарубежными моделями течения атеросклеротической болезни [9–11]. Цикл модели равнялся 1 году. Горизонт моделирования составил 30 лет. Размер моделируемой когорты – 1000 человек.

Модель включала семь состояний здоровья:

- живые пациенты высокого СС-риска без острых СС-событий;
- инфаркт миокарда (ИМ);
- ишемический инсульт (ИИ);
- постинфарктное состояние (пост-ИМ);
- постишемический инсульт (пост-ИИ);

- сердечно-сосудистая смерть (СС-смерть);
- смерть по другим причинам.

На начало моделирования все пациенты находились в состоянии «живые пациенты без острых СС-событий». Кроме того, в модель были включены два вида событий, которые могли случиться с живыми пациентами в любой цикл модели вне зависимости от их текущего состояния здоровья: реваскуляризация и нестабильная стенокардия (НС).

Модель прогнозировала развитие СС-событий (частота ИМ, ИИ, коронарной реваскуляризации, СС-смерти, НС, а также комбинированных СС-исходов) и общих исходов (добавленные годы жизни (англ. life years gained, LYG), годы жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life years, QALY)) в когорте пациентов. Вероятность развития исходов зависела от наблюдаемого в экспериментальных исследованиях снижения показателя ХС-ЛПНП на рассматриваемых видах терапии.

Для проверки устойчивости модели проведен однофакторный анализ чувствительности к показателям полезности состояний здоровья, а также к стоимости изучаемых ЛП.

Вероятности наступления сердечно-сосудистых событий / Probabilities of cardiovascular events occurrence

Вероятности наступления нефатальных ИМ и ИИ, а также СС-смерти были рассчитаны на основании модели REACH, которая позволяет спрогнозировать 20-месячный риск наступления СС-событий на основании характеристик пациентов [12]. При этом в литературе указано, что модель REACH систематически занижает прогноз по наступлению СС-событий [10, 13], поэтому ее предсказания были скорректированы на фактор – частное предсказанного и наблюдаемого количеств исходов в популяции, на основании которой модель была построена [12].

Значения характеристик пациентов, использованные для моделирования российской популяции, были получены из четырех источников: российских исследований PROFILE (регистр НИЦПМ)

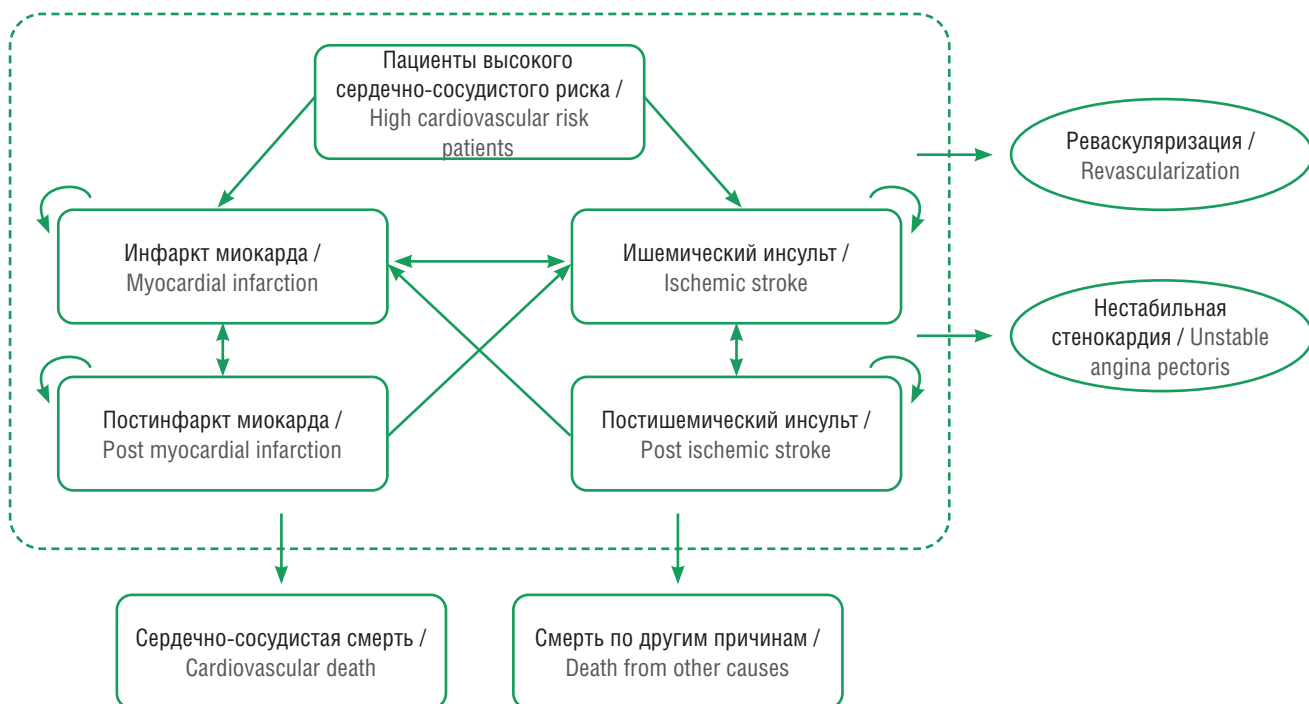


Рисунок 1. Структура модели Маркова

Figure 1. Markov model structure

[14], АЙСБЕРГ [6], DYSIS [15] и Регион ИМ (предварительные данные из регистра острого инфаркта миокарда были предоставлены компанией-производителем). Доли отдельных СС-событий в комбинированном исходе были извлечены из исследования регистра M. Lindh et al. (2019 г.) [16], при этом эти доли специфичны для каждого из состояний. Каждый год средний возраст и половой состав моделируемой популяции менялись, поэтому в модели используются динамические вероятности переходов. Базовые характеристики моделируемой популяции представлены в **таблице 1**.

Вероятность смерти по другим причинам была принята равной вероятности смерти по причинам, не связанным с СС-заболеваниями, в общей популяции населения РФ и рассчитана самостоятельно на основании отечественных данных [17]. Данные смерти включали все, кроме закодированных под номерами 121–155 российской номенклатуры причин смерти [18] (коды Международной классификации болезней I00–I99). Вероятность смерти по другим причинам также зависела от возраста и полового состава пациентов. Вероятности необходимости проведения реваскуляризации, а также наступления НС были извлечены из исследования регистра M. Lindh et al. (2019 г.) [16]. Данные вероятности были статичными на всем горизонте моделирования.

Следует отметить, что все математические действия с вероятностями переходов проводились по методике, описанной в публикации R. Fleurence и C. Hollenbeak (2007 г.) [19]. Все вероятности были пересчитаны на период в 1 год, соответствующий длительности цикла модели.

Назначение терапии и приверженность пациентов / Therapy appointment and patient compliance

При первичном посещении врача пациенту могла быть как назначена, так и не назначена лекарственная терапия. Доли пациентов, которым при первом визите к врачу не назначается лекарственная

терапия, принимают значения соответствующих показателей из исследований АЙСБЕРГ [6] или РЕКВАЗА [5] (с возможностью выбора). Применяемая лекарственная терапия предполагала назначение: статинов в средней дозировке, статинов в высокой дозировке, статинов в высокой дозировке в комбинации с эзетимибом. Соотношение назначений статинов в средней и высокой дозировке получено из исследования EUROASPIRE IV для российской популяции [4]. Доля пациентов, получающих эзетимиб в комбинации со статинами, среди получающих статины в высоких дозах рассчитана на основании исследования N. Danchin et al. (2018 г.) [20].

В модели учитывалась приверженность терапии статинами на 1 год, которая была рассчитана на основании исследования I. Lin et al. (2016 г.) [21] и составляла 54% для статинов в средних дозах и 61,3% для статинов в высоких дозах, а также приверженность терапии ингибиторами PCSK9 и инклисираном. В базовом варианте делалось допущение, что приверженность данным опциям терапии составляет 80% и 95% соответственно. Часть пациентов, не достигших целевых показателей, начинала получать терапию ингибиторами PCSK9 и инклисираном, часть – продолжала принимать статины или статины в комбинации с эзетимибом. Установленная терапия повторно корректировалась на показатель приверженности: для статинов – на показатель приверженности, рассчитанный на основании кривой приверженности [21], для других видов терапии – на показатели приверженности терапии ингибиторами PCSK9 и инклисираном, устанавливаемые при моделировании самостоятельно.

Параметр достижения пациентами целевых показателей через 1 год после начала лечения учитывал только приверженных, при этом доли пациентов, не достигших целевых липидных показателей через 1 год лечения, были рассчитаны на основании результатов исследования DA VINCI, специфичных для популяции очень высокого СС-риска [22].

