

# Использование препарата высококонцентрированных полиненасыщенных жирных кислот в профилактике осложнений после перенесенного инфаркта миокарда. Анализ стоимость-полезность.

**Плавинский С. Л.**

*д.м.н., заведующий кафедрой педагогики, философии и права*

**Барина А. Н.**

*к.м.н., доцент, доцент кафедры семейной медицины*

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

*Ответственный автор – Плавинский Святослав Леонидович, E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru*

## Аннотация

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

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, полиненасыщенные жирные кислоты, анализ стоимость-полезность, года жизни, откорректированные на качество (QALY).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей проблемой современного здравоохранения, несмотря на успехи медикаментозного и хирургического лечения. Поэтому эффективная терапия и профилактика этих заболеваний должна быть доступна как можно большему количеству пациентов, желательно путем предоставления государственных гарантий их цены и возможности получения их в рамках программ закупок препаратов стационарами. Это означает, в частности, включение данных препаратов в список ЖНВЛП. Как известно, в этом списке отсутствуют препараты высококонцентрированных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), несмотря на публикацию в 1999 году результатов крупного исследования – GISSI Prevenzione [1], которое показало, что использование данных препаратов приводит к выраженному

снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Частично это может быть связано с тем, что, когда речь заходит об использовании ПНЖК для профилактики, речь идет не о конкретном препарате с четко фиксированной дозировкой и составом, а о различных препаратах, с разными дозировками и лекарственными формами, которые рассматриваются авторами обзоров, как взаимозаменяемые.

Например, авторы мета-анализа по применению ПНЖК для профилактики последующих осложнений ССЗ (Rizos и соавт. [2]) отметили отсутствие эффекта, однако следует заметить, что данное исследование суммарно анализировало все исследования, включая диетические вмешательства и использование низких доз ПНЖК. Также в таблицах в статье указано, что в случае вторичной профилактики ПНЖК приводят к значимому снижению вероятности смерти от ССЗ (ОШ=0,81, 95%ДИ=0,70-0,93). Другая работа с участием авторов этого мета-анализа [3], выявила 21 работу (рандомизированные контролируемые исследования), однако большинство из этих исследований включали менее тысячи обследованных и не могли обнаружить эффект. Из исследований, включивших большее количество обследованных, GISSI Prevenzione [1] и GISSI HF [4] обнаружили снижение сердечно-сосудистой смертности, последнее исследование включало пациентов с сердечной недостаточностью. GISSI Prevenzione включило почти 11 тысяч человек, GISSI-HF – 7 тысяч человек. Другое крупное исследование – в Японии [5] – включило почти 15 тысяч человек и установило наличие положительного эффекта в случае использования ПНЖК для профилактики у лиц, с уже имеющимися ССЗ. Два крупных исследования, которые не выявили положительного эффекта – Galan и соавт. [6] и Kromhout и соавт. [7] – использовали более низкие дозировки ПНЖК, и количество исходов в этих исследованиях было мало. Последнее из них использовало обогащенный ПНЖК маргарин, а не лекарственное средство для профилактики. Еще одно – немецкое – исследование [8], включило 3,8 тысячи человек, но срок наблюдения составил всего лишь один год и, как отмечают сами авторы исследования, предполагаемая статистическая мощность в 80% не была достигнута. Статистическая мощность составила 44% для планируемого снижения риска внезапной смерти от ССЗ на 45% и 19% для снижения риска на 25%. Иными словами, если реальный эффект ПНЖК состоит в снижении риска внезапной смерти на 25%, вероятность установить это в цитируемом исследовании была меньше одной пятой. При этом следует напомнить, что снижение риска в исследовании GISSI Prevenzione было меньшим. Еще два исследования, каждое из которых включило по 12,5 тысяч пациентов, не смогли продемонстрировать положительного эффекта, проводились в группе лиц с дисгликемией [9] и пациентов с множественными факторами риска ишемической болезни сердца [10]. При этом авторы последнего исследования отмечают, что сердечно-сосудистая смертность в их исследовании была низкой и, кроме того, положительный эффект этиловых эфиров ПНЖК может проявляться в подгруппе лиц, которые уже перенесли инфаркт миокарда и более склонны к развитию нарушений ритма (в результате наличия рубцовых изменений или дисфункции левого желудочка), чем в общей популяции. При этом именно нарушения ритма могут являться тем механизмом, на который воздействуют ПНЖК, по крайней мере на это указывает ряд исследований [11].

