



Клинико-экономический анализ применения эмпаглифлозина у больных хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса

Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Лутова В. О., Попова Е. А.

Цель. Оценить экономическую эффективность применения эмпаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по всему спектру фракции выброса (ФВ) в Российской Федерации.

Материал и методы. Проведен анализ стоимости ведения ХСН, и построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет оценить затраты с позиции государства при ведении пациентов с ХСН по всему спектру ФВ при применении эмпаглифлозина.

Результаты. Учитывая прямые затраты на купирование неблагоприятных событий, а также непрямые затраты, потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 766 028 пациентам ХСН с низкой ФВ может составить 7,6-7,8 млрд руб. за год терапии, 5 790 280 пациентам с ХСН умеренно сниженной и сохранной ФВ — 27,6-29,6 млрд руб. за год терапии. Потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 664 960 пациентам с ХСН сразу после госпитализации по поводу обострения ХСН может составить 1,4-1,6 млрд руб. за год терапии, позволив предотвратить 69 438 смертельных исходов и 60 822 повторных обострений ХСН.

Заключение. Применение эмпаглифлозина является оптимальной схемой лечения пациентов с ХСН по всему спектру ФВ как в сочетании, так и без сахарного диабета 2 типа, как с точки зрения клинической эффективности лечения, так и с позиции экономической целесообразности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эмпаглифлозин, анализ влияния на бюджет, клинико-экономический анализ, стоимость болезней.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке ООО "Берингер Ингельхайм".

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Саласюк А. С.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФ, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Барыкина И. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФ, ORCID: 0000-0002-7061-6164, Лутова В. О. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФ, ORCID: 0000-0002-0646-5824, Попова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФ, ORCID: 0000-0002-3498-7718.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): solarheart7@gmail.com

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВВП — внутренний валовый продукт, ДИ — доверительный интервал, ДС — дневной стационар, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, КД — коэффициент дифференциации, КЗ — коэффициент затратоемкости, КС — круглосуточный стационар, КСГ — клинико-статистическая группа, КСксг — коэффициент специфичности клинико-статистической группы, к которой отнесен данный случай госпитализации, КСЛП — коэффициент сложности лечения пациента, КУСмо — коэффициент уровня медицинской организации, ЛЖ — левый желудочек, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, ОМС — обязательное медицинское страхование, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РФ — Российская Федерация, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, β -АБ — бета-адреноблокаторы.

Рукопись получена 29.05.2023

Рецензия получена 09.06.2023

Принята к публикации 23.06.2023



Для цитирования: Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Лутова В. О., Попова Е. А. Клинико-экономический анализ применения эмпаглифлозина у больных хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5475. doi:10.15829/1560-4071-2023-5475. EDN PDHWAX

Clinical and economic analysis of empagliflozin therapy in patients with heart failure across the ejection fraction range

Nedogoda S. V., Salasyuk A. S., Barykina I. N., Lutova V. O., Popova E. A.

Aim. To evaluate the cost-effectiveness of empagliflozin therapy in patients with heart failure (HF) across the ejection fraction (EF) range in the Russian Federation.

Material and methods. An analysis of the cost of HF management was carried out and an analytical decision-making model was built in MS Excel, which makes it possible estimating the costs of HF management with empagliflozin from the state position.

Results. Taking into account the direct costs of adverse events, as well as indirect costs, the potential economic benefit of empagliflozin use for 766028 HF patients with low EF could be RUB 7.6-7.8 billion per year of therapy, while for 5790280 patients with HF with moderately reduced and preserved EF — RUB 27.6-29.6 billion per year of therapy. The potential economic benefit of empagliflozin for 664960 patients with HF immediately after hospitalization for an HF exacerbation

could be RUB 1.4-1.6 billion per year of therapy, allowing to prevent 69438 deaths and 60822 repeated exacerbations of HF.

Conclusion. Empagliflozin is the optimal regimen for the treatment of patients with HF across the entire EF range, both with and without type 2 diabetes, both in terms of clinical efficacy of treatment and economic feasibility.

Keywords: heart failure, empagliflozin, budget impact analysis, clinical economic analysis, cost of illness.

Relationships and Activities. The study was supported by ООО Boehringer Ingelheim.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Salasyuk A. S.* ORCID: 0000-0002-6611-9165, Barykina I. N. ORCID: 0000-0002-7061-6164, Lutova V. O. ORCID: 0000-0002-0646-5824, Popova E. A. ORCID: 0000-0002-3498-7718.

*Corresponding author:
solarheart7@gmail.com

Received: 29.05.2023 Revision Received: 09.06.2023 Accepted: 23.06.2023

For citation: Nedogoda S. V., Salasyuk A. S., Barykina I. N., Lutova V. O., Popova E. A. Clinical and economic analysis of empagliflozin therapy in patients with heart failure across the ejection fraction range. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5475. doi:10.15829/1560-4071-2023-5475. EDN PDHWAX

Сердечная недостаточность (СН) — это серьезное сердечно-сосудистое осложнение. Данная патология не только ухудшает качество жизни, но и является прогрессирующим заболеванием, которое требует последующих госпитализаций и сопровождается снижением функции почек. Актуальность проблемы профилактики и лечения хронической СН (ХСН) обусловлена быстрым увеличением числа пациентов, а также распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к развитию ХСН [1].

Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации (РФ) варьирует в пределах 7–10% [2], при этом за 16 лет число пациентов с любым функциональным классом (ФК) ХСН увеличилось в 2 раза, а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК — в 3,4 раза [2]. После постановки диагноза ХСН 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50% и 10%, соответственно [3]. Смертность при ХСН остается достаточно высокой — среди пациентов с ХСН I–IV ФК составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12% [4].

Приоритетными задачами лечения ХСН считаются замедление прогрессирования ХСН и улучшение качества жизни пациентов, а также влияние на частоту госпитализаций и прогноз. Для выполнения поставленных задач в национальных и европейских рекомендациях указаны группы лекарственных препаратов, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН [4].

Выделяют 3 основных типа ХСН по величине фракции выброса (ФВ): со сниженной ФВ (ХСНнФВ), с умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) (ХСНунФВ) и с сохраненной ФВ (ХСнсФВ).

Однако большая доказательная база по влиянию на прогноз пациентов и снижение частоты госпитализаций до недавнего времени была получена только для ХСНнФВ. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, базовая терапия ХСНнФВ включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторы (β-АБ) и альдостерона антагонисты (антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АМКР), которые рекомендуются для лечения всем пациентам с симптоматической СН (ФК II–IV) и сниженной ФВ ЛЖ <40% для снижения госпитализации из-за СН и смерти. Сакубитрил/валсартан (АРНИ) рекомендуется применять вместо иАПФ/БРА у пациентов

с симптоматической СН со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на оптимальную терапию иАПФ/БРА, β-АБ и АМКР для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [4]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) рекомендованы пациентам с ХСНнФВ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению ХСН [4].

Для лечения ХСнсФВ с классом ЕОК IB (УУР А, УДД 1) сегодня рекомендованы только петлевые диуретики для пациентов с застойными явлениями [4]. БРА, иАПФ, β-АБ и АМКР при ХСнсФВ представлены с классом ЕОК IIbV (УУР В, УДД 2) с целью снижения риска госпитализаций, связанных с обострением СН [4]. Для пациентов с ХСНунФВ также нет лечения с уровнем рекомендаций I, т.к. они основаны на данных субанализов ранее выполненных исследований. Клинические рекомендации 2020г указывают, что при лечении пациентов с ХСНунФВ следует рассмотреть возможность использования терапевтических подходов, рекомендованных для пациентов с ХСНнФВ (УУР А, УДД 2) [4].

Однако, с учетом появившейся в последнее время доказательной базы, стало понятно, что применение иНГЛТ-2 открывает большие перспективы не только в плане улучшения гликемического контроля и в профилактике микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Они продемонстрировали положительные эффекты как при лечении пациентов с ХСНнФВ в исследованиях DAPA-HF [5], EMPEROR-Reduced [6], SOLOIST-WHF [7], так и при лечении пациентов с ХСНунФВ и ХСнсФВ в исследованиях EMPEROR-Preserved [8] и DELIVER [9].

Стоит отметить, что впервые за многие годы удалось достичь результатов в лечении данной когорты пациентов.

Эмпаглифлозин — это пероральный сахароснижающий препарат из класса высокоселективных иНГЛТ-2, первым доказавший свои кардиопротективные свойства.

Применение эмпаглифлозина является инновационным подходом к управлению СД 2 типа. Кроме того, эмпаглифлозин имеет дополнительные преимущества в плане влияния на некоторые сердечно-со-

судистые факторы риска: артериальную гипертонию, ожирение и сосудистую эластичность [10].

Исследования серии EMPEROR последовательно продемонстрировали улучшение исходов ХСН при применении эмпаглифлозина.

Результаты исследования III фазы EMPEROR-Reduced с участием взрослых пациентов с ХСН и ФВ при наличии СД и без данного заболевания продемонстрировали, что прием эмпаглифлозина ассоциирован со значимым 25% снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН, составляющих первичную конечную точку [6]. Результаты первичной конечной точки в подгруппах пациентов не зависели от наличия или отсутствия СД 2 типа. Анализ ключевых вторичных конечных точек исследования показал, что эмпаглифлозин снизил относительный риск первой и повторной госпитализаций по причине СН на 30%. Кроме того, скорость снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), показателя функции почек при приеме эмпаглифлозина была более медленной, чем в случае применения плацебо.

Абсолютное снижение риска, наблюдаемое в рамках поискового анализа первичной конечной точки EMPEROR-Reduced, соответствовало показателю NNT по лечению 19 пациентов в течение 16 мес. для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН. Дополнительный поисковый анализ показал, что эмпаглифлозин на 50% снизил относительный риск совокупной ренальной конечной точки, включая терминальную стадию поражения почек и значительное снижение почечной функции.

В EMPEROR-Reduced результаты по изучению эффективности были достигнуты в условиях простого режима дозирования приема препарата 1 раз в сут. без необходимости в титровании. Профиль безопасности был аналогичен ранее установленному профилю безопасности эмпаглифлозина.