Таблица 1. Базовые характеристики моделируемой популяции

Table 1. Baseline characteristics of the populations modelled

Параметр / Parameter	Значение / Value	Источник / Source
Мужской пол, % / Male gender, %	69,5	Регион-ИМ* / Region-MI*
Возраст, лет / Age, years	63,1	Регион-ИМ* / Region-MI*
Курение, % / Smoking, %	38,9	Регион-ИМ* / Region-MI*
Диабет, % / Diabetes, %	29,3	[6]
ИМТ меньше, чем 20 кг/м ² / BMI less than 20 kg/m ²	0	[14]
Число пораженных кровеносных русел, % / Number of affected bloodstreams, %		
одно / one	80,8	[12]
два / two	17,2	
три / three	1,8	
ИМ или ИИ за последний год / MI or IS in the last year	1 – для острых состояний; 0 – для остальных / 1 – for acute conditions; 0 – for the rest	–
Хроническая сердечная недостаточность, % / Chronic heart failure, %	24,1	Регион-ИМ* / Region-MI*
Фибрилляция предсердий, % / Atrial fibrillation, %	11,7	[12]
Применение ацетилсалициловой кислоты, % / Acetylsalicylic acid use, %	71,5	[12]
Проживание в Восточной Европе или Средней Азии, % / Residence in Eastern Europe or Central Asia, %	100 (российская популяция) / 100 (Russian population)	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; ИИ – ишемический инсульт. * Предварительные данные из регистра острого инфаркта миокарда Регион ИМ были предоставлены компанией-производителем.

Note. BMI – body mass index; MI – myocardial infarction; IS – ischemic stroke. * Preliminary data from the Region-MI acute myocardial infarction registry were provided by the manufacturing company.

Таким образом, когорта пациентов, не получавших лечения, включала тех, которым при первом визите к врачу не назначается лекарственная терапия, а также тех, которые прекратили прием ЛП из-за низкой приверженности лечению. В когорту пациентов, принимающих любой вид лекарственной терапии, вошли продолжившие принимать все назначенные ЛП после 1 года лечения.

Критерии эффективности терапии / Criteria for therapy effectiveness

Модель воспроизводит влияние ЛП на конечные исходы (кроме смерти от прочих, не СС-причин) пациентов посредством влияния на унифицированный суррогатный исход (изменение ХС-ЛПНП). Начальные значения ХС-ЛПНП без лечения извлечены из литературы для популяции РФ [14], остальные начальные значения ХС-ЛПНП рассчитаны с учетом процента снижения показателя на рассматриваемой терапии. Абсолютные значения ХС-ЛПНП, а также процентные показатели снижения уровня ХС-ЛПНП при назначении различных ЛП по отношению к предыдущей линии терапии представлены в **таблице 2** и на **рисунке 2**.

Влияние всех рассматриваемых вариантов терапии на конечные исходы отражено в виде изменения риска при падении ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л (**табл. 3**) [23]. Следует отметить, что данный подход выбран для унификации эффектов моделируемых вариантов терапии, при этом значительных различий между рассчитанными и опубликованными показателями не выявлено.

Комбинации способов терапии в моделируемых сценариях зависели от приверженности пациентов [4], достижения ими целевых липидных показателей [15], а также доступности ингибиторов PCSK9 в условиях отсутствия финансирования гипохлипидемической терапии в амбулаторных условиях за счет средств бюджета. Более того, сценарии А, Б и В включали пациентов, не получавших лечения, в числе которых были как изначально не получавшие лечения после выписки, так и прекратившие терапию из-за низкой приверженности.

Доступность ингибиторов PCSK9 в условиях отсутствия финансирования гипохлипидемической терапии (сценарий А) рассчитана на основании данных о среднемесячной реализации ингибиторов PCSK9 и высокоинтенсивных доз статинов по г. Москве и составила 3%. В остальных сценариях предполагалось, что финансирование гипохлипидемической терапии за счет средств бюджета сократит число больных, прекращающих лечение [28], а также позволит части пациентов, которые не достигают липидных целей на терапии статинами, получать ингибиторы PCSK9 и инклисиран.

Исходы / Outcomes

Показатели полезности в каждом состоянии извлечены из литературного источника R. Ara et al. (2008 г.) [29], при этом дополнительно показатели полезности качества жизни (КЖ) были скорректированы на фактор убывания в соответствии с возрастом – согласно тренду, выявленному в исследовании P. Kind et al. (1998 г.) [30].

В связи с тем, что реваскуляризация является одним из методов лечения ишемической болезни сердца, полезность состояния «пост-реваскуляризация» была принята равной полезности состояния «стабильная стенокардия во второй и последующие годы» в исследовании R. Ara et al. (2008 г.) [29]. Данный показатель выбран для минимизации влияния острого состояния стабильной стенокардии в первый год наблюдения.

Показатели полезности КЖ при наступлении НС также скорректированы на фактор отношения полезности КЖ на первом году наблюдения у пациентов с НС к показателю полезности состояния «стабильная стенокардия во второй и последующие годы». Данный фактор составил 86% – таким образом, КЖ снижалось на 14% при развитии НС. Показатели полезности КЖ представлены в **таблице 4**.

Затраты / Costs

При моделировании учитывались прямые медицинские затраты, которые рассчитаны с позиции системы здравоохранения РФ.

Таблица 2. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и размер их снижения на различных вариантах гипохлипидемической терапии

Table 2. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and their percentage change following different hypolipidemic therapy options

Вариант терапии / Therapy option	Уровень ХС-ЛПНП, ммоль/л // LDL-C level, mmol/L	Снижение*, % / Decrease*, %	Источник / Source
Нет лечения / No treatment	3,89	–	[14]
Статины (средние дозы) / Statins (medium dose)	2,77	–28,92	[23]
Статины (высокие дозы) / Statins (high dose)	2,21	–20,24	[23]
Статины (высокие дозы) + эзетимиб / Statins (high dose) + ezetimibe	1,90	–14,00	[24]
Статины (высокие дозы) + алирокумаб / Statins (high dose) + alirocumab	1,07	–51,29	[25]
Статины (высокие дозы) + эволокумаб / Statins (high dose) + evolocumab	1,02	–53,99	[25]
Статины (высокие дозы) + инклисиран / Statins (high dose) + inclisiran	1,09	–50,70	[26]
Статины (высокие дозы) + эзетимиб + алирокумаб / Statins (high dose) + ezetimibe + alirocumab	0,92	–51,29	[25]
Статины (высокие дозы) + эзетимиб + эволокумаб / Statins (high dose) + ezetimibe + evolocumab	0,87	–53,99	[25]
Статины (высокие дозы) + эзетимиб + инклисиран / Statins (high dose) + ezetimibe + inclisiran	0,94	–50,70	[26]

Примечание. * Расчет снижения показателя ХС-ЛПНП как разницы средних значений ХС-ЛПНП рассматриваемой терапии по отношению к предшествующей терапии.

Note. * Calculation of LDL-C decrease as the difference of mean values of LDL-C of the considered therapy in relation to the previous therapy.