Следует указать, что нельзя обсуждать эффекты ПНЖК в целом [12], без определения конкретного препарата с конкретным составом, о котором идет речь. Препарат, использовавшийся в исследовании GISSI Prevenzione доступен в Российской Федерации под торговым наименованием Омакор и содержит в одной капсуле в 1000 мг 460 мг этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты и 380 мг этилового эфира докозагексаеновой кислоты. Именно для этого препарата была показана эффективность в крупном рандомизированном контролируемом исследовании, подтвержденная в другом исследовании на группе пациентов с сердечной недостаточностью. Отечественные авторы [13] показали, что через 36 мес. наблюдения в группе лиц, перенесших инфаркт миокарда, на фоне применения этого препарата наблюдалось уменьшение частоты повторных инфарктов миокарда, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, прогрессирования стенокардии и нарушений сердечного ритма.

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

## Материалы и методы

В исследовании была использована марковская модель, базировавшаяся на результатах исследования GISSI Prevenzione [1] и предполагавшая существование нескольких состояний. Начальным было состояние после перенесенного инфаркта миокарда. Далее учитывались возможности повторного инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (отдельно) и других причин. В соответствии с результатами GISSI Prevenzione были определены вероятности повторного инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в группах, которые получали высококонцентрированные ПНЖК и у тех, кто данную терапию не получал. Вероятности были переведены в месячные показатели с учетом продолжительности исследования (42 месяца). Для того, чтобы учесть рост смертности с возрастом, по данным официального статистического наблюдения были определены коэффициенты по возрастной смертности населения Российской Федерации ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)). Далее, коэффициенты для возрастной группы 50-54 годы были приняты за базовые и был определен множитель, который показывал, насколько смертность увеличивается за каждое пятилетие. Этот множитель был затем применен к показателям смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и других причин. Данные по смертности от причин, иных, нежели сердечно-сосудистые заболевания, были взяты из работы Weinblatt и соавт. [16], после сравнения суммарной смертности от ССЗ и других причин с показателями общей смертности населения

Российской Федерации с учетом повышения смертности лиц, перенесших инфаркт миокарда, как описано в работе Johansson и соавт. [17].

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

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

При оценке стоимостных показателей предполагалось, что после перенесенного повторного инфаркта миокарда пациент направляется на реабилитацию, соответственно, стоимость повторного инфаркта миокарда складывается из стоимости лечения инфаркта миокарда в стационаре и реабилитации. Стоимости были взяты из Генерального тарифного соглашения по г. Санкт-Петербургу за 2017 год, как стоимости за завершённый случай по клинико-статистическим группам (КСГ) – «повторный или рецидивирующий инфаркт миокарда» (код 291100) и реабилитация «острые и подострые формы ИБС» (код 511550), также в рамках анализа чувствительности использовались стоимости КСГ 511551 реабилитация «острые и подострые формы ИБС у пациентов с сопутствующей полиморбидной патологией». Для учета расходов, понесенных в случае смерти от сердечно-сосудистых заболеваний брались данные по стоимости госпитализации при инфаркте миокарда и для внезапной смерти учитывалась стоимость одного дня, для не внезапной – половины нормативного срока госпитализации. Далее эти стоимости сводились воедино исходя из частоты внезапной и не внезапной смерти в исследовании GISSI Prevenzione [1].