Основным результатом исследования EMPEROR-Preserved является снижение риска подтвержденного случая сердечно-сосудистой катастрофы или подтвержденной госпитализации по причине ХСН на 21% на фоне лечения эмпаглифлозином (отношение рисков (ОР) 0,79 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,69-0,90), $p < 0,001$), показатель NNT для данной конечной точки составил 30 пациентов, пролеченных в течение 26,2 мес. [8]. Причем наблюдалась однородность полученного результата в анализе по подгруппам пациентов. Эмпаглифлозин на 27% снижал риск первой или повторных госпитализаций по причине ХСН (ОР 0,73 (95% ДИ: 0,61-0,88), $p < 0,001$). По вторичной конечной точке — угловой коэффициент изменения pСКФ по сравнению с исходным уровнем — получен также подтверждающий результат: +1,36 мл/мин/1,73 м² в год на эмпаглифлозине по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Таким образом,

исследование EMPEROR-Preserved является первым в мировой практике положительным исследованием у пациентов с ХСН и ФВ >40%. Подходы к лечению этой категории пациентов ранее были ограничены подбором диуретической терапии и влиянием на коморбидные состояния. Данные результаты подтверждают, что изученная популяция пациентов имеет высокий риск сердечно-сосудистых катастроф и госпитализаций по причине ХСН, а применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. способно кардинально изменить траекторию течения заболевания. Нефропротективный эффект препарата эмпаглифлозин у пациентов с ХСН, полученный в исследовании EMPEROR-Reduced, успешно подтвержден в популяции пациентов с ХСН и ФВ и ХСН с ФВ. Результаты исследования EMPEROR-Preserved дополняют программу исследований эмпаглифлозина и вместе с результатами EMPEROR-Reduced свидетельствуют о положительном влиянии препарата при ХСН независимо от ФВ ЛЖ.

EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved являлись родственными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) с почти идентичными протоколами, исследователями и конечными точками, разделенными критерием ФВ 40%, вследствие этого стало возможным проведение совмещенного анализа. EMPEROR-Pooled представляет собой проспективно спланированный объединенный анализ EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved на уровне отдельных пациентов с оценкой влияния эмпаглифлозина на исходы почечной и СН по всему спектру ФВ. Статистический план EMPEROR-Pooled был заранее определен до включения пациентов в оба РКИ. Общее количество пациентов, включенных в объединенный анализ, составило 9718 человек.

EMPEROR-Pooled продемонстрировал согласованное влияние эмпаглифлозина на снижение числа исходов СН в группах EMPEROR-Preserved и EMPEROR-Reduced [11]. Снижение риска примерно на 30% сохранялось до ФВ 65%, кроме того, продемонстрировано значительное сокращение времени до первой госпитализации по поводу ХСН и общего числа госпитализаций (первой и повторной) по поводу ХСН среди пациентов с ФВ <65%. Примечательно, что пациенты с ФВ ≥65% имели некоторые необычные клинические особенности. В группе преобладали пожилые женщины с гипертензией без ишемической болезни сердца, у которых был низкий уровень натрийуретических пептидов даже несмотря на то, что часто присутствовала мерцательная аритмия.

Что касается почечных исходов, EMPEROR-Reduced, но не EMPEROR-Preserved продемонстрировал более низкую предполагаемую кумулятивную частоту основных почечных исходов при применении эмпаглифлозина, что свидетельствует о различиях в почечных эффектах препарата при ФВ

Таблица 1

Основные сердечно-сосудистые и почечные исходы в РКИ эмпаглифлозина при ХСН

	EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved		EMPULSE	
	Эмпа	Плацебо	Эмпа	Плацебо	Эмпа	Плацебо
Госпитализации по поводу ХСН	19,40%	24,70%	8,80%	11,80%	10,60%	14,70%
Общее число (первичных и повторных) госпитализаций по поводу ХСН	20,83%	29,62%	13,58%	18,09%	НД	НД
Композитная почечная точка	1,60%	3,10%	РНД	РНД	НД	НД
Количество госпитализаций по любой причине	73,22%	84,10%	85,62%	92,58%	НД	НД
Всего госпитализаций по поводу ХСН, требующей в/в введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механического вмешательства	6,22%	9,96%	1,50%	2,40%	НД	НД
Всего госпитализаций по поводу ХСН, требующей терапии в ОРИТ	6,33%	9,16%	2,90%	3,90%	НД	НД
Общее количество (первичных и повторных) экстренных посещений при обострении ХСН, требующем в/в терапии	9,88%	13,98%	5,00%	9,50%	НД	НД
Смерть по любой причине	РНД	РНД	РНД	РНД	4,20%	8,30%

Сокращения: НД — нет данных, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, РНД — разница не достоверна, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

<40% и ≥40% [12]. После этих результатов исследователи пересмотрели определение, используемое для основных почечных событий в исследованиях EMPEROR. Случаи почечной смерти не учитывались, а устойчивое снижение рСКФ определялось при пороговом значении 40%. Более традиционное определение серьезных почечных событий включает почечную смерть и устойчивое снижение рСКФ на 50% или более. С этим новым определением влияние эмпаглифлозина на почечные исходы в исследовании EMPEROR-Preserved оставалось незначительным, но теперь выяснилось, что ФВ влияет на эффект эмпаглифлозина на почечные исходы (Р для тренда =0,02).

Отдельный интерес представляют результаты РКИ EMPULSE [13], в котором 530 пациентов с первичным диагнозом острой *de novo* или декомпенсированной ХСН независимо от ФВ (среднее время от госпитализации до рандомизации — 3 дня) были рандомизированы для приема эмпаглифлозина 10 мг 1 раз в сут. или плацебо. Первичной конечной точкой была клиническая польза, определяемая как иерархическая комбинация смерти от любой причины, количества эпизодов ХСН и времени до первого эпизода ХСН, или 5-балльная или более разница в изменении по сравнению с исходным уровнем в опроснике KCCQ-TSS. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, было клиническое преимущество по сравнению с плацебо (стратифицированный коэффициент выигрыша 1,36; 95% ДИ: 1,09-1,68; Р=0,0054), что соответствовало первичной конечной точке. Клиническая польза наблюдалась как при острой *de novo*, так и при декомпенсированной ХСН независимо от ФВ или наличия или отсутствия СД. Эти результаты показывают, что начало лечения эмпаглифлозином у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, хорошо переносится и приводит

к значительному клиническому улучшению в течение 90 дней после начала лечения.