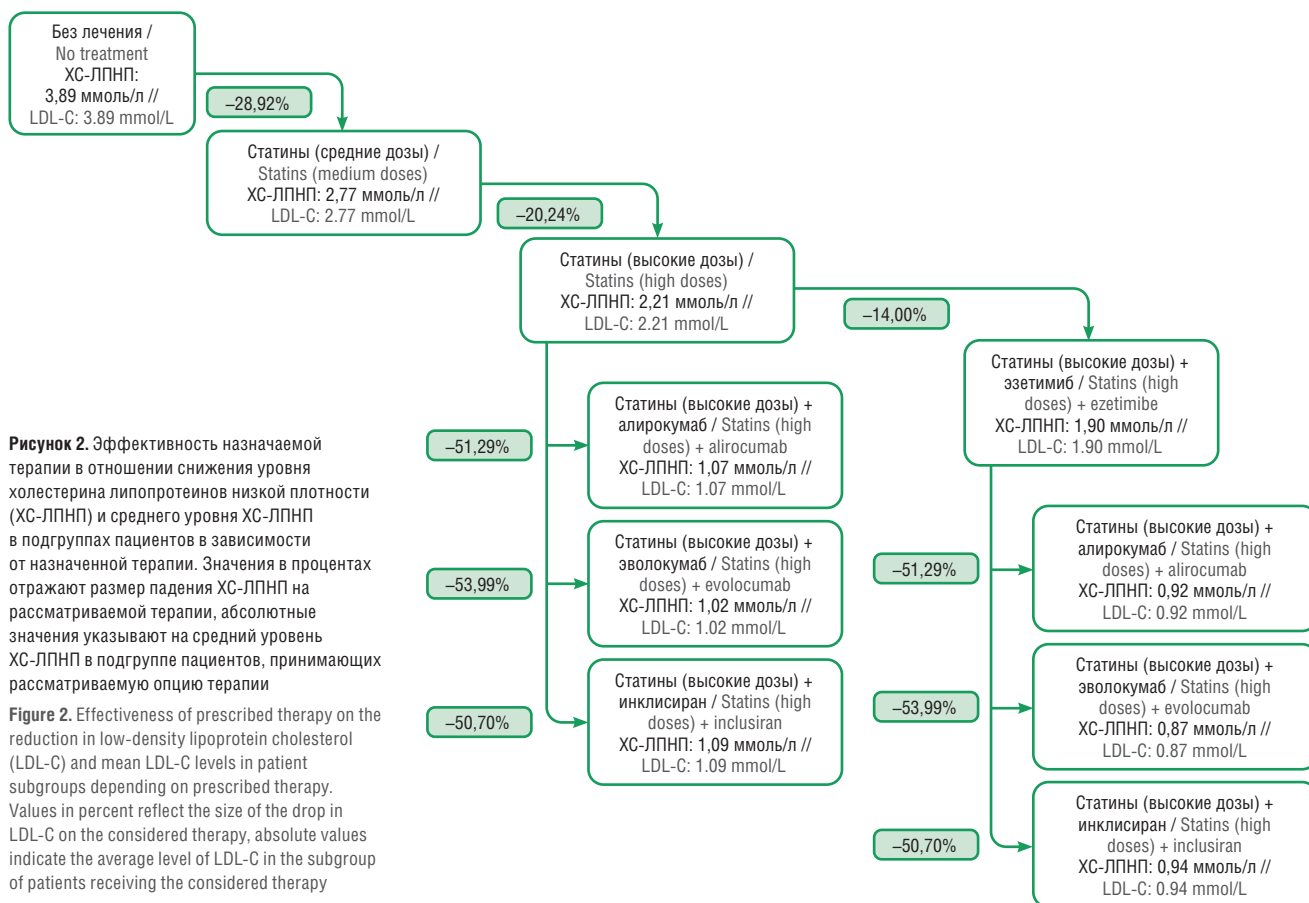


Таблица 3. Отношения рисков наступления сердечно-сосудистых событий при снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 1 ммоль/л

Table 3. Risk ratios of cardiovascular events per 1 mmol/L decrease in low density lipoprotein cholesterol level

СС-событие / CV event	Отношение рисков / Risk ratio			Источник / Source
	Статины в средних дозах / Medium dose statins	Статины в высоких дозах / High dose statins	Прочие виды терапии / Other types of therapy	
Нефатальный ИМ / Nonfatal MI	0,74	0,71	0,80	[23]
Нефатальный ИИ / Nonfatal IS	0,80	0,69	0,71	[23]
СС-смерть / CV death	0,86	0,86	0,69*	[23]
Реваскуляризация / Revascularization	0,76	0,66	0,86	[23]
Нестабильная стенокардия / Unstable angina pectoris	0,80	0,80	0,66	[27]

Примечание. СС – сердечно-сосудистое; ИМ – инфаркт миокарда; ИИ – ишемический инсульт; СС-смерть – смерть ввиду сердечно-сосудистых причин.

* Показатель рассчитан на основании данных [23].

Note. CV – cardiovascular; MI – myocardial infarction; IS – ischemic stroke; CV-death – death due to cardiovascular causes. * The indicator is calculated based on the [23] data.

Таблица 4. Показатели полезности качества жизни в различных состояниях модели [29]

Table 4. Health-related utility values in various health states of the model [29]

Состояние модели / Health state of the model	Показатель / Utility value
Высокий риск СС-событий / High risk of CV event	0,90
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	0,76
Постинфаркт миокарда / Post myocardial infarction	0,80
Ишемический инсульт / Ischemic stroke	0,63
Постишемический инсульт / Post ischemic stroke	0,63

Примечание. СС – сердечно-сосудистое.

Note. CV – cardiovascular.

Затраты на лекарственную терапию определены в соответствии с режимами дозирования ЛП, представленными в инструкциях по медицинскому применению в РФ [8] и медианой стоимости 1 мг действующего вещества.

Цены на ЛП, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (аторвастатин, симвастатин, алирокумаб, эволокумаб), учтены согласно зарегистрированным предельным отпускным ценам в РФ с учетом налога на добавленную стоимость (НДС) 10% [31]. Цены эзетимиба и инклисирана определены на основании данных государственных закупок за 2022 г. с учетом НДС 10% [32].

Для расчета стоимости статинов в средних дозировках использовались доли пациентов, получающих аторвастатин и симвастатин (50% и 50%). В расчете стоимости терапии высокими дозами статинов учитывался только аторвастатин для всей когорты согласно клиническим рекомендациям [3]. Информация о режиме дозирования и рассчитанной стоимости лекарственной терапии в год на 1 пациента представлена в **таблице 5**.

В модели учитывались посещения пациентами амбулаторных специалистов для контроля заболеваний, которые рассчитаны как произведения среднего норматива финансовых затрат на 1 посещение при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 г. (ПГГ-2022) [34] (329 руб.) и относительных коэффициентов стоимости посещения с учетом специальности различных врачей [35].

Для расчета объема амбулаторных посещений использованы усредненные показатели частоты предоставления и кратности посещения специалистов, извлеченные из стандартов оказания медицинской помощи. При отсутствии стандартов для рассматриваемых состояний здоровья был сделан ряд допущений о релевантности данных из прочих опубликованных стандартов медицинской помощи по СС-профилю [36–38]. Суммарная стоимость амбулаторных посещений равнялась сумме стоимости посещений всех специалистов для рассматриваемого состояния в модели. Результат расчетов стоимости амбулаторных посещений отражены в **таблице 6**.

Стоимость стационарных услуг рассчитана в соответствии с ПГГ-2022 с учетом средних нормативов финансовых затрат на законченный случай лечения пациента в условиях круглосуточного стационара за счет средств ОМС (39 385 руб.) [34]. Минимальная базовая ставка определена как 65% от норматива стоимости 1 случая лечения в условиях круглосуточного стационара, что составило 25 600,25 руб. [39]. К рассчитанному тарифу стационара применялись коэффициенты затратноности для каждой причины госпитализации. При наличии в перечне коэффициентов затратноности нескольких подуровней рассматриваемой группы для расчета стоимости госпитализации использовалось среднее значение между всеми представленными подуровнями.

Кроме того, учитывался норматив стоимости вызова скорой помощи для каждой госпитализации: средний норматив согласно ПГГ-2022 составляет 2884,70 руб. [34]. Предполагалось, что в стоимость госпитализации пациентов, которым требуется реваскуляризация, входит процедура коронарографии. Доли пациентов, получающих разные виды реваскуляризации, рассчитаны исходя

Таблица 5. Дозировки и стоимость применения рассматриваемых препаратов в год на 1 пациента

Table 5. Dosage and yearly costs for drugs modelled per 1 patient

МНН / INN	Дозировка / Dose	Стоимость, руб. / Cost, rub.
Аторвастатин (средние дозы) / Atorvastatin (medium dose)	40 мг ежедневно / 40 mg daily	7106
Аторвастатин (высокие дозы) / Atorvastatin (high dose)	80 мг ежедневно / 80 mg daily	14 212
Симвастатин (средние дозы) / Simvastatin (medium dose)	40 мг ежедневно / 40 mg daily	4792
Эзетимиб / Ezetimibe	10 мг ежедневно / 10 mg daily	7891
Эволокумаб / Evolocumab	280 мг 1 раз в 2 нед / 280 mg once every 2 weeks	317 326
Алирокумаб, 1-й год / Alirocumab, Year 1	264,1 мг в месяц* / 264.1 mg per month*	463 654
Алирокумаб, 2+ год / Alirocumab, Year 2+	246,15 мг в месяц* / 246.15 mg per month*	432 141
Инклисиран, 1-й год / Inclisiran, Year 1	3 введения (852 мг) в год / 3 doses (852 mg) per year	330 000
Инклисиран, 2+ год / Inclisiran, Year 2+	2 введения (568 мг) в год / 2 doses (568 mg) per year	220 000

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование. *Алирокумаб назначается в дозе 75 мг 1 раз в 2 нед, 150 мг 1 раз в 2 нед или 300 мг 1 раз в 4 нед. Для определения долей пациентов, принимающих различные режимы дозирования было использовано исследование J. Jukema et al. (2019 г.): первые 4 мес пациенты принимают дозу 300 мг 1 раз в 4 нед, далее после 4-го месяца терапии 35,9% принимают сниженную дозу [33].