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

Стоимость терапии высококонцентрированными этиловыми эфирами ПНЖК была определена на основании анализа цен на препарат Омакор в аптеках г. Санкт-Петербурга (поиск был выполнен 15/08/2017). В базовом сценарии использовалась минимальная

стоимость упаковки, тогда как в рамках анализа чувствительности были использованы как сниженная на 17% цена, так и максимальная стоимость препарата в аптечной сети. Предполагалось, что срок приема препарата и частота отказов от терапии аналогичны таковому в исследовании GISSI Prevenzione, эффект от приема сохраняется и после его окончания.

Полезности марковских состояний для определения качества жизни были взяты из работы Petronich и соавт. [22]. Предполагалось, что полезность состояния в период реабилитации совпадает с таковой в острой фазе инфаркта миокарда.

Все расходы и полезности дисконтировались под 3% годовых.

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

## Результаты

В исследовании GISSI Prevenzioni за 42 месяца наблюдения среди 5666 пациентов, получавших высококонцентрированные ПНЖК было 133 нефатальных инфаркта миокарда, 123 инсульта, 291 случай смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В группе контроля (5668 человек) соответствующие значения составили 137 случаев нефатального инфаркта миокарда, 123 инсульта и 348 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Эти данные, совместно с данными по выживаемости после перенесенного инфаркта миокарда других авторов позволили сконструировать матрицу помесечных переходов из одного состояния в другое (табл. 1) и установить изменения, которые возникали при применении ПНЖК.

*Таблица 1. Матрица вероятностей переходов из одного состояния в другое, контрольная группа.*

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

Примечание. В ходе моделирования вероятность смерти от ССЗ и других причин менялась. Состояния «ИМ» и «реабилитация после ИМ» имеют продолжительность в один цикл

Результаты моделирования приведены в табл. 2. Как видно из этой таблицы, применение этиловых эфиров ПНЖК приводит к увеличению продолжительности жизни примерно на год (11 месяцев) и приводит к сохранению 0,5 лет качественной жизни (QALY).

*Таблица 2. Результаты модельной оценки эффективности и затратной эффективности применения высококонцентрированных ПНЖК (вПНЖК).*

Показатель	вПНЖК	контроль	Разность
Года жизни	16,5	15,7	0,9
QALY	11,2	10,7	0,5
Расходы (дисконтированные), руб.	57819	8224	49595
ICER руб/QALY	105039		
Суммарная выгода, тыс. руб.	780,5		