Учитывая вышеизложенное, проведение оценки клинико-экономической эффективности применения эмпаглифлозина в условиях реальной клинической практики в РФ для лечения ХСН по всему спектру ФВ является актуальным, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет оценить затраты при ведении пациентов с ХСН по всему спектру ФВ при применении эмпаглифлозина.

В ходе исследования было определено количество больных ХСН. Распространенность клинически выраженной ХСН в общей популяции РФ составляет в среднем 4,5% [4]. С учетом общей численности населения на 2022г количество пациентов с ХСН в РФ составляет ~6,6 млн человек. При этом процент пациентов с ХСНнФВ (ФВ <40%), по данным фармакоэпидемиологического исследования "Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ", включившего 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) в 10 регионах РФ [14], составляет 11,6%. С учетом этого, количество пациентов с ХСНнФВ (ФВ <40%) составит ~766 028 человек, количество пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ — 5 790 280 человек.

Отдельно рассчитали количество госпитализаций ХСН в течение года (на основании численности пациентов и результатов исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved (группа плацебо)) для оценки потенциального эффекта применения

Таблица 2

Одногодичная вероятность наступления событий при применении эмпаглифлозина у пациентов с ХСН

	EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved		EMPULSE	
	Эмпа	Плацебо	Эмпа	Плацебо	Эмпа	Плацебо
Госпитализации по поводу ХСН	14,93%	19,17%	4,14%	5,60%	27,53%	36,68%
Общее число (первичных и повторных) госпитализаций по поводу ХСН	16,07%	23,16%	6,48%	8,75%	НД	НД
Композитная почечная точка	1,20%	2,33%	РНД	РНД	НД	НД
Количество госпитализаций по любой причине	62,77%	74,82%	58,92%	69,67%	НД	НД
Всего госпитализаций по поводу ХСН, требующей в/в введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механического вмешательства	4,70%	7,57%	0,69%	1,11%	НД	НД
Всего госпитализаций по поводу ХСН, требующей терапии в ОРИТ	4,79%	6,95%	1,34%	1,81%	НД	НД
Общее количество (первичных и повторных) экстренных посещений при обострении ХСН, требующем в/в терапии	7,51%	10,68%	2,33%	4,48%	НД	НД
Смерть по любой причине	РНД	РНД	РНД	РНД	11,60%	22,04%

Сокращения: НД — нет данных, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, РНД — разница не достоверна, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

эмпаглифлозина у пациентов во время госпитализации по поводу ХСН на основании результатов РКИ EMPULSE. Число пациентов с ХСН и госпитализацией (ФВ <40%) составило 477 287 пациентов в год, ФВ ≥40% — 187 673 пациентов в год, всего — 664 960 госпитализаций в год по причине ХСН.

Затем произвели экстраполяцию имеющихся данных о клинической эффективности эмпаглифлозина на реальную когорту больных ХСН по всему спектру ФВ, получив таким образом численное выражение количества предотвращенных случаев сердечно-сосудистых катастроф при использовании эмпаглифлозина.

Анализ клинической эффективности эмпаглифлозина при ХСН по всей ФВ ЛЖ

Эмпаглифлозин — это первый препарат для лечения СД 2 типа, который доказал способность снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровень смертности от них, что было продемонстрировано в опубликованных результатах исследования EMPA-REG OUTCOME [10]. Результаты РКИ EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved и EMPULSE продемонстрировали, что прием эмпаглифлозина ассоциирован со значимым снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН, составляющих первичную конечную точку.

Данные об эффективности эмпаглифлозина в сравнении с плацебо представлены в таблице 1.

Поскольку длительность РКИ EMPEROR-Reduced составляла 16 мес. (1,33 года), EMPEROR-Preserved 26,2 мес. (2,18 года) — а результаты о клинической эффективности представлены за соответствующий период, для расчета одногодичной вероятности наступления событий были использованы нижеуказанные формулы с промежуточным расчетом частоты событий (табл. 2) [15]:

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

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

где p — вероятность наступления события, t — время наступления события, λ — частота событий.

Далее были рассчитаны прямые и непрямые медицинские затраты на ведение пациентов с ХСН.

В модели были учтены прямые и непрямые медицинские затраты на всю когорту пациентов.

Расчет прямых затрат

В анализ были включены следующие прямые затраты:

- Госпитализация по поводу ХСН, включая требующих в/в введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механического вмешательства, или госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- Госпитализация по поводу ухудшения функции почек;
- Госпитализация по любой причине, за исключением ХСН и ухудшения почечной функции.

Для расчета затрат системы обязательного медицинского страхования (ОМС) были использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистической группе (КСГ), и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный стационар (КС) (41 858,10 руб.) или в дневной стационар (ДС) (25 780,50 руб.) в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 29 декабря 2022г № 2497 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов"¹ (табл. 1).

¹ Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022г № 2497 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов". <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUyX8cw12X7ugkeKRrRGjb.pdf>.

Таблица 3

Значения базовой ставки,
применяемые при расчете прямых затрат

	ДС	КС
Тариф расчетный, ПГГ 2023, руб.	16 757,33	25 114,86
Медианный тариф, 2023, руб.	15 029,11	25 968,50

Сокращения: ДС — дневной стационар, КС — круглосуточный стационар, ПГГ — программа государственных гарантий.