Note. INN – International nonproprietary name. *Alirocumab is prescribed at a dose of 75 mg once every 2 weeks, 150 mg once every 2 weeks, or 300 mg once every 4 weeks.

A study by J. Jukema et al. (2019) was used to determine the proportion of patients taking different dosing regimens: patients take a dose of 300 mg once every 4 weeks for the first 4 months, followed by 35.9% taking a reduced dose after the 4th month of therapy [33].

Таблица 6. Стоимость амбулаторных посещений за год

Table 6. Cost of primary care visits per year

Состояние модели / Health state of the model	Стоимость, руб. / Cost, rub.	Источник / Source
Постреваскуляризация / Postrevascularization	3920	[38]
ИМ и пост-ИМ / MI and post-MI	3574	[36–38]
ИИ и пост-ИИ / IS and post-IS	4242	[36–38]

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ИИ – ишемический инсульт.

Note. MI – myocardial infarction; IS – ischemic stroke.

из отечественных статистических данных [40]: стентирование было проведено 87% пациентов, шунтирование – 13%.

Помимо госпитализаций ввиду неотложных состояний для всех пациентов учтены затраты на медицинскую реабилитацию после острых СС-событий. Результаты расчетов стоимости госпитализаций по причине СС-событий представлены в **таблице 7**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Распределение пациентов / Patient distribution

В ходе моделирования проанализировано распределение пациентов по типам получаемой лекарственной терапии в рамках

изучаемой когорты 1000 пациентов в течение первого года моделирования (**рис. 3**). К концу года получившееся распределение приняли как установившееся для дальнейшего моделирования (**рис. 4**).

Вероятность сердечно-сосудистых событий / Probability of cardiovascular events

Моделирование на 30-летнем горизонте (с учетом дисконтирования) продемонстрировало, что возмещение липидснижающей терапии нового поколения (эволюкумаб, алирокумаб, инклисиран и эзетимиб в составе комбинированной терапии со статинами) у пациентов очень высокого СС-риска, не достигших целевых

Таблица 7 (начало). Стоимость госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий [39]

Table 7 (beginning). Costs of hospitalizations for cardiovascular events [39]

Причина госпитализации / Reason for hospitalization	Код КСГ / DRG code	Наименование КСГ / Name of DRG	КЗ / CIR	Стоимость госпитализации, руб. / Cost of hospitalization, rub.
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	st13.008	Инфаркт миокарда, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии (уровень 1) / Myocardial infarction, pulmonary embolism, treatment with thrombolytic therapy (Level 1)	1,61	72 346,71
	st13.009	Инфаркт миокарда, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии (уровень 2) / Myocardial infarction, pulmonary embolism, treatment with thrombolytic therapy (level 2)	2,99	
	st13.010	Инфаркт миокарда, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии (уровень 3) / Myocardial infarction, pulmonary embolism, treatment with thrombolytic therapy (Level 3)	3,54	
Ишемический инсульт / Ischemic stroke	st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1) / Cerebral infarction (Level 1)	2,52	89 498,88
	st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2) / Cerebral infarction (Level 2)	3,12	
	st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3) / Cerebral infarction (Level 3)	4,51	
Нестабильная стенокардия / Unstable angina pectoris	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 1) / Unstable angina pectoris, myocardial infarction, pulmonary embolism (Level 1)	1,42	57 029,23
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 2) / Unstable angina pectoris, myocardial infarction, pulmonary embolism (Level 2)	2,81	
Аортокоронарное шунтирование / Coronary artery bypass grafting	st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3) / Cardiac and coronary surgeries (Level 3)	4,31	113 221,78
Ангиопластика коронарных артерий со стентированием / Coronary angioplasty with stenting	st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3) / Cardiac and coronary surgeries (Level 3)	4,31	113 221,78
Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего острый инфаркт миокарда / Medical rehabilitation of a patient who had an acute myocardial infarction	st37.008	Медицинская кардиореабилитация (3 балла по ШРМ) / Medical cardiac rehabilitation (RRS Score 3)	1,02	37 547,03
	st37.009	Медицинская кардиореабилитация (4 балла по ШРМ) / Medical cardiac rehabilitation (RRS Score 4)	1,38	
	st37.010	Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ) / Medical cardiac rehabilitation (RRS Score 5)	2,00	

Таблица 7 (окончание). Стоимость госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий [39]

Table 7 (end). Costs of hospitalizations for cardiovascular events [39]

Причина госпитализации / Reason for hospitalization	Код КСГ / DRG code	Наименование КСГ / Name of DRG	КЗ / CIR	Стоимость госпитализации, руб. / Cost of hospitalization, rub.
Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения / Medical rehabilitation of the patient, who had an acute impairment of cerebral circulation	st37.001	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (3 балла по ШРМ) / Medical rehabilitation of patients with central nervous system diseases (RRS Score 3)	1,53	99 264,97
	st37.002	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (4 балла по ШРМ) / Medical rehabilitation of patients with central nervous system diseases (RRS Score 4)	2,04	
	st37.003	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (5 баллов по ШРМ) / Medical rehabilitation of patients with central nervous system diseases (RRS Score 5)	3,34	
	st37.004	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (6 баллов по ШРМ) / Medical rehabilitation of patients with central nervous system diseases (RRS Score 6)	8,60	

Примечание. КСГ – клинко-статистическая группа, КЗ – коэффициент затратоемкости; ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации.

Note. CRC – clinical and statistical group, CIR – cost-intensity ratio, RRS – Rehabilitation Routing Scale.

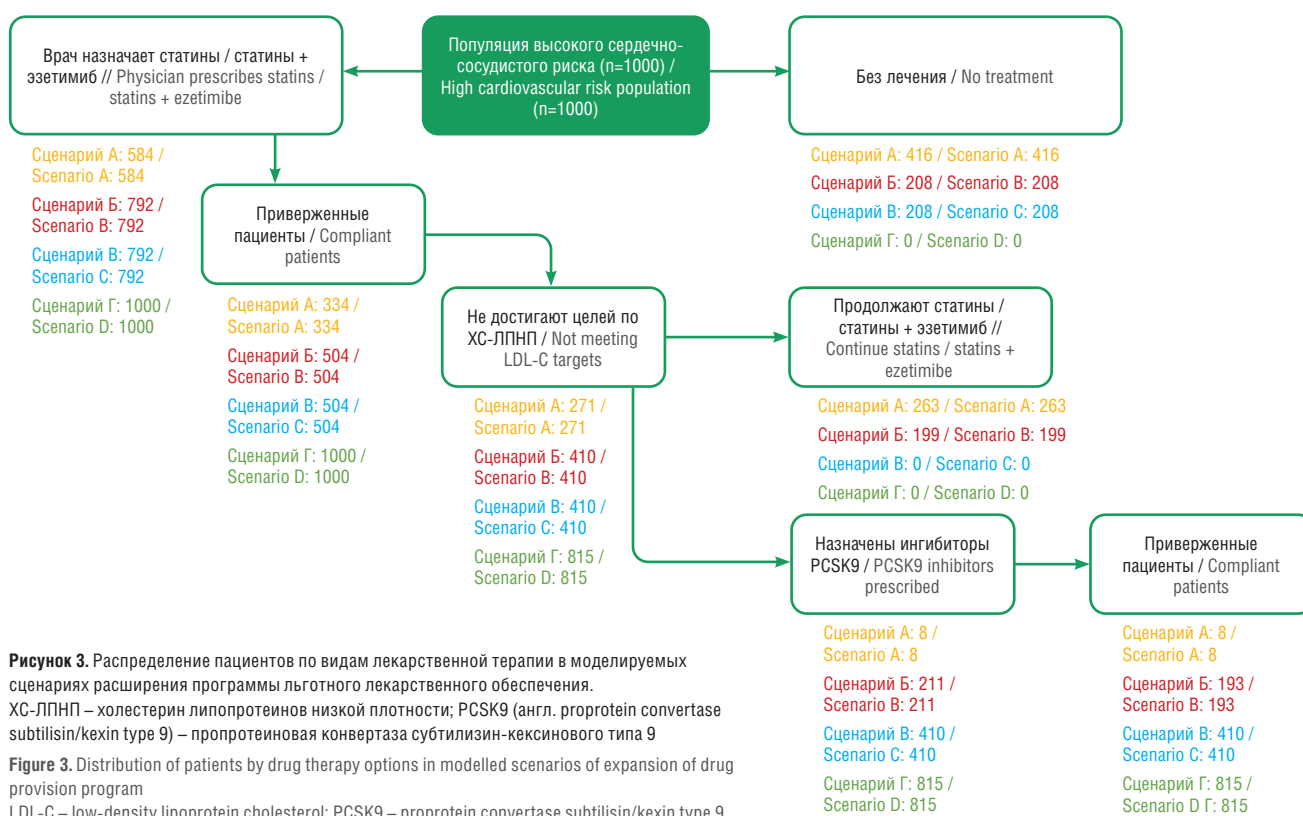


Рисунок 3. Распределение пациентов по видам лекарственной терапии в моделируемых сценариях расширения программы льготного лекарственного обеспечения. ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

Figure 3. Distribution of patients by drug therapy options in modelled scenarios of expansion of drug provision program

LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

значений по липидам на терапии статинами, позволит значительно снизить вероятность отдельных СС-событий. Расширение ЛЛО приводит к снижению смертности ввиду СС-причин, при этом наблюдается увеличение смертности от прочих причин, т.к. у дополнительного числа выживших (не умерших от СС-причин) пациентов остается риск смерти от прочих причин. Однако совокупный эффект на общую смертность положительный.