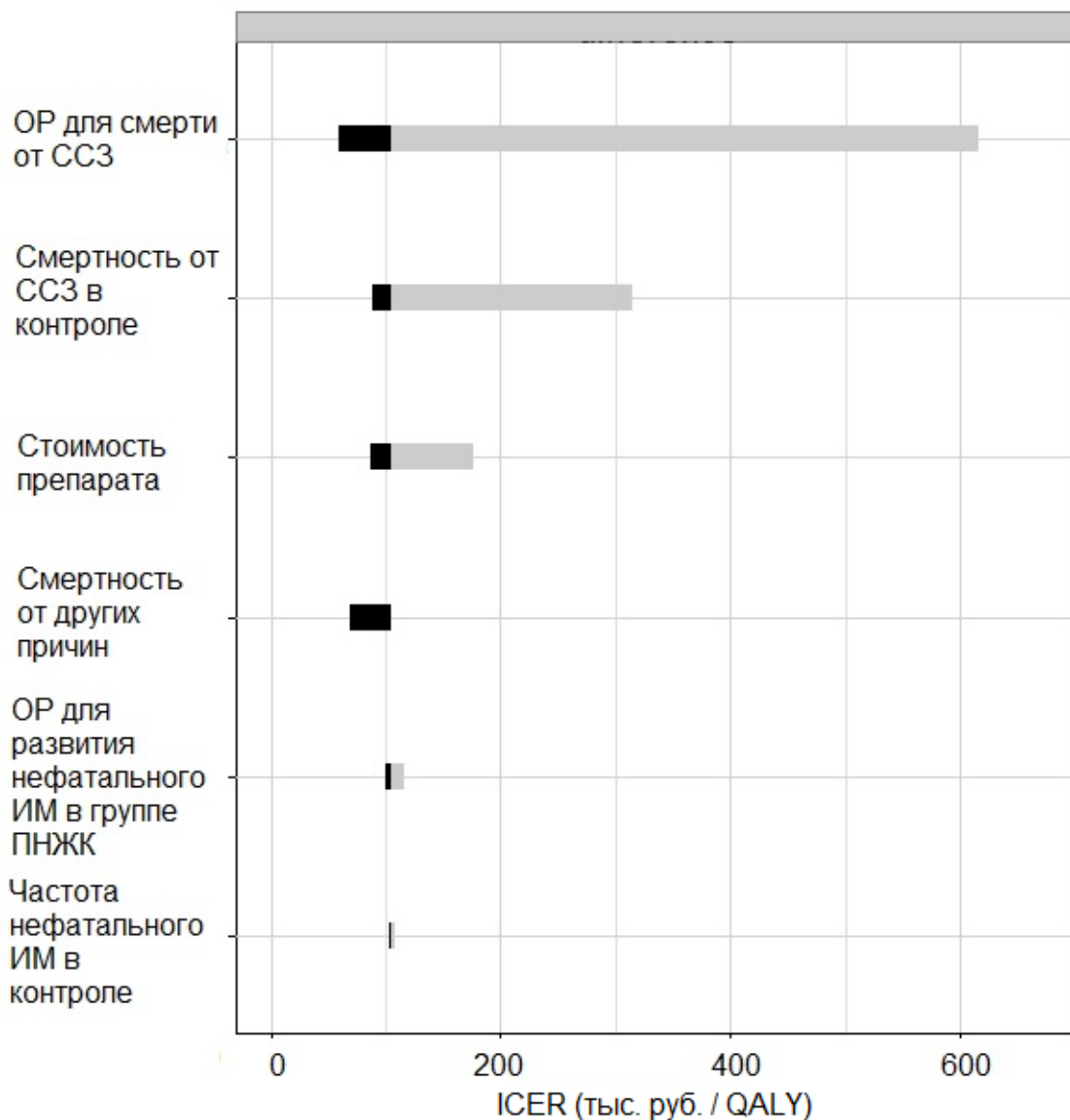
Вместе с тем, расходы на препарат не компенсировались изменениями в расходах на госпитализации, поскольку основным эффектом, который был отмечен в исследовании GISSI Prevenzione было снижение количества случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а расходы на погребение и потерянные в результате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

Обычно порог готовности заплатить за новую медицинскую технологию принимается равным утроенному годовому ВВП на душу населения [24,25]. Для 2016 года ВВП на душу населения составил 586 тысяч рублей (<http://www.gks.ru/>), соответственно, тройной порог готовности заплатить составил 1758 тысяч рублей. С учетом этого, показатель суммарной выгоды от применения высококонцентрированных ПНЖК после острого инфаркта миокарда составляет 780,5 тысяч рублей на человека.

Другим способом оценки затратной эффективности является расчет инкрементного показателя стоимости-эффективности, который показывает стоимость за один добавленный год качественной жизни. Этот показатель составил чуть более 105 тысяч. При сравнении с ВВП на душу населения предлагается делить все вмешательства на крайне эффективные (менее одного ВВП за один QALY), эффективные (менее трех ВВП на душу населения за один QALY) и неэффективные (более трех ВВП на душу населения за один QALY). В базовой модели было очевидно, что применение высококонцентрированных ПНЖК относится к крайне эффективным вмешательствам. Для оценки устойчивости данного вывода был проведен унивариантный анализ чувствительности, в рамках которого изучаемые параметры варьировали в пределах своих 95% доверительных интервалов (т.е. интервалов, где с заданной вероятностью находится популяционное значение), а показатели стоимости препарата варьировали от 1200 рублей до максимальных значений в аптечной сети. Результаты этого анализа

приведены на рис. 1, где факторы отсортированы в порядке значимости влияния на показатель, с наиболее значимыми, находящимися наверху.