При этом производили расчет стоимости госпитализации по 2 сценариям: "Тариф расчетный, ПГГ 2023" и "Медианный тариф, 2023".

• "Тариф расчетный, ПГГ 2023" рассчитывали с учетом того, что средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на один случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах ОМС и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь. В соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинко-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России от 29 декабря 2018г № 242-од², использовались поправочные коэффициенты "к", равные для КС 0,65 и для ДС 0,60 (65% и 60% от среднего норматива финансовых затрат, соответственно).

• Тариф "Медианный тариф, 2023" рассчитывался с учетом данных о величине базовых ставок в регионах по данным Фарм-компас, 2023.

Помимо этого, модель позволяет осуществлять расчет с использованием базовых ставок конкретно региона РФ.

Значения базовой ставки, использованные в анализе, представлены в таблице 3.

Расчет средней стоимости законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС, осуществлялся по формуле³:

$СС_{КСГ} = БС * КД * (КЗ_{КСГ} * КС_{КСГ} * КУСмо + КСЛП)$, где БС — размер базовой ставки без учета коэффициента дифференциации, руб., КЗ_{КСГ} — коэффициент относительной затратно-емкости по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации, КС_{КСГ} — коэффициент специфики КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации, КУСмо — коэффициент уровня медицинской организации, КД — коэффициент дифференциации, КСЛП — коэффициент сложности лечения пациента.

В связи с наличием в структуре пациентов с ХСН лиц с СД 1 и 2 типов, а также пациентов старше 75 лет, учитывался КСЛП. Расчеты суммарного зна-

чения КСЛП (КСЛПсумм) при наличии нескольких критериев выполняются по формуле:

$КСЛП_{сумм} = КСЛП_1 + (КСЛП_2 - 1) + (КСЛП_n - 1)$.

При этом в соответствии с Рекомендациями суммарное значение КСЛП при наличии нескольких критериев не превышало 1,8, за исключением случаев сверхдлительной госпитализации.

Процент пациентов с СД и старше 75 лет определялся на основании фармакоэпидемиологического исследования "Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ", включившего 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном ЛПУ в 10 регионах РФ [14].

КС_{КСГ}, КД и КУСмо были признаны равными 1, из-за наличия региональных особенностей расчета стоимости страховых случаев по КСГ. Это может быть рассмотрено как ограничение исследования.

КСГ, использованные для расчета прямых медицинских затрат, представлены в таблице 4.

Расчет стоимости госпитализации ХСН, потребовавшей пребывания в ОРИТ, рассчитывался с учетом средней длительности пребывания пациента с ХСН на койке в ОРИТ — от 1 до 2,9 сут. [14] и тарифом на услугу "Реанимация 1-ой категории сложности (до 24 часов включительно)" в г. Санкт-Петербурге на 2023г⁴.

Итоговые затраты, связанные с ХСН, представлены в таблице 5.

Расчет не прямых затрат

Были выделены следующие не прямые затраты, обусловленные осложнениями ХСН:

- расчет недополученного внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте;
- выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности.

Процент трудоспособного населения, для которого производился расчет не прямых затрат, составил 20,4%, по данным фармакоэпидемиологического ис-

² Методические рекомендации по проведению сравнительной клинко-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России от 29 декабря 2018г. № 242-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.

³ Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (совместное письмо от 26.01.2023 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 31-2/И/2-1075 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 00-10-26-2-06/749) и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара. <https://www.foms.gov.ru/upload/iblock/349/3496b00f7d7f1d570beedf91cbc9e91b.pdf>.

⁴ Закон Санкт-Петербурга "О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов" от 14.12.2022 № 737-121 и Генеральное тарифное соглашение <https://gmpb2.ru/obshchaya-informatsiya/informatsiya-dlya-patsientov/generalnoe-tarifnoe-soglasenie-na-2023-god>.

Таблица 4

КСГ, применяемые при лечении ХСН

№	КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Код профиля	Профиль
128	st18.001	Почечная недостаточность	1,66	18	Нефрология (без диализа)
49	ds18.001	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	25	Сердечно-сосудистая хирургия
246	st25.004	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27	Терапия
263	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	27	Терапия
264	st27.009	Соматические заболевания, осложненные старческой астенией	1,5	38	Гериатрия
431	st38.001	Болезни системы кровообращения, взрослые	0,8	13	Кардиология
39	ds13.001	Болезни системы кровообращения с применением инвазивных методов	3,39	13	Кардиология
40	ds13.002	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,84	25	Сердечно-сосудистая хирургия

Сокращения: КЗ — коэффициент затратоемкости, КСГ — клиничко-статистическая группа.

Таблица 5

Стоимость лечения 1 случая осложнения, руб.

Осложнение	Тариф расчетный, ПГГ 2023	Медианный тариф, 2023
Госпитализация по поводу ХСН	31 814,21	36 550,62
Экстренный визит при ухудшении состояния	35 442,41	33 708,87
Госпитализация по любой причине	26 347,17	30 269,66
Госпитализация ХСН с ОРИТ	18 140,70	18 140,70
Госпитализация ХСН с вмешательствами	165 401,68	165 401,68
Госпитализация по поводу ХБП	37 215,03	39 236,63

Сокращения: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПГГ — программа государственных гарантий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

следования "Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ", включившего 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном ЛПУ в 10 регионах РФ [14].