Расширение ЛЛО оказывает выраженный эффект на количество случаев комбинированных СС-событий (в пересчете на 1 пациента), а также на показатели продолжительности и качества жизни (рис. 5, табл. 8). Так, при реализации базового сценария расширения ЛЛО (сценарий Б) количество случаев комбинированного СС-события (включающего ИМ, ИИ и СС-смерть) и расширенного комбинированного СС-события (включающего также НС

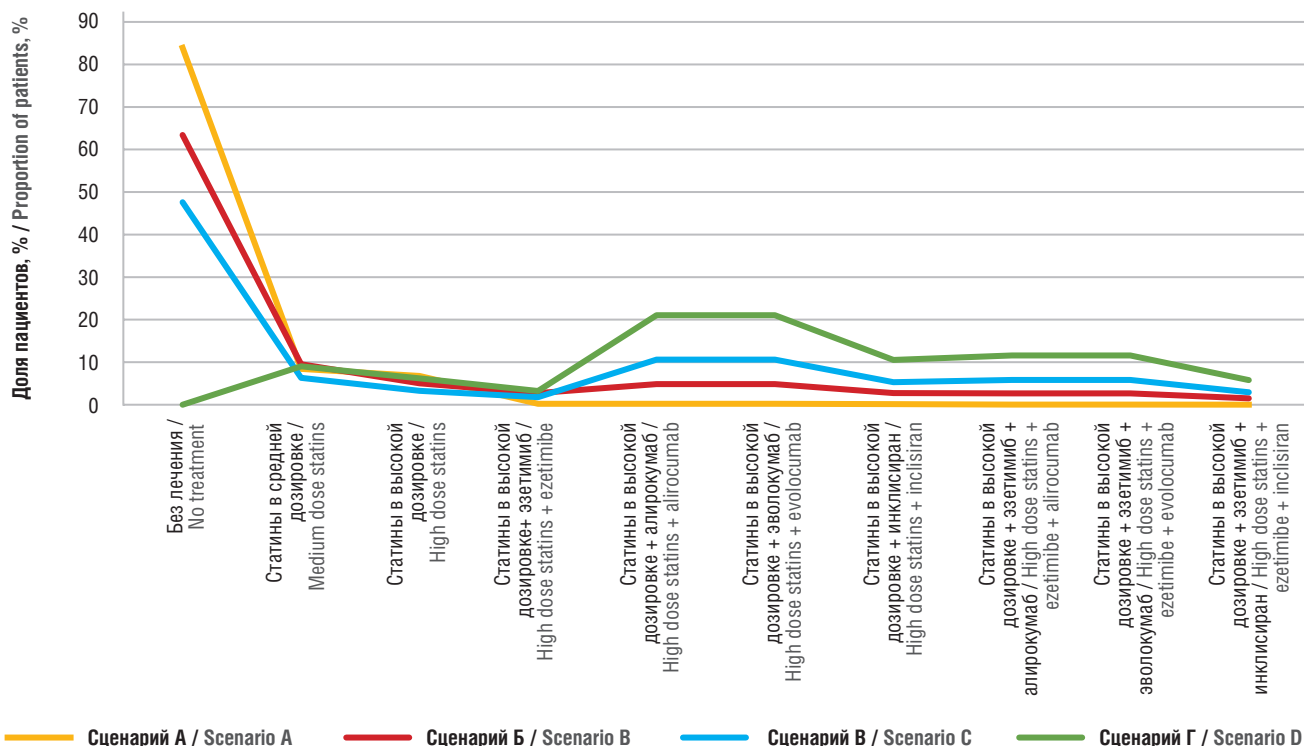


Рисунок 4. Установившееся распределение когорты пациентов по типам схем лекарственных препаратов в моделируемых сценариях

Figure 4. Steady-state distribution of cohort of patients by type of drug regimen in modelled scenarios

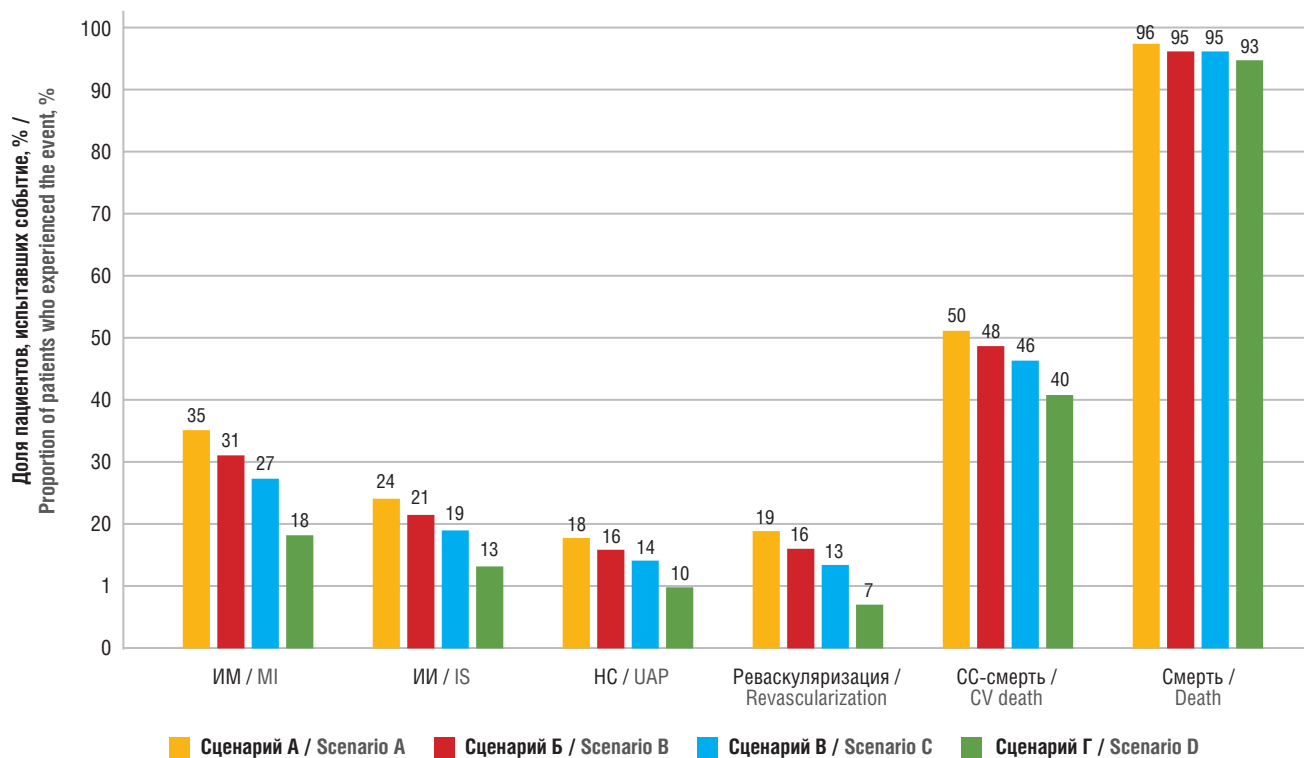


Рисунок 5. Распределение пациентов, испытавших сердечно-сосудистые исходы и смерть в моделируемых сценариях расширения программы льготного лекарственного обеспечения.

ИМ – инфаркт миокарда; ИИ – ишемический инсульт; НС – нестабильная стенокардия; СС-смерть – смерть ввиду сердечно-сосудистых причин

Figure 5. Distribution of patients who experienced cardiovascular events and death in modelled scenarios of expansion of drug provision program.