Рисунок 1. Результаты детерминистского анализа чувствительности (ОР – относительный риск, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМ – инфаркт миокарда).



Как видно из этого рисунка, наиболее значимым фактором, который влиял на стоимость одного добавленного года качественной жизни, был относительный риск смерти от ССЗ при применении препарата высококонцентрированных ПНЖК. Чем он был ближе к единице, тем больше становилось значение ICER. На втором месте шла смертность от ССЗ в контроле, далее шла стоимость препарата, однако заметно, что она влияла на стоимость за один год качественной жизни значительно меньше. Влияние остальных переменных было минимальным. Вместе с тем видно, что только при самых низких оценках эффективности ПНЖК (относительный риск 0,97 вместо 0,91, наблюдавшегося в исследовании GISSI Prevenzione), стоимость за один год добавленной качественной жизни выходит за границу крайне высокой эффективности, и то на 30 тысяч рублей или 5,1%.

Показатель даже не приближался к порогу готовности заплатить, поэтому использование высококонцентрированных этиловых эфиров омега-3 ПНЖК (препарат Омакор) после перенесенного инфаркта миокарда для профилактики дальнейших осложнений с экономической точки зрения можно считать, как минимум, эффективным.

Если же для профилактики отбирается меньшая группа, с высоким риском смерти, например, на основе критериев GRACE [26], то стоимость одного добавленного года качественной жизни падает еще сильнее. Так, для пациента с низким систолическим артериальным давлением, признаками сердечной недостаточности, отклонением сегмента ST, наличием биомаркеров некроза и в возрасте 65 лет, стоимость дополнительного года качественной жизни составит всего 73,4 тысячи рублей. Расчет риска повторного инфаркта миокарда и смерти от ССЗ был произведен с помощью калькулятора риска (<http://www.gracescore.org/website/webversion.aspx>).

Одним из объяснений эффекта высококонцентрированных этиловых эфиров ПНЖК после инфаркта миокарда, как указывалось выше, является возможный антиаритмогенный эффект. Интересно, что использование ПНЖК влияло также на осложнения после аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Данные мета-анализа (Costanzo и соавт., 2013 [20]) показали, что преоперативное использование омега-3 ПНЖК значительно снижает вероятность развития в послеоперационном периоде фибрилляции предсердий, в особенности этот эффект был выражен если выполнялось изолированное АКШ (ОШ=0,66, 95%ДИ=0,5...0,87). Фибрилляция предсердий после операции аорто-коронарного шунтирования не только является плохим прогностическим признаком, но и приводит к дополнительным затратам системы здравоохранения. Согласно данным Villareal и соавт. [27], пациенты, у которых развивалась фибрилляция предсердий, проводили в стационаре на 4 дня больше, причем, как показали Mathew и соавт. [28], продолжительность их нахождения в отделении интенсивной терапии была на 13 часов больше. Мы оценили эффект от применения высококонцентрированных этиловых эфиров ПНЖК на расходы системы здравоохранения, если они даются в качестве преоперативной профилактики на основе данных исследования Calo и соавт. [21], где использовался тот же препарат, что и в исследовании GISSI Prevenzione. Было установлено, что 5-дневная профилактика данным препаратом перед выполнением операции приводит к значительной экономии средств системы здравоохранения. Поскольку в исследовании Calo и соавт. [21] применение препарата приводило к уменьшению продолжительности госпитализаций примерно на один день, а стоимость профилактики составила 514,3 руб. на человека, то, учитывая стоимость одного койко-дня это означало экономию в 653,6 руб. на человека. Учитывая, что стоимость одного койко-дня составляет 1298 рублей, это означает сокращение расходов на 50,3% или на 6,1% если рассматривать полную продолжительность госпитализации.