Недополученный ВВП вследствие потерь из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте, которые несут государство и общество в целом как упущенную выгоду в производстве ВВП, рассчитывали исходя из количества дней нетрудоспособности работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сут., равный 2 865,24 руб./сут. (объем ВВП на душу населения в 2022г составлял 1 045 813,09 руб.⁵) (расчет недополученного ВВП). При расчете выплаты заработной платы по нетрудоспособности величину средней начисленной заработной платы по стране за 2022г умножали на количество дней временной нетрудоспособности в связи с развитием событий. Средняя заработная плата в 2022г в РФ составляла 64 191 руб./мес., или 2 139,70 руб./сут.⁶, 1 711,76 с учетом коррекции на коэффициент стажа

(в среднем 6-8 лет)⁷. Длительность нетрудоспособности при ХСН и хронической болезни почек определяли согласно средним ориентировочным срокам временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах⁸. Средняя длительность госпитализации по любой причине принималась равной 11 суткам [16].

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выступали следующие переменные:

- Эффективность "снижение госпитализаций ХСН", эмпагlifлозин;
- Стоимость базовой ставки КС;
- Стоимость базовой ставки ДС;
- ВВП, руб.;
- Количество пациентов с ХСН.

Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20%.

⁵ Федеральная служба государственной статистики [Интернет]. Внутренний валовой продукт. Электронный ресурс. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/WVP_kvartal_s%201995-2022.xls. Доступ от 21.06.2022г.

⁶ Федеральная служба государственной статистики [Интернет]. Рынок труда, занятость и заработная плата. Электронный ресурс. https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries. Доступ от 21.06.2022г.

⁷ Федеральный закон от 29.12.2006 № 255-ФЗ (ред. от 03.04.2023) "Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством" <https://mintrud.gov.ru/docs/laws/4>.

⁸ <Письмо> ФСС РФ от 01.09.2000 № 02-18/10-5766 <Об ориентировочных сроках временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах> (вместе с "Рекомендациями...", утв. 18.08.2000, Минздравом РФ 21.08.2000 № 2510/9362-34, ФСС РФ 21.08.2000 № 02-08/10-1977П) <https://docs.cntd.ru/document/902358945>.

Таблица 6

**Экстраполяция возможных результатов эффективности эмпаглифлозина
у больных ХСН в течение 1 года**

Количество предотвращенных случаев за 1 год терапии	ФВ <40	ФВ ≥40
Общее число госпитализаций по поводу ХСН	53 876	229 469
из них:		
— требующих в/в введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механического вмешательства	21 750	24 161
— требующих терапии в ОРИТ	16 455	27 063
Общее количество (первичных и повторных) экстренных посещений при обострении ХСН, требующем в/в терапии	24 119	124 504
Количество госпитализаций по любой причине	91 538	622 545
Ухудшение функции почек	8 599	РНД

Сокращения: РНД — разница не достоверна, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 7

**Расчет потенциальной экономии бюджетных средств
при применении эмпаглифлозина у больных ХСН в течение 1 года**

Снижение затрат бюджета в 1 год терапии	На когорту		На 1 пациента	
	ФВ <40	ФВ ≥40	ФВ <40	ФВ ≥41
Экономия прямых затрат (терапия осложнений), руб.				
Тариф расчетный, ПГГ 2023	6 561 666 886,96	24 391 184 852,13	8 635,93	4 212,44
Медианный тариф, 2023	6 759 189 253,55	26 481 644 026,20	8 895,89	4 573,47
Экономия не прямых затрат, руб.	1 030 318 807,07	3 159 853 171,02	1 356,02	545,72
Общая экономия затрат бюджета, руб.				
Тариф расчетный, ПГГ 2023	7 591 985 694,03	27 551 038 023,15	9 991,95	4 758,15
Медианный тариф, 2023	7 789 508 060,62	29 641 497 197,22	10 251,91	5 119,18

Сокращения: ПГГ — программа государственных гарантий, ФВ — фракция выброса.

Таблица 8

**Экстраполяция возможных результатов эффективности эмпаглифлозина,
назначенного во время госпитализации по поводу ХСН**

Количество событий в течение 1 года	Эмпаглифлозин	Плацебо	Разница
Смертельный исход	77 146	146 585	69 438
Повторная госпитализация по поводу ХСН	183 080	243 902	60 822
Стоимость событий в течение 1 года			
Смертельный исход	0	0	
Повторная госпитализация по поводу ХСН			
Тариф расчетный, ПГГ 2023	4 114 278 236,06	5 481 100 451,08	-1 366 822 215,02
Медианный тариф, 2023	4 726 800 272,08	6 297 111 088,99	-1 570 310 816,91

Сокращения: ПГГ — программа государственных гарантий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

Анализ потенциальной выгоды эмпаглифлозина при ХСН по всей ФВ ЛЖ

С помощью описанной ранее методики было рассчитано численное выражение количества предотвращенных случаев смерти при использовании эмпаглифлозина у больных ХСН (табл. 6).

Затем, учитывая рассчитанные ранее прямые затраты на купирование событий, а также не прямые затраты, был рассчитан потенциальный экономический эффект применения эмпаглифлозина у больных ХСН (табл. 7).

При анализе структуры затрат выявлено, что максимальное снижение затрат на ведение пациентов с осложнениями происходит за счет снижения прямых затрат.