MI – myocardial infarction; IS – ischemic stroke; UAP – unstable angina pectoris; CV death – death due to cardiovascular causes

Таблица 8. Затраты и исходы на 1 пациента для сценариев расширения программы льготного лекарственного обеспечения за период моделирования 30 лет

Table 8. Costs and impacts per 1 patient for scenarios of expansion of drug provision program for 30 years modelling horizon

Параметр / Parameter	Сценарий / Scenario			
	А / A	Б / B	В / C	Г / D
Затраты на 1 пациента, руб.* / Costs per 1 patient, rub.*				
затраты на ЛП / costs of drugs	38 757	716 502	1 508 543	2 995 015
затраты на статины / costs for statins	15 359	43 599	68 959	134 207
затраты на прочие ЛП / costs of other drugs	23 398	672 902	1 439 584	2 860 808
амбулаторные затраты / outpatient costs	36 055	36 733	37 369	38 893
стационарные затраты / inpatient costs	73 260	64 581	56 434	36 926
всего / total	148 071	817 816	1 602 346	3 070 833
Исходы на 1 пациента / Outcomes per 1 patient				
серьезные СС-события, n / major CV events, n	1,09	1,00	0,91	0,71
расширенные серьезные СС-события, n / extended major CV events, n	1,45	1,31	1,19	0,88
продолжительность жизни, лет / life expectancy, years	13,56	13,90	14,23	15,00
QALY*, n	7,90	8,08	8,26	8,68
ICER*, руб. / ICER*, rub.				
за LYG / per LYG	–	1 949 393	2 180 784	2 032 444
за QALY / per QALY	–	3 598 156	4 017 636	3 749 261

Примечание. ЛП – лекарственные препараты; СС – сердечно-сосудистые; LYG (англ. life year gained) – добавленный год жизни; QALY (англ. quality-adjusted life year) – год жизни с поправкой на качество; ICER (англ. incremental cost-effectiveness ratio) – инкрементальный показатель «затраты–эффективность». * Дисконтированные значения.

Note. CV – cardiovascular; LYG – life year gained; QALY – quality-adjusted life year; ICER – incremental cost-effectiveness ratio. * Discounted values.

и реваскуляризацию) по отношению к текущей практике в базовом сценарии (сценарий Б) снизилось на 8% и 9% соответственно, в сценарии максимального расширения ЛЛО (сценарий Г) – на 35% и 39% соответственно.

Максимальный эффект по показателю продолжительности жизни наблюдался в сценарии максимального расширения ЛЛО (сценарий Г). При моделировании данного сценария продолжительность жизни пациентов возрастала на 1,44 года по сравнению с текущей ситуацией (сценарий А), в то время как при реализации базового сценария расширения ЛЛО (сценарий Б) этот показатель увеличивался на 0,34

года. В результате проведенного моделирования эффект составил от 0,19 (сценарий Б) до 0,78 (сценарий Г) дополнительных QALY.

Анализ затрат / Cost analysis

Совокупные затраты на 1 пациента при расширении программы ЛЛО возрастают с каждым последующим сценарием. Таким образом, прирост общих затрат составляет от 669 745 до 2 922 762 руб. на пациента (рис. 6). Прирост затрат в первую очередь обусловлен ростом затрат на инновационные липидснижающие ЛП. При этом сумма амбулаторных затрат показывает незначи-

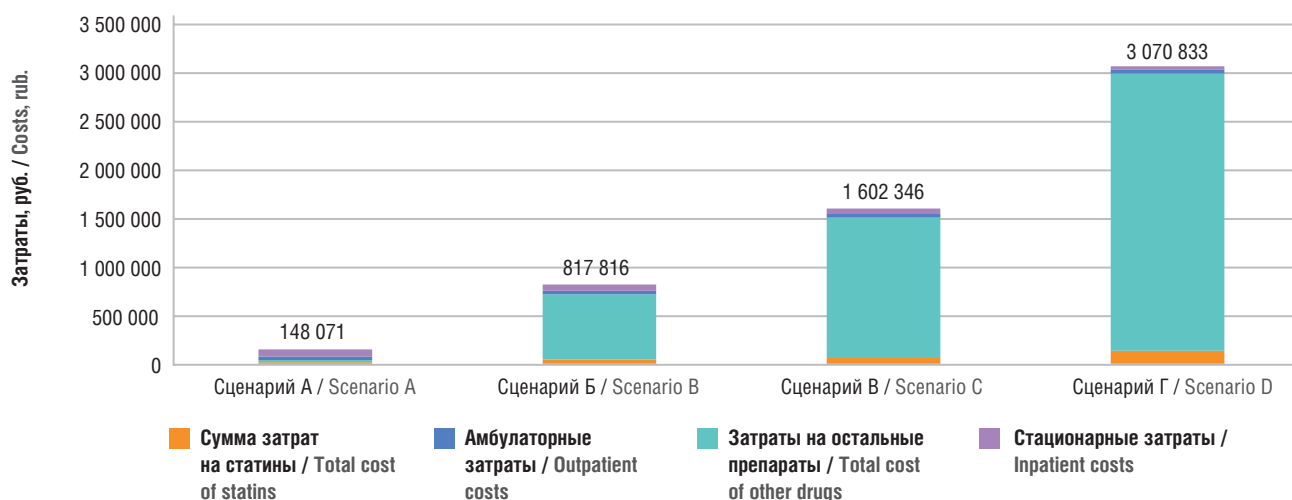


Рисунок 6. Затраты на сценарии расширения программы льготного лекарственного обеспечения

Figure 6. Costs associated with scenarios of expansion of drug provision program

тельный рост (главным образом за счет дополнительных амбулаторных посещений выживших пациентов), а госпитальные затраты сокращаются в 1,13–1,98 раза в моделируемых сценариях. Снижение затрат на госпитализацию обусловлено значительным уменьшением количества острых СС-событий.

При сопоставлении результатов различных моделируемых сценариев можно сделать вывод об увеличении затрат и эффекта от внедрения ЛЛО в каждом последующем сценарии. Однако рост затрат и эффекта не является пропорциональным, поэтому выбор наиболее затратно-эффективной стратегии должен базироваться на основании инкрементальных показателей «затраты–эффективность» (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER), рассчитанных как разница затрат по отношению к разнице в эффекте между рассматриваемым сценарием и текущей практикой.

Стоимость дополнительного года жизни (ICER за LYG) варьировала от 1,95 до 2,18 млн руб., в то время как ICER за QALY составил от 3,6 до 4,02 млн руб. Следует отметить, что значения ICER за LYG и за QALY в сценарии В (максимальное назначение инновационных ЛП) превысили значения сценария Г (максимальное назначение всей терапии). Тотальное назначение статинов и своевременный перевод пациентов на инновационную терапию при недостижении липидных целей в начале модели на популяционном уровне помогает отсрочить или исключить необходимость назначения в будущем ингибиторов PCSK9 и инклисирана и дорогостоящей терапии для части пациентов. Более того, тотальная приверженность пациентов позволяет добиться максимально возможного эффекта на уровень ХС-ЛПНП для каждой назначенной линии терапии. Затраты и исходы на 1 пациента для сценариев расширения ЛЛО за период моделирования 30 лет в зависимости от моделируемого сценария представлены в таблице 8.

Вывод о целесообразности расширения программы ЛЛО можно сделать при сопоставлении ICER с порогом готовности платить (ПГП). Значение ПГП в РФ не установлено нормативными правовыми актами, поэтому ПГП рассчитывали самостоятельно на основании методики Всемирной организации здравоохранения как трехкратный размер валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [41]. В 2022 г. 1 ВВП на душу населения составил 929 495 руб. (135 294 974 583 305 руб. ВВП / 145 557 576 жителей РФ) [42]. Таким образом, ПГП составляет 2 788 485 руб. за единицу эффекта.

Анализ эффективности / Effectiveness analysis

ICER за LYG во всех реализуемых сценариях не превышал значение ПГП, отклонение от ПГП составило от –22 до –30% в зависимости от реализуемого сценария. Можно заключить, что расширение ЛЛО по критерию LYG является затратно-эффективной (экономически эффективной) организационной медицинской технологией в контексте РФ. Однако ICER за QALY превышает рассчитанный ПГП от +29 до +44% в зависимости от сценария. Значимая разница в размере показателя ICER для двух оцениваемых исходов связана со значимым падением КЖ пациентов ввиду естественного старения когорты на длительном горизонте моделирования.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Для оценки устойчивости полученных результатов был проведен детерминистический анализ чувствительности. Наибольшее влияние на значение ICER за дополнительный QALY оказывает варьирование показателя КЖ в состоянии «высокий риск СС-событий»: при варьировании показателя на $\pm 20\%$, значение ICER за QALY изменяется на +54/–26% в базовом сценарии (сценарий Б). Умеренное влияние на ICER за QALY оказывает варьирование показателей

КЖ в состоянии «пост-ИМ», а также стоимости алирокумаба, эволокумаба и инклисирана. Варьирование прочих входных данных модели на $\pm 20\%$ оказывает влияние на ICER не более чем на $\pm 5\%$.