## Выводы

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

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

## Список литературы

1. GISSI. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico *Lancet* 1999; 354 (9177): 447–455.
2. Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E. et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis *JAMA* 2012; 308 (10): 1024–1033.
3. Rizos E.C., Elisaf M.S. Does Supplementation with Omega-3 PUFAs Add to the Prevention of Cardiovascular Disease? *Curr Cardiol Rep.* 2017; 19 (6): 47–55.
4. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1223–1230.
5. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369 (9567): 1090–1098.
6. Galan P., Kesse-Guyot E., Czernichow S. et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; Vol. 341: c6273.
7. Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M. et al. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (21): 2015–2026.
8. Rauch B., Schiele R., Schneider S. et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122 (21): 2152–2159.
9. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J., Gerstein H.C. et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367 (4): 309–318.

10. Roncaglioni M.C., Tombesi M., Avanzini F. et al. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (22): 1800–1808.
11. Christou G.A., Christou K.A., Korantzopoulos P. et al. The Current Role of Omega-3 Fatty Acids in the Management of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2015; 16 (9): 22870–22887.
12. Ramsden C.E., Hibbeln J.R., Majchrzak S.F., Davis J.M. N-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2010; 104 (11): 1586–1600.
13. Синькова М.Н., Исаков Л.К., Тарасов Н.И., Тепляков А.Т. Отдаленные эффекты влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на течение ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (6): 32–37.
14. Lamotte M., Annemans L., Kawalec P., Zoellner Y. A multi-country health economic evaluation of highly concentrated N-3 polyunsaturated fatty acids in secondary prevention after myocardial infarction. *Pharmacoeconomics* 2006; 24 (8): 783–795.
15. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения ω-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Клиническая фармакология и терапия* 2011; 20 (3): 75–79.
16. Weinblatt E., Goldberg J.D., Ruberman W. et al. Mortality after first myocardial infarction. Search for a secular trend. *JAMA* 1982; 247 (11): 1576–1581.
17. Johansson S., Rosengren A., Young K., Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17 (1): 53.
18. Smolina K., Wright F.L., Rayner M., Goldacre M.J. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5 (4): 532–540.
19. Zhang Y.F., Gao H.F., Hou A.J., Zhou Y.H. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on cancer incidence, non-vascular death, and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health.* 2014; 14: 204.
20. Costanzo S., di Niro V., Di Castelnuovo A. et al. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (4): 906–911.
21. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (10): 1723–1728.
22. Permpnich A., Kulsomboon V., Udol K. Cost-effectiveness analysis of highly concentrated n-3 polyunsaturated fatty acids in secondary prevention after myocardial infarction. *Asian Biomedicine.* 2015; 9 (1): 21–30.
23. Filipovic-Pierucci A., Zarca K., Durand-Zaleski I. Markov models for health economic evaluation: The R Package Heemod. *ArXiv e-prints* 2017. R package version 0.9.1. 1702.03252.
24. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика* 2011; 4 (1): 7–12.
25. Колбин А.С., Максимкина Е.А., Курьлев А.А. Стоимость дополнительной эффективности противоопухолевых препаратов (по данным ограничительных списков). *Ремедиум* 2016; (11): 56–60.

26. Fox K.A., Fitzgerald G., Puymirat E. et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014; 4 (2): e004425.
27. Villareal R.P., Hariharan R., Liu B.C. et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (5): 742–748.
28. Mathew J.P., Parks R., Savino J.S. et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1996; 276 (4): 300–306.

## Use of highly concentrated polyunsaturated fatty acids for prevention after myocardial infarction. Cost-utility analysis

**Plavinskii S. L.**

*MD, PhD, DSc., Head, Department of Teaching, Philosophy and Law*

**Barinova A. N.**

*MD, PhD, Associated Professor, Department of Family Medicine*

*Federal State Budgetary Educational Institution for Higher Training «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» Ministry of Health of the Russian Federation*

*Corresponding author: Sviatoslav L. Plavinskii, E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru*

*Information about authors:*

*Barinova A. N. <http://orcid.org/0000-0001-8215-086X>*

*Plavinskii S.L., <http://orcid.org/0000-0001-9159-6177>*

### Summary

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

**Key words:** myocardial infarction, cardiovascular mortality, polyunsaturated fatty acids, cost-utility analysis, quality-adjusted life years (QALY)

### References

1. "Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial." *The Lancet* 354, no. 9177 (1999): 447-55. doi:10.1016/s0140-6736(99)07072-5.