Анализ чувствительности

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа влияния на бюджет был проведен однофакторный анализ чувствительности. Как было указано ранее, уровень неопределенности был равен 20%. Таким образом, выбранные параметры были изменены на $\pm 20\%$ от базового уровня (детерминированного уровня). В анализе были учтены измене-

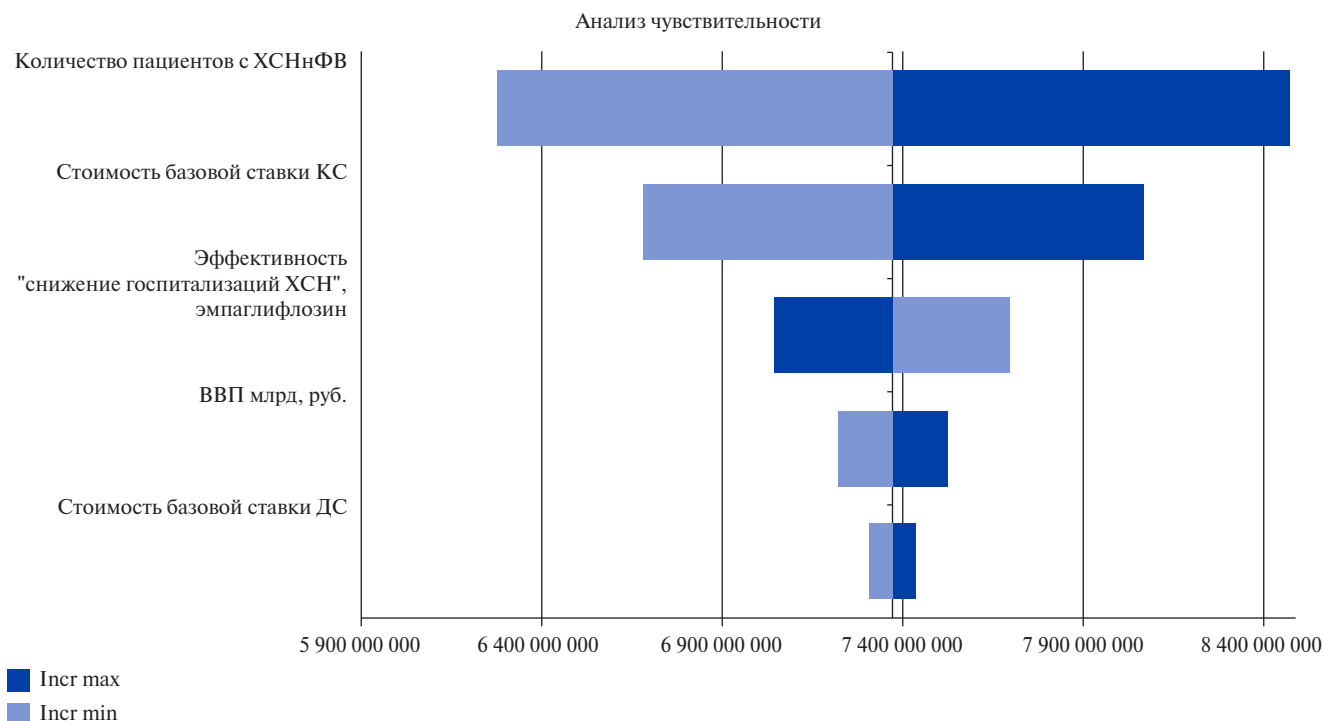


Рис. 1. Диаграмма торнадо.

Сокращения: ВВП — внутренний валовой продукт, ДС — дневной стационар, КС — круглосуточный стационар, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, Incr max — значение экономии на терапии эмпаглифлозином при максимальном значении соответствующего параметра, Incr min — значение экономии на терапии эмпаглифлозином при минимальном значении соответствующего параметра.

ния эффективности эмпаглифлозина, стоимость медицинских услуг, ВВП и численность больных ХСН. В качестве критерия влияния на бюджет использовали значение экономии бюджетных средств при применении эмпаглифлозина.

По результатам анализа чувствительности были выбраны параметры, которые имели высокую степень влияния на конечный результат исследования, и построена диаграмма торнадо (рис. 1).

Как видно из диаграммы, результат анализа влияния на бюджет наиболее чувствителен к численности целевой популяции и стоимости госпитализации в КС.

Анализ потенциальной выгоды при использовании эмпаглифлозина у больных ХСН во время госпитализации

Отдельно с помощью описанной ранее методики было рассчитано численное выражение количества предотвращенных случаев смерти при использовании эмпаглифлозина у больных ХСН во время госпитализации (664 960 госпитализаций в год по причине ХСН) (табл. 8).

Обсуждение результатов

Учитывая прямые затраты на купирование неблагоприятных событий, а также не прямые затраты на выплаты пособий по нетрудоспособности и потерь

ВВП, потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 766 028 пациентам ХСНнФВ может составить 7,6–7,8 млрд руб. за год терапии, 5 790 280 пациентам с ХСНунФВ и ХСНсФВ — 27,6–29,6 млрд руб. за год терапии.

Клинико-экономические исследования, проведенные в РФ, подтверждают, что назначение иНГЛТ-2 пациентам с ХСН приводит к сокращению затрат системы здравоохранения [17, 18]. Однако отечественных исследований, посвященных экономическим аспектам применения иНГЛТ-2 у пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ, на момент проведения исследования опубликовано не было.

Зарубежные клинико-экономические исследования также подтверждают экономическую целесообразность применения эмпаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ [19–21], при этом ряд исследований подтверждают сохраняющиеся экономические преимущества применения данного препарата и у пациентов с ХСНсФВ [22–24].