Ограничения исследования / Study limitations

В связи с тем, что в открытом доступе отсутствуют данные, в достаточной мере описывающие течение атеросклеротической болезни, а также характеристики пациентов в РФ, моделирование проводилось методом комбинирования нескольких российских и зарубежных источников. Данные об эффективности применяемой терапии получены из метаанализов, популяция которых была неоднородна и включала как пациентов, уже перенесших СС-событие, так и пациентов с высоким СС-риском. Кроме того, пациенты во включенных исследованиях могли принимать сопутствующую терапию, эффективность и приверженность которой не изучались в данном клинико-экономическом исследовании. Сведения о приверженности пациентов и факторе сокращения неприверженных пациентов при внедрении расширенного ЛЛО получены из зарубежных источников и не учитывают российскую практику назначения гиполипидемической терапии.

Таким образом, реальные пациенты и течение их заболевания в РФ могут не вполне соответствовать таковым в представленной модели, что могло сместить результаты моделирования. Кроме того, расчет затрат на лекарственную терапию основывался на определении стоимости единицы действующего вещества. Для ЛП, имеющих несколько различных дозировок, расчеты выполнены исходя из медианной стоимости единицы действующего вещества по всем используемым дозировкам. Таким образом, примененный в настоящем исследовании подход к определению стоимости 1 мг действующего вещества может смещать результаты исследования.

Результаты данного исследования следует трактовать с учетом указанных ограничений и допущений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Клинико-экономическая оценка продемонстрировала, что перевод пациентов высокого СС-риска, не достигших липидных целей на монотерапии статинами, на комбинированную терапию, включающую статины в высоких дозировках совместно с применением зетимиба, эволокумаба, алирокумаба и инклисирана при реализации программы ЛЛО на горизонте моделирования 30 лет:

- позволяет значительно снизить количество серьезных СС-событий по отношению к текущей практике (на 8–35% для комбинированного СС-события и на 9–39% для расширенного комбинированного СС-события в зависимости от сценария);
- позволяет увеличить продолжительность жизни на 0,34–1,44 года и число QALY на 0,19–0,78 года в зависимости от сценария;
- увеличивает общие затраты в расчете на 1 пациента (разница составила от 670 тыс. руб. до 2,9 млн руб. в зависимости от сценария), при этом обеспечивая экономию затрат в части стационарных услуг;
- является затратно-эффективной (экономически эффективной) организационной технологией по критерию LYG, однако не затратно-эффективной по критерию QALY при текущем расчетном уровне ПГП в РФ;
- полное назначение всей доступной гиполипидемической терапии всем пациентам высокого СС-риска является более затратно-эффективной стратегией расширения ЛЛО по сравнению с тотальным назначением ЛП эволокумаб, алирокумаб и инклисиран.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.; 2021. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (дата обращения 07.02.2023).
2. Barquera S., Pedroza-Tobías A., Medina C., et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res.* 2015; 46 (5): 328–38. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.06.006>.
3. Евразийская ассоциация кардиологов, Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М.; 2020. URL: https://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Diagnosis_and_correction_of_lipid_metabolism_disorders_for_the_prevention_and_treatment_of_atherosclerosis.pdf (дата обращения 07.02.2023).
4. Reiner Ž., De Backer G., Fras Z., et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 243–50. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018>.
5. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр сердечно-сосудистых заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014; 13 (6): 44–50. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>.
6. Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017; 4: 5–17.
7. Приказ Минздрава России от 29.09.2022 № 639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405467511/> (дата обращения 07.02.2023).
8. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 15.07.2022).
9. Toth P.P., Danese M., Villa G., et al. Estimated burden of cardiovascular disease and value-based price range for evolocumab in a high-risk, secondary-prevention population in the US payer context. *J Med Econ.* 2017; 20 (6): 555–64. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1284078>.
10. Gandra S.R., Villa G., Fonarow G.C., et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol.* 2016; 39 (6): 313–20. <https://doi.org/10.1002/clc.22535>.
11. Liang Z., Chen Q., Yang F., et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for myocardial infarction: the Chinese healthcare perspective. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35 (4): 775–85. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07079-6>.
12. Wilson P.W.F., D'Agostino R. Sr., Bhatt D.L., et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012; 125 (7): 695–703.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014>.
13. Taylor B., Lothgren M., Villa G., et al. Abstract 18114: Differences between observed and predicted cardiovascular event rates using the Framingham and REACH equations: the case of high-intensity statin users in the United Kingdom. *Circulation.* 2015; 132 (Suppl. 3): A18114. https://doi.org/10.1161/circ.132.suppl_3.18114.
14. Gaisenok O., Martsevich S., Tripkosh S., Lukina Y. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry. *Rev Port Cardiol.* 2015; 34 (2): 111–6. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.08.021>.
15. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (Российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012; 11 (4): 70–8. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78>.
16. Lindh M., Banefelt J., Fox K.M., et al. Cardiovascular event rates in a high atherosclerotic cardiovascular disease risk population: estimates from Swedish population-based register data. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019; 5 (3): 225–32. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy058>.
17. Центр демографических исследований Российской экономической школы. Данные. URL: <http://demogr.nes.ru/> (дата обращения 07.02.2023).
18. Краткая российская номенклатура причин смерти, основанная на ICD10. URL: http://demogr.nes.ru/images/uploads/Приложение%204_190814.pdf (дата обращения 07.02.2023).
19. Fleurence R.L., Hollenbeak C.S. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25 (1): 3–6. <https://doi.org/10.2165/00019053-200725010-00002>.
20. Danchin N., Almahmeed W., Al-Rasadi K., et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25 (10): 1087–94. <https://doi.org/10.1177/2047487318777079>.
21. Lin I., Sung J., Sanchez R.J., et al. Patterns of statin use in a real-world population of patients at high cardiovascular risk. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22 (6): 685–98. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.6.685>.
22. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M., et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28 (11): 1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
23. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376 (9753): 1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
24. Lee J., Egolom U., Parihar H., et al. Effect of ezetimibe added to high-intensity statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels: a meta-analysis. *Cardiol Res.* 2021; 12 (2): 98–108. <https://doi.org/10.14740/cr1224>.
25. Geng Q., Li X., Sun Q., Wang Z. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition in cardiovascular disease: a meta-analysis of 45 randomized controlled trials. *Cardiol J.* 2022; 29 (4): 574–81. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0110>.
26. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J., et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77 (9): 1182–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058>.
27. Briel M., Schwartz G.G., Thompson P.L., et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes. *JAMA.* 2006; 295 (17): 2046–56. <https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2046>.
28. Choudhry N.K., Avorn J., Glynn R.J., et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *New Engl J Med.* 2011; 365 (22): 2088–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMSa1107913>.
29. Ara R., Pandor A., Tumor I., et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008; 8 (6): 419–27. <https://doi.org/10.2165/0129784-200808060-00005>.

30. Kind P., Dolan P., Gudex C., Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998; 316 (7133): 736–41. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7133.736>.
31. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. URL: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcnen/visual> (дата обращения 07.02.2023).
32. Единая информационная система в сфере закупок. URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения 07.02.2023).
33. Jukema J.W., Zijlstra L.E., Bhatt D.L., et al. Effect of Alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019; 140 (25): 2054–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826>.
34. Постановление Правительства РФ от 28.12.2021 № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/403335795/> (дата обращения 07.02.2023).
35. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2019 г. № 11-7/И/2-12330 «О направлении разъяснений по вопросам формирования и экономического обоснования территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73283735/> (дата обращения 07.02.2023).
36. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.06.2021 г. № 612н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401354840/> (дата обращения 07.02.2023).
37. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.03.2021 г. № 158н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST электрокардиограммы (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». URL: <https://base.garant.ru/400577761/> (дата обращения 07.02.2023).
38. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.04.2021 г. № 410н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». URL: <https://base.garant.ru/400802511/> (дата обращения 07.02.2023).
39. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2022 год (утв. Министерством здравоохранения РФ и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 2 февраля 2022 г. №№ 11-7/И/2-1619, 00-10-26-2-06/750). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403402448/> (дата обращения 07.02.2023).
40. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф. и др. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2019: 270 с.
41. Marseille E., Larson B., Kazi D.S., et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015; 93 (2): 118–24. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>.
42. Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. Валовой внутренний продукт. URL: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> (дата обращения 24.01.2023).