2. Rizos, Evangelos C., Evangelia E. Ntzani, Eftychia Bika, Michael S. Kostapanos, and Moses S. Elisaf. "Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events." *Jama* 308, no. 10 (2012): 1024. doi:10.1001/2012.jama.11374.
3. Rizos, Evangelos C., and Moses S. Elisaf. "Does Supplementation with Omega-3 PUFAs Add to the Prevention of Cardiovascular Disease?" *Current Cardiology Reports* 19, no. 6 (2017). doi:10.1007/s11886-017-0856-8.
4. Investigators, Gissi-Hf. "Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet* 372, no. 9645 (2008): 1223-230. doi:10.1016/s0140-6736(08)61239-8.
5. Yokoyama, M., H. Origasa, and M. Matsuzaki. "Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis." *The Lancet* 369, no. 9567, 1090-098.
6. Galan, P., E. Kesse-Guyot, S. Czernichow, S. Briancon, J. Blacher, and S. Hercberg. "Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial." *Bmj* 341, no. Nov 29 1 (2010): C6273. doi:10.1136/bmj.c6273.
7. Kromhout, Daan, Erik J. Giltay, and Johanna M. Geleijnse. "N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction." *New England Journal of Medicine* 363, no. 21 (2010): 2015-026. doi:10.1056/nejmoa1003603.
8. Rauch, B., R. Schiele, S. Schneider, F. Diller, N. Victor, H. Gohlke, M. Gottwik, G. Steinbeck, U. Del Castillo, R. Sack, H. Worth, H. Katus, W. Spitzer, G. Sabin, and J. Senges. "Response to Letters Regarding Article, "OMEGA, A Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction"." *Circulation* 124, no. 1 (2011). doi:10.1161/circulationaha.111.027243.
9. ORIGIN Trial Investigators, Bosch, J., Gerstein, H. C. et al. "N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Dysglycemia." *New England Journal of Medicine* 367, no. 18 (2012): 1760-761. doi:10.1056/nejmc1210552.
10. Roncaglioni, M. C., M. Tombesi, and F. Avanzini. "N-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors." *New England Journal of Medicine* 368, no. 22 (2013): 2146. doi:10.1056/nejmx130018.
11. Christou, Georgios, Konstantinos Christou, Panagiotis Korantzopoulos, Evangelos Rizos, Dimitrios Nikas, and John Goudevenos. "The Current Role of Omega-3 Fatty Acids in the Management of Atrial Fibrillation." *International Journal of Molecular Sciences* 16, no. 9 (2015): 22870-2887. doi:10.3390/ijms160922870.
12. Ramsden, Christopher E., Joseph R. Hibbeln, Sharon F. Majchrzak, and John M. Davis. "N-6 Fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials." *British Journal of Nutrition* 104, no. 11 (2010): 1586-600. doi:10.1017/s0007114510004010.
13. Sin'kova, M. N., L. K. Isakov, N. I. Tarasov, and A. T. Teplyakov. "Otdalennye ehffekty vliyaniya omega-3 polinenasyshchennyh zhirnyh kislot na techenie ishemicheskoy bolezni serdca u bol'nyh, perenesshih infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST na fone mnogososudistogo stenoziruyushchego ateroskleroza koronarnykh arterij [Long-term effects of the influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the course of coronary heart disease in patients who underwent myocardial infarction with ST-segment elevation on the background of multivessel stenosing coronary artery atherosclerosis]." *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 13, no. 6 (2014): 32-37.
14. Lamotte, Mark, Lieven Annemans, Pawel Kawalec, and York Zoellner. "A Multi-Country Health Economic Evaluation of Highly Concentrated N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Secondary Prevention after Myocardial Infarction." *PharmacoEconomics* 24, no. 8 (2006): 783-95. doi:10.2165/00019053-200624080-00005.