Отдельного внимания заслуживают результаты экстраполяции результатов РКИ EMPULSE [13], в котором пациенты, получавшие эмпаглифлозин сразу после эпизода декомпенсации ХСН с госпитализацией, получали значимые преимущества. Потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 664 960 пациентам

с ХСН сразу после госпитализации по поводу обострения ХСН может составить 1,4–1,6 млрд руб. за год терапии, позволив предотвратить 69 438 смертельных исходов и 60 822 повторных обострений ХСН.

Таким образом, на основании полученных результатов клинико-экономического анализа, препарат эмпаглифлозин может быть рекомендован для включения в стандарты медицинской помощи, клинические рекомендации, формуляры ЛПУ, шаблоны заявок в рамках регионального и федерального льготного лекарственного обеспечения, а также федеральные и региональные программы, направленные на улучшение контроля клинического течения ХСН_{нФВ}, ХСН_{унФВ} и ХСН_{сФВ}.

Ограничения исследования. Наше исследование следует интерпретировать в контексте его ограничений.

Во-первых, РКИ, положенные в основу анализа эффективности, обладают рядом собственных ограничений: отличия РКИ от клинической практики в РФ в силу отличия исходных характеристик пациентов и стратегий их терапии, большая приверженность к терапии в рамках проведения РКИ и другие известные проблемы интерпретации их результатов.

Во-вторых, расчет затрат на осложнения в данной работе производился исключительно с позиции затрат государства. При расчете стоимости госпитализаций при возникновении осложнений мы опирались на ряд допущений, в частности, все тарифы при лечении осложнений посчитаны для универсального случая лечения, без применения отдельных коэффициентов по причине отсутствия данных реальной

клинической практики, в расчётах не учитывалась стоимость ведения коморбидной патологии. Таким образом, в настоящем анализе расчетная стоимость лечения и ведения ХСН существенно меньше реальной и отражает только позицию государства, а также только затраты на включенные в анализ эффективности РКИ осложнения, тогда как спектр ассоциированных с ХСН осложнений существенно шире. К сожалению, в связи с отсутствием репрезентативных данных на настоящий момент не представляется возможным рассчитать эффект назначения эмпаглифлозина на частоту развития других осложнений ХСН.

В-третьих, в настоящем анализе стоимость смертельных исходов принималась равной нулю, что не отражает реальное влияние летальных исходов на экономические показатели⁹.

Заключение

Применение эмпаглифлозина является оптимальной схемой лечения пациентов ХСН_{нФВ}, ХСН_{унФВ} и ХСН_{сФВ} как в сочетании, так и без СД 2 типа, как с точки зрения клинической эффективности лечения, так и с позиции экономической целесообразности.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке ООО "Берингер Ингельхайм".

⁹ "Стоимость" человеческой жизни в России с учетом морального ущерба в начале 2018 года поднялась до 46,9 млн. рублей — исследование Финансового университета при Правительстве РФ. Электронный ресурс. http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf. Доступ от 21.05.2021г.

Литература/References

- Arutyunov GP, Lopatin YM, Ametov AS, et al. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(12):1491-7. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С. и др. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1491-7. doi:10.26442/00403660.2021.12.201281.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001;22(15):1318-27. doi:10.1053/euhj.2000.2533.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Docherty KF, McMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):27-30. doi:10.1002/ehfj.2075.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
- Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1094. doi:10.1056/NEJMc1600827.
- Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416-26. doi:10.1093/eurheartj/ehab798.
- Packer M, Butler J, Zannad F, et al.; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1531-3. doi:10.1056/NEJMc2112411.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.
- Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoeconomic analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В. и др. Фармакоэкономический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
- Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6. doi:10.2165/00019053-200725010-00002.
- Pogonin AV, Lyutsko VV. Dynamics of the main indicators of medical organizations providing care in inpatient settings. *Modern Problems of Health Care and Medical*

- Statistics. 2022;3:804-11. (In Russ.) Порогин А.В., Люцко В.В. Динамика основных показателей деятельности медицинских организаций, оказывающих помощь в стационарных условиях. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;3:804-11. doi:10.24412/2312-2935-2022-3-804-811.
17. Nedogoda SV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II-IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51. (In Russ.) Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II-IV функционального класса NYHA в Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51. doi:10.26442/20751753.2020.10.200349.
 18. Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development" when using valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5386. (In Russ.) Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациен-
тов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5386. doi:10.15829/1560-4071-2023-5386.
 19. Liao CT, Yang CT, Kuo FH, et al. Cost-Effectiveness Evaluation of Add-on Empagliflozin in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction From the Healthcare System's Perspective in the Asia-Pacific Region. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750381. doi:10.3389/fcvm.2021.750381.
 20. Lin X, Lin M, Liu M, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: an analysis from the Chinese healthcare perspective. *J Thorac Dis*. 2022;14(5):1588-97. doi:10.21037/jtd-22-463.
 21. Nguyen BN, Mital S, Bugden S, Nguyen HV. Cost-effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2023;376:83-9. doi:10.1016/j.ijcard.2023.01.080.
 22. Zhou J, Liew D, Kaye DM, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(10):e008638. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008638.
 23. Zheng J, Parizo JT, Spertus JA, et al. Cost-effectiveness of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Intern Med*. 2022;182(12):1278-8. doi:10.1001/jamainternmed.2022.5010.
 24. Lou Y, Hu T, Huang J. Cost-Effectiveness of Adding Empagliflozin to Standard Treatment for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients in China. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(1):47-57. doi:10.1007/s40256-022-00550-9.