REFERENCES:

1. Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia. Statistical collection. Moscow; 2021 (in Russ.). Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
2. Barquera S., Pedroza-Tobías A., Medina C., et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res*. 2015; 46 (5): 328–38. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.06.006>.
3. Eurasian Association of Cardiologists, National Society for the Study of Atherosclerosis. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Moscow; 2020. Available at: https://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Diagnosis_and_correction_of_lipid_metabolism_disorders_for_the_prevention_and_treatment_of_atherosclerosis.pdf (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
4. Reiner Ž., De Backer G., Fras Z., et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 243–50. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018>.
5. Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13 (6): 44–50 (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>.
6. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017; 4: 5–17 (in Russ.).
7. Order of the Ministry of Health of the RF of 29.09.2022 No. 639n “On approval of the list of medicines for medical use in order to provide outpatient care to persons under dispensary supervision who have suffered acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, as well as who underwent coronary artery bypass grafting, coronary artery angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases, within 2 years from the date of diagnosis and (or) surgical intervention”. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405467511/> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
8. State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russ.) (accessed 15.07.2022).
9. Toth P.P., Danese M., Villa G., et al. Estimated burden of cardiovascular disease and value-based price range for evolocumab in a high-risk, secondary-prevention population in the US payer context. *J Med Econ*. 2017; 20 (6): 555–64. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1284078>.
10. Gandra S.R., Villa G., Fonarow G.C., et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol*. 2016; 39 (6): 313–20. <https://doi.org/10.1002/clc.22535>.
11. Liang Z., Chen Q., Yang F., et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for myocardial infarction: the Chinese healthcare perspective. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021; 35 (4): 775–85. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07079-6>.
12. Wilson P.W.F., D'Agostino R. Sr., Bhatt D.L., et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012; 125 (7): 695–703.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014>.
13. Taylor B., Lothgren M., Villa G., et al. Abstract 18114: Differences between observed and predicted cardiovascular event rates using the Framingham and REACH equations: the case of high-intensity statin users in the United Kingdom. *Circulation*. 2015; 132 (Suppl. 3): A18114. https://doi.org/10.1161/circ.132.suppl_3.18114.
14. Gaisenk O., Martsevich S., Tripkosh S., Lukina Y. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry. *Rev Port Cardiol*. 2015; 34 (2): 111–6. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.08.021>.

15. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (4): 70–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78>.
16. Lindh M., Banefelt J., Fox K.M., et al. Cardiovascular event rates in a high atherosclerotic cardiovascular disease risk population: estimates from Swedish population-based register data. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5 (3): 225–32. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy058>.
17. Center for Demographic Research of the Russian School of Economics. Data. Available at: <http://demogr.nes.ru/> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
18. Brief Russian nomenclature of causes of death based on ICD10. Available at: http://demogr.nes.ru/images/uploads/Приложение%204_190814.pdf (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
19. Fleurence R.L., Hollenbeak C.S. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25 (1): 3–6. <https://doi.org/10.2165/00019053-200725010-00002>.
20. Danchin N., Almahmeed W., Al-Rasadi K., et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25 (10): 1087–94. <https://doi.org/10.1177/2047487318777079>.
21. Lin I., Sung J., Sanchez R.J., et al. Patterns of statin use in a real-world population of patients at high cardiovascular risk. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22 (6): 685–98. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.6.685>.
22. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M., et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28 (11): 1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
23. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376 (9753): 1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
24. Lee J., Egolom U., Parihar H., et al. Effect of ezetimibe added to high-intensity statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels: a meta-analysis. *Cardiol Res*. 2021; 12 (2): 98–108. <https://doi.org/10.14740/cr1224>.
25. Geng Q., Li X., Sun Q., Wang Z. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition in cardiovascular disease: a meta-analysis of 45 randomized controlled trials. *Cardiol J*. 2022; 29 (4): 574–81. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0110>.
26. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J., et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77 (9): 1182–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058>.
27. Briel M., Schwartz G.G., Thompson P.L., et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes. *JAMA*. 2006; 295 (17): 2046–56. <https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2046>.
28. Choudhry N.K., Avorn J., Glynn R.J., et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2011; 365 (22): 2088–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1107913>.
29. Ara R., Pandor A., Tumor I., et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8 (6): 419–27. <https://doi.org/10.2165/0129784-200808060-00005>.
30. Kind P., Dolan P., Gudex C., Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998; 316 (7133): 736–41. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7133.736>.
31. The State Register of manufacturers' maximum selling prices for medicines included in the list of vital and essential drugs. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnhotpusknyhcn/visual> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
32. Unified information system in the field of procurement. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
33. Jukema J.W., Zijlstra L.E., Bhatt D.L., et al. Effect of Alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019; 140 (25): 2054–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826>.
34. Decree of the Government of the RF of 28.12.2021 No. 2505 “On the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2022 and for the planning period of 2023 and 2024” (with amendments and additions). Available at: <https://base.garant.ru/403335795/> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
35. Letter of the Ministry of Health of the RF of 24.12.2019 No. 11-7/1/2-12330 “On sending explanations on the formation and economic justification of territorial programs of state guarantees of free medical care to citizens”. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73283735/> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
36. Order of the Ministry of Health of the RF of 10.06.2021 No. 612n “On approval of the standard of medical care for adults with acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram (diagnosis, treatment and follow-up)”. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401354840/> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
37. Order of the Ministry of Health of the RF of 02.03.2021 No. 158n “On approval of the standard of medical care for adults with acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram (diagnosis, treatment and follow-up)”. Available at: <https://base.garant.ru/400577761/> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
38. Order of the Ministry of Health of the RF No. 410n of 28.04.2021 “On approval of the standard of medical care for adults with stable coronary heart disease (diagnosis, treatment and follow-up)”. Available at: <https://base.garant.ru/400802511/> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
39. Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of Compulsory Health Insurance for 2022 (approved by the Ministry of Health of the RF and the Federal Compulsory Health Insurance Fund on February 2, 2022 No. 11-7/1/2-1619, 00-10-26-2-06/750). Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403402448/> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
40. Bockeria L.A., Miliievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., et al. Cardiovascular surgery – 2018. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 2019: 270 pp. (in Russ.).
41. Marseille E., Larson B., Kazi D.S., et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015; 93 (2): 118–24. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>.
42. Federal State Statistics Service. National accounts. Gross domestic product. Available at: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> (in Russ.) (accessed 24.01.2023).

Сведения об авторах

Бессонова Татьяна Олеговна – главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия), старший преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Пенза, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1814-813X>.

Мухортова Полина Алексеевна – ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>. E-mail: muhortova@rosmedex.ru.

Терян Роза Артемовна – к.м.н., главный специалист отдела методологии разработки и экспертной оценки клинических рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2411-9378>; РИНЦ SPIN-код: 5860-9716.

Багдасаров Арсен Дмитриевич – специалист отдела методического обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия), аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9423-3432>.

Мусина Нурия Загитовна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), начальник Управления международной деятельности ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>; WoS ResearcherID: C-8075-2018; Scopus AuthorID: 56526954600; РИНЦ SPIN-код: 7656-0204.

About the authors

Tatiana O. Bessonova – Chief Expert, Department of Methodological Support for Comprehensive Assessment of Technologies in Health Care, Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia); Senior Lecturer, Chair of Health Care and Public Health Organization, Penza Institute of Advanced Medical Training – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Penza, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1814-813X>.

Polina A. Mukhortova – Leading Expert, Department of Methodological Support for Comprehensive Assessment of Technologies in Health Care, Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>. E-mail: mukhortova@rosmedex.ru.

Rosi A. Teryan – MD, PhD, Chief Expert, Department of Methodology for Development and Expert Evaluation of Clinical Recommendations, Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2411-9378>; RSCI SPIN-code: 5860-9716.

Arsen D. Bagdasarov – Expert, Department of Methodological Support of Standardization, Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia); Postgraduate, Chair of Pharmacy Management and Economics, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9423-3432>.

Nuria Z. Musina – PhD (Pharm.), Associate Professor, Chair of Pharmacy Management and Economics, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia); Head of International Activities Department, Central Research Institute of Health Care Organization and Informatization (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>; WoS ResearcherID: C-8075-2018; Scopus AuthorID: 56526954600; RSCI SPIN-code: 7656-0204.