15. Rudakova, A. V. "Farmakoehkonomicheskie aspekty primeneniya w-3 polinenasyschennyh zhirnyh kislot v lecheniizabolevaniy serdechno-sosudistoj sistemy [Pharmacoeconomic aspects of the use of w-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of cardiovascular diseases]. ." *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 20, no. 3, 75-79.
16. Weinblatt, Eve, J. D. Goldberg, and W. Ruberman. "Mortality After First Myocardial Infarction." *Jama* 247, no. 11 (1982): 1576. doi:10.1001/jama.1982.03320360026025.
17. Johansson, Saga, Annika Rosengren, Kate Young, and Em Jennings. "Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review." *BMC Cardiovascular Disorders* 17, no. 1 (2017). doi:10.1186/s12872-017-0482-9.
18. Smolina, K., F. L. Wright, M. Rayner, and M. J. Goldacre. "Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010." *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 5, no. 4 (2012): 532-40. doi:10.1161/circoutcomes.111.964700.
19. Zhang, Yu-Fei, Hong-Fang Gao, An-Ji Hou, and Yu-Hao Zhou. "Effect of omega-3 fatty acid supplementation on cancer incidence, non-vascular death, and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials." *BMC Public Health* 14, no. 1 (2014). doi:10.1186/1471-2458-14-204.
20. Costanzo, Simona, Veronica Di Niro, Augusto Di Castelnuovo, Francesco Gianfagna, Maria Benedetta Donati, Giovanni De Gaetano, and Licia Iacoviello. "Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: An updated meta-analysis." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 146, no. 4 (2013): 906-11. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.03.015.
21. Calo, L., L. Bianconi, and F. Colivicchi. "N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial." *J. Am. Coll. Cardiol.* 45, no. 10 (2005): 1723-728.
22. Permpnich, Adawan, Vithaya Kulsomboon, and Kamol Udol. "Cost-effectiveness analysis of highly concentrated n-3 polyunsaturated fatty acids in secondary prevention after myocardial infarction." *Asian Biomedicine* 9, no. 1 (2015). doi:10.5372/1905-7415.0901.364.
23. Filipovic-Pierucci A., Zarca K., Durand-Zaleski I. Markov models for health economic evaluation: The R Package Heemod. *ArXiv e-prints* 2017. R package version 0.9.1. 1702.03252.
24. Yagudina, R. I., A. Yu Kulikov, and T. Nguen. "Opredelenie «poroga gotovnosti platit'» v Rossii, v Evropejskih stranah i v stranah SNG [Definition of the "threshold of willingness to pay" in Russia, in European countries and in the CIS countries]." *Farmakoehkonomika* 4, no. 1, 7-12.
25. Kolbin, A. S., E. A. Maksimkina, and A. A. Kurylev. "Stoimost' dopolnitel'noj ehffektivnosti protivopuholevyh preparatov (po dannym ogranichitel'nyh spiskov) [Cost of additional efficacy of antitumor drugs (according to restrictive lists)]." *Remedium*, no. 11 (2016): 56-60.
26. Fox, Keith A A, Gordon Fitzgerald, Etienne Puymirat, Wei Huang, Kathryn Carruthers, Tabassome Simon, Pierre Coste, Jacques Monsegu, Philippe Gabriel Steg, Nicolas Danchin, and Fred Anderson. "Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score." *BMJ Open* 4, no. 2 (2014). doi:10.1136/bmjopen-2013-004425.
27. Villareal, R.P, R. Hariharan, and B.C Liu. "Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery." *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, no. 5 (2004): 742-48. doi:10.1016/j.accreview.2004.06.058.
28. Mathew, Joseph P., R. Parks, and J. S. Savino. "Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery." *Jama* 276, no. 4 (1996): 300-06. doi:10.1001/jama.1996.03540040044